

Сибирское медицинское обозрение

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Март-апрель 2017 **2** (104)



Сибирское медицинское обозрение

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Март-апрель 2017 **2**(104)

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор

д. м. н., профессор И. П. Артюхов

Зам. главного редактора:

д. м. н., профессор М. М. Петрова
д. м. н., профессор Л. М. Куртасова

Выпускающий редактор:

д. м. н., профессор С. Ю. Никулина

Первый номер журнала «Сибирское медицинское обозрение» вышел в свет в 1918 году. Это был первый медицинский журнал в Сибири. У истоков его стояли известные деятели в области клинической медицины, общественного здоровья и здравоохранения Красноярска В. М. Крутовский, П. И. Мажаров, Р. К. Пикок, П. Н. Коновалов и другие. Журнал возрожден в 2001 году по решению Ученого совета КрасГМА.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

ПИ № ФС77-38747 от 29 января 2010 г.

Адрес редакции:

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
Тел. 8 (391) 220-06-28, факс (391) 223-78-35
E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozenie@yandex.ru

Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:
Пресса России: годовой — 79794, полугодовой — 41043.

Допечатная подготовка ООО «Издательский дом «Новый Енисей»

Адрес: 660049, г. Красноярск, ул. Дубровинского, д. 58/18

Тел. (391) 291-62-52, e-mail: novenisey@mail.ru

Отпечатано в типографии ООО «Версо»

Адрес: 660079, г. Красноярск, ул. А. Матросова, 30к

Тел./факс (391) 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru

Подписано в печать 25.05.2017 г. Дата выхода в свет 05.06.2017 г.

Формат 60+84/8, п.л. 9,5. Печать офсетная. Заказ № 332. Тираж 1000 экз.

Цена договорная. Производственно-практическое издание.

Фотография на 1-й стр. обложки Влада Степанова.

Редакционная коллегия

В. В. Алямовский – д. м. н., профессор
Ю. С. Винник – д. м. н., профессор
М. Ю. Галактионова – д. м. н., доцент
Ю. И. Гринштейн – д. м. н., профессор
А. И. Грицан – д. м. н., профессор
Н. А. Горбач – д. м. н., профессор
И. В. Демко – д. м. н., профессор
Н. В. Исаева – д. м. н., профессор
В. В. Козлов – к. м. н., доцент
В. И. Кудашов – д. ф. н., профессор
В. Т. Манчук – член-корр. РАН
Н. Н. Медведева – д. м. н., профессор
А. А. Савченко – д. м. н. профессор
А. Б. Салмина – д. м. н., профессор
П. А. Самотесов – д. м. н., профессор
Д. В. Черданцев – д. м. н., профессор
А. А. Чернова – д. м. н., доцент
Н. А. Шнайдер – д. м. н., профессор
А. В. Шульмин – д. м. н., доцент
В. Б. Цхай – д. м. н., профессор

Редакционный совет

О. Л. Барбараш (Кемерово) – д. м. н., профессор
А. Верхратский (Великобритания) – д. м. н., профессор
М. И. Воевода (Новосибирск) – член-корр. РАН
А. В. Калининченко (Новосибирск) – д. м. н., профессор
Р. С. Карпов (Томск) – акад. РАН
Э. В. Каспаров (Красноярск) – д. м. н., профессор
А. Д. Куимов (Новосибирск) – д. м. н., профессор
И. О. Маринкин (Новосибирск) – д. м. н., профессор
В. А. Марков (Томск) – д. м. н., профессор
А. А. Модестов (Москва) – д. м. н., профессор
А. И. Новиков (Омск) – д. м. н., профессор
Р. Г. Оганов (Москва) – акад. РАН
В. П. Пузырев (Томск) – акад. РАН
А. Г. Чучалин (Москва) – акад. РАН
А. Эберт (Германия) – д. м. н., профессор

Siberian medical review

SIX ISSUES
A YEAR

Was founded in 1918

 March-April 2017 **2** (104)

The founders:

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Editor in Chief

Doctor of Medical Science, Professor I. P. Artyukhov

Deputy Chief Editors:

Doctor of Medical Science, Professor M. M. Petrova

Doctor of Medical Science, Professor L. M. Kurtasova

Issue Editor:

Doctor of Medical Science, Professor S. Yu. Nikulina

The first issue of the journal "Siberian medical review" was published in 1918. It was the first medical journal in Siberia. At the beginnings of the journal were well-known persons of the clinical medicine, public health in Krasnoyarsk – V. M. Krutovsky, P. I. Mazharov, R. K. Peacock, P. N. Konovalov and others. The journal was revived in 2001 by the decision of the KrasSMA Academic Council.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technologies and Mass Communications PI No. FS 77-38747 dated January 29, 2010.

The editorial office:

1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022

Phone +7 391 220-06-28, fax +7 391 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozrenie@yandex.ru

Subscription indexes in catalogs of the Russian Federation:

Media of Russia: annual – 79794, half-yearly – 41043.

Prepress «Publishing House «New Yenisey», LTD»

Phone +7 391 291-62-52, e-mail: novenisey@mail.ru

Printed in the workshops «Verso, LTD»

Phone/fax +7 391 235-04-89

Signed in printing 25.05.2017 г. Format 60+84/8, p.p. 9,5.

Offset printing. Ordering № 332. Print run 1000 copies.

The price is negotiable. Production and Practical Edition.

Photo on the front cover Vyacheslav Stepanov

Editorial Board

V. V. Alyamovskiy – Doctor of Medical Science, Professor

Yu. S. Vinnik – Doctor of Medical Science, Professor

M. Yu. Galaktionova – Doctor of Medical Science, Associate Professor

Yu. I. Grinshtein – Doctor of Medical Science, Professor

A. I. Gritsan – Doctor of Medical Science, Professor

N. A. Gorbach – Doctor of Medical Science, Professor

I. V. Demko – Doctor of Medical Science, Associate Professor

N. V. Isaeva – Doctor of Medical Science, Associate Professor

V. V. Kozlov – Candidate of Medical Science, Associate Professor

V. I. Kudashov – Doctor of Philosophical Sciences, Professor

V. T. Manchuk – Corresponding Member of RAS

N. N. Medvedeva – Doctor of Medical Science, Professor

A. A. Savchenko – Doctor of Medical Science, Professor

A. B. Salmina – Doctor of Medical Science, Professor

P. A. Samotyosov – Doctor of Medical Science, Professor

D. V. Cherdantsev – Doctor of Medical Science, Professor

A. A. Chernova – Doctor of Medical Science, Associate Professor

N. A. Shnayder – Doctor of Medical Science, Professor

A. V. Shulmin – Doctor of Medical Science, Associate Professor

V. B. Tskhay – Doctor of Medical Science, Professor

Editorial Advisory Board

O. L. Barbarash – Doctor of Medical Science, Professor

A. V. Verkhatsky (UK) – MD, PhD, DSc, Professor

M. I. Voyevoda (Novosibirsk, Russia) – Corresponding Member of RAS

A. V. Kalinichenko (Novosibirsk, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor

R. S. Karpov (Tomsk, Russia) – Academician of RAS

E. V. Kasparov (Krasnoyarsk, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor

A. D. Kuimov (Novosibirsk, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor

I. O. Marinkin (Novosibirsk, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor

A. A. Modestov (Moscow, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor

V. A. Markov (Tomsk, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor

A. I. Novikov (Omsk, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor

R. G. Oganov (Moscow, Russia) – Academician of RAS

V. P. Puzryyov (Tomsk, Russia) – Academician of RAS

A. G. Chuchalin (Moscow, Russia) – Academician of RAS

V. V. Shprakh (Irkutsk, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor

A. D. Ebert (Germany) – MD, PhD, Professor

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Кузьмина О.К., Рутковская Н.В. Ремоделирование миокарда при поражениях клапанов сердца.	5
Бердников С.В., Бердникова О.А. Тестостерон-заместительная терапия и кардиоваскулярный риск.	14

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Зыков М.В., Кашталап В.В., Каретникова В.Н., Макеева О.А., Гончарова И.А., Барбараш О.Л. Роль полиморфизмов RS4291 и RS4343 гена ACE в модификации шкалы Grace у больных с острым коронарным синдромом.	22
Иванова А. А., Максимов В. Н., Малютина С.К., Новоселов В. П., Савченко С. В., Воевода М. И. Исследование ассоциации с внезапной сердечной смертью новых молекулярно-генетических маркеров, выявленных в собственном полногеномном ассоциативном исследовании.	29
Шек А. Б., Курбанов Р. Д., Абдуллаева Г. Ж., Нагай А. В., Хошимов Ш. У., Низамов У. И., Зияева А. В. Связь генетического полиморфизма CYP3A5 и SLCO1B1 с мышечными симптомами, вызванными симвастатином у больных ИБС, этнических узбеков: результаты исследования случай-контроль.	35
Генкель В. В. Локальная и регионарная сосудистая жесткость у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом типа 2 с повышенными значениями лодыжечно-плечевого индекса.	41
Гаврилова Е. С., Яшина Л. М. Оценка факторов кардиоваскулярного риска и образовательные технологии их коррекции в молодежной популяции.	48
Анкудинов А.С., Калягин А.Н., Омана С.С. Факторы прогноза хронической сердечной недостаточности у высококомплаентных пациентов.	56
Орлов А. В., Ротарь О. П., Бояринова М. А., Алиева А. С., Могучая Е. В., Паскарь Н. А., Солнцев В. Н., Баранова Е. А., Конради А. О. Тревожно-депрессивные расстройства – связующее звено между социально-экономическими, поведенческими и биологическими сердечно-сосудистыми факторами риска?	60
Алексеев И. А. Сравнительный анализ выраженности гипертрофии левого желудочка и сократительной функции миокарда у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертонией.	66
Рубаненко О.А. Антикоагулянтная терапия у коморбидных пациентов с разными формами фибрилляции предсердий (ретроспективный госпитальный анализ).	71
Баздырев Е. Д., Поликутина О. М., Каличенко Н. А., Слепынина Ю. С., Барбараш О. Л. Нарушение респираторной функции легких у пациентов с ишемической болезнью сердца перед плановым проведением коронарного шунтирования.	77

ЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Ревич Б. А., Шапошников Д. А. Особенности воздействия волн холода и жары на смертность в городах с резко-континентальным климатом.	84
Цыганкова Д. П., Мулерова Т. А., Огарков М. Ю., Саарела Е. Ю., Кузьмина А. А., Казачек Я. В., Барбараш О. Л. Динамика распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди шорцев под влиянием изменившихся условий проживания.	90

ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Герасимов С.Н., Посненкова О.М., Киселев А.Р., Попова Ю.В., Попов И.А., Гриднев В.И. Характеристики пациентов с артериальной гипертензией, влияющие на достижение целевого давления: данные поликлиники рабочего поселка.	97
Чепурненко С. А., Артюхова Н. В., Шавкута Г. В. Трех- и шестимесячный опыт использования эплеренона у пациентов с ишемической дилатационной кардиопатией без признаков декомпенсации.	103

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Козик В. А., Ложкина Н. Г., Глебченко Е. А., Хасанова М. Х., Куимов А. Д. Инфаркт миокарда у пациента со сложной анатомией коронарных сосудов и анемическим синдромом.	109
Шестерня П.А., Васильева А.О., Шкиль Л.М., Онищенко С.Б., Михайлова К.О., Никитина М.А. Синдром Титце – междисциплинарный клинический случай.	112

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

- Kuzmina O.K., Rutkovskaya N.V.* Myocardial remodeling in patients with heart valves disorders. 5
- Berdnikov S.V., Berdnikova O.A.* Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. 14

ORIGINAL RESEARCH

- Zykov M.V., Kashtalov V.V., Karetnikova V.N., Makeeva O.A., Goncharova I.A., Barbarash O.L.* The role of polymorphisms RS4291 and RS4343 ACE gene in modification of Grace scale in patients with acute coronary syndrome. 22
- Ivanova A.A., Maksimov V.N., Malyutina S.K., Novoselov V.P., Savchenko S.V., Voevoda M.I.* The study of association with sudden cardiac death of new molecular genetic markers detected in own full genome associative research. 29
- Shek B.B., Kurbanov R.D., Abdullaeva G.J., Nagay A.V., Hoshimov S.U., Nizamov U.I., Ziyaeva A.V.* Connection of the genetic polymorphism CYP3A5 and SLCO1B1 with the muscular symptoms, caused by simvastatin in patients with CHD, ethnic uzbeks: results of the case-control study. 35
- Genkel V.V.* Local and regional vascular stiffness in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus of 2 type with high values of the ankle-brachial index. 41
- Gavrilova E.S., Yashina L.M.* Evaluation of cardiovascular risk factors and educational technologies of the correction in youth population. 48
- Ankudinov A.S., Kalyagin A.N., Omana S.S.* Factors of prediction of chronic heart failure in highly-compliance patients. 56
- Orlov A.V., Rotar O.P., Boyarinova M.A., Alieva A.S., Moguchaia E.V., Paskar N.N., Solntsev V.N., Baranova E.A., Konradi A.O.* Anxiety-depressive disorders – connecting link between social-economic, behavioral and biological cardiovascular risk factors? 60
- Alexeev I.A.* Comparative analysis of the expression of the left ventricle hypertrophy and myocardial contractile function in elderly and senile persons with arterial hypertension. 66
- Rubanenko O.A.* Anticoagulant therapy in comorbital patients with different forms of fibrillation of auricles (retrospective hospital analysis). 71
- Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Kalichenko N.A., Slepynina Yu.S., Barbarash O.L.* Disorders of respiratory function of lungs in patients with ischemic heart disease before planning coronary bypass grafting. 77

HUMAN ECOLOGY

- Revich B.A., Shaposhnikov D.A.* Influence features of cold and heat waves to the population mortality – the city with sharply continental climate. 84
- Tsygankova D.P., Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu., Saarela E.Yu., Kuz'mina A.A., Kazachek Ya.V., Barbarash O.L.* Prevalence dynamics of cardiovascular disease risk factors among Shorians under influence of changed living conditions. 90

PROBLEMS OF PRACTICAL HEALTH CARE

- Gerasimov S.N., Posnenkova O.M., Kiselev A.R., Popova Yu.V., Popov I.A., Gridnev V.I.* Characteristics of patients with arterial hypertension influencing to the achievement of target pressure: data of polyclinics of the working village. 97
- Chepurnenko S.A., Artyukhova N.V., Shavkuta G.V.* Three- and six-month experience of eplerenone USE in patients with ischemic dilation cardiopathy without signs of decompensation. 103

CASES FROM PRACTICE

- Kozik VA, Lozhkina NG, Glebchenko EA, Khasanova MH, Kuimov A D.* Myocardial infarction in a patient with complicated anatomy of coronary vessels and anemic syndrome. 109
- Shesternya P.A., Vasileva A.O., Shkil L.M., Onishchenko S.B., Mikhailova K.O., Nikitina M.A.* Syndrome Tietze – interdisciplinary clinical case. 112

Научные обзоры



© КУЗЬМИНА О.К., РУТКОВСКАЯ Н.В.

УДК 616.126.3-089:616.127-07

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-5-14

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

О.К. Кузьмина, Н.В. Рутковская

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Кемерово 650002, Российская Федерация

Резюме. Приобретенные пороки сердца являются весьма тяжелой патологией, основным и наиболее эффективным методом коррекции которой остается протезирование клапанного аппарата. Целью оперативных вмешательств является не только увеличение продолжительности жизни пациентов, но и улучшение ее качества, что достигается выполнением адекватной коррекции гемодинамических расстройств и в значительной степени зависит от возможности развития обратного ремоделирования миокарда в послеоперационном периоде. В настоящее время процесс ремоделирования подразумевает молекулярные, клеточные, интерстициальные и генные перестройки, клинически манифестирующиеся изменением размеров, формы и функции сердца после его повреждения. Темпы обратного ремоделирования, регресса гипертрофии и восстановления функций камер сердца зависят от степени миокардиального фиброза, регулируемого системой матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. В настоящем обзоре обсуждается комплексный подход к оценке ремоделирования миокарда при поражениях клапанов сердца, учитывающий клинико-инструментальные и гуморальные особенности.

Ключевые слова: кардиология, ремоделирование миокарда, приобретенные пороки сердца.

Для цитирования: Кузьмина ОК, Рутковская НВ. Ремоделирование миокарда при поражениях клапанов сердца. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(2):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-5-14

MYOCARDIUM REMODELING IN THE HEART VALVES DISORDERS

O.K. Kuzmina, N.V. Rutkovskaya

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo 650002, Russian Federation

Abstract. Acquired heart diseases are very serious pathologies, the main and most effective method of its correction remains valve apparatus prosthetic. The aim of surgical interventions is not only increasing the life expectancy of patients, but also improving its quality, it is achieved by the adequate correction of hemodynamic disorders and largely depends on the possibility of developing a reverse myocardial remodeling in the postoperative period. Currently, the remodeling process involves molecular, cellular, interstitial and gene restructuring that clinically manifest by changing the size, shape and function of the heart after damage. The rates of reverse remodeling, regression of hypertrophy and restoration of the functions of the heart chambers depend on the degree of myocardial fibrosis, regulated by the system of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. This review discusses the complex approach to the evaluation of myocardial remodeling in heart valve disorders, taking into account clinical, instrumental and humoral features.

Key words: cardiology, myocardium remodeling, acquired heart diseases.

Citation: Kuzmina OK, Rutkovskaya NV. Myocardial remodeling in patients with heart valves disorders. Siberian Medical Review. 2017;(2):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-5-14

Приобретенные пороки сердца (ППС) являются весьма тяжелой патологией, оставаясь одной из самых частых причин кардиологической смертности и инвалидизации населения. Крупные эпидемиологические исследования («Framingham Heart», «Strong Heart») свидетельствуют, что ППС страдает 19-21% всей популяции [1]. Американские кардиологи ежегодно диагностируют более 5 млн. новых случаев ППС [2]. Распространенность и структура ППС варьируют в разных странах и зависят от средней продолжительности жизни населения, его демографической структуры и уровня экономического развития [3, 4]. В нашей стране патология клапанного аппарата составляет от 7 до 25% от всех заболеваний сердца и занимает третье место в структуре причин сердечной недостаточности [5].

Основным и наиболее эффективным методом коррекции ППС остается протезирование клапанного аппарата. Ежегодно

в мире выполняется 250-280 тыс. подобных операций. По данным отчетов российских клиник в период с 1995 по 2015 годы, количество операций на клапанном аппарате возросло с 4441 до 12510, из них протезирование клапанов осуществлялось в 10036 случаях. Операции на клапанном аппарате, являясь высокотехнологичными методами лечения, наиболее эффективно продлевают жизнь пациентам. Среди больных, получающих только консервативную терапию, через 5 лет умирает 64,5%, а через десять лет в живых остается 6,2%. Своевременная коррекция порока позволяет вернуть к полноценному образу жизни и трудовой деятельности 75-95% пациентов [6].

На сегодняшний день достигнуты значительные успехи в технике проведения хирургических вмешательств [7], их анестезиологическом обеспечении, а также в послеоперационном ведении пациентов, что существенно расширило возможности

использования искусственных клапанов сердца у пациентов более старших возрастных групп и с тяжелым коморбидным фоном [8]. Параллельно в России и в других странах продолжаются разработки, направленные на создание новых и усовершенствование существующих моделей имплантируемых устройств [9]. Однако по сей день не создано идеального клапанного заменителя, поскольку все известные типы протезов не лишены недостатков [10]. Таким образом, перед кардиологами и кардиохирургами ежедневно встает проблема выбора искусственного клапана сердца в конкретной клинической ситуации. Кроме того, в ряде случаев возникают некоторые сложности, касающиеся определения оптимальных сроков хирургических вмешательств и связанные с неоднозначной интерпретацией существующих рекомендаций [11].

Наряду с общепринятыми клинико-инструментальными методами послеоперационной оценки состояния пациентов, интегральным критерием эффективности хирургической коррекции поражений клапанного аппарата является оценка качества жизни. Помимо отражения субъективных ощущений реципиентов искусственных клапанов сердца, во многом определяемых выбором типа имплантируемого устройства, данный показатель характеризует толерантность к физическим нагрузкам, которая, в свою очередь, зависит от потенциальной обратимости и полноты восстановления внутрисердечной и системной гемодинамики [12]. Таким образом, целью оперативных вмешательств является не только увеличение продолжительности жизни пациентов, но и улучшение ее качества, что достигается выполнением адекватной коррекции гемодинамических расстройств и в значительной степени зависит от возможности развития обратного ремоделирования миокарда в послеоперационном периоде.

Термин «ремоделирование», введенный в употребление в конце 70-х годов прошлого века, изначально применялся исключительно с анатомической точки зрения для обозначения постинфарктных структурно-геометрических изменений левого желудочка (ЛЖ), включающих его гипертрофию и дилатацию, приводящих к нарушению систолической и диастолической функций [13]. Последующие исследования позволили заключить, что это активный комплексный процесс, протекающий на клеточном (отдельные кардиомиоциты), межклеточном (изменения в интерстиции миокарда) и органном (изменение геометрии сердца) уровнях. Согласно нейро-гормональной модели, в основе ремоделирования миокарда и прогрессирования сердечной недостаточности лежит избыточная продукция биологически активных веществ (норадреналина, ангиотензина II, эндотелина, альдостерона, фактора некроза опухоли α), неизбежно приводящая к дисфункции ЛЖ. При этом, по мнению ряда исследователей, нейро-эндокринные механизмы процесса ремоделирования универсальны и не зависят от характера события, спровоцировавшего повреждение миокарда и снижение его сократительной способности (инфаркта миокарда, перегрузки давлением или объемом, генетических дефектов) [14].

В настоящее время процесс ремоделирования подразумевает молекулярные, клеточные, интерстициальные и генные перестройки, клинически манифестирующиеся изменением размеров, формы и функции сердца после его повреждения [15]. Также известно, что ремоделирование миокарда может иметь и физиологический характер, например, в процессе роста организма, при интенсивных физических нагрузках и у беременных

[16]. Для описания различных составляющих данного процесса в литературе используются термины: метаболическое, молекулярное, субклеточное, тканевое, электрическое ремоделирование [17-20]. В последние годы внимание большого круга исследователей посвящено изучению ремоделирования не только при ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий [21-23], а также при ряде экстракардиальных патологий: легких, почек, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы [24-27]. Факторами, его определяющими, принято считать обширность поражения миокарда, ряд особенностей клинического и гуморального статуса пациентов, а также полноценность проводимой медикаментозной терапии. Показан вклад в обратное ремоделирование миокарда ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина II, статинов и других лекарственных средств [28-32]. Однако до настоящего времени не проводилось серьезных исследований, посвященных оценке послеоперационной динамики ремоделирования у пациентов с корригированными ППС при использовании различных типов протезов. Кроме того, четко не освещалось сопоставление возможностей различных диагностических методов у пациентов с ППС.

Наиболее доступным неинвазивным методом оценки показателей ремоделирования миокарда является эхокардиография (ЭхоКГ) [33]. Однако в силу некоторой ограниченности доступа и трудностей визуализации не представляется возможным определение всех особенностей размеров и формы деформированных полостей сердца при выполнении трансторакальной ЭхоКГ [34]. Учитывая высокую зависимость от оператора, значительную вариабельность результатов, геометрические допущения при расчетах и возможные технические ограничения ЭхоКГ, все чаще при изучении ремоделирования сердца предпочтение отдается высокотехнологичным методам лучевой диагностики, таким как магнитно-резонансная (МРТ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) [35]. Бесспорно признается, что их информативность выше при совместном применении [36]. Современные методы визуализации, отличаясь высоким качеством изображений, точнее характеризуют контуры полостей в нескольких проекциях и в отличие от эхокардиографии не зависят от качества акустического окна и артефактов, исходящих от легких, костей и других тканей грудной клетки [37]. Все это дает возможность для полноценного анализа сердечной архитектоники у пациентов с особенностями строения грудной клетки, срединным расположением сердца, выраженным ожирением, подкожной эмфиземой и эмфиземой легких [38]. По данным некоторых авторов, методика низкочастотной МРТ сердца в диагностике постинфарктного ремоделирования не только не уступает по информативности ультразвуковому методу, но и дает дополнительную информацию непосредственно об очаге ишемического повреждения, его структуре и распространенности, отличаясь высокой чувствительностью (84%), специфичностью (63,3%) и диагностической точностью (78,1%) [39].

Ряд других ученых признают немаловажную роль 3D-ЭхоКГ в диагностике ремоделирования камер сердца [40]. Так, G. Leibundgut и J. Grewal et al. на группах пациентов с патологией правого желудочка (ПЖ) и врожденными пороками сердца показали, что в условиях ограниченности временных и финансовых ресурсов 3D-ЭхоКГ может быть достойной альтернативой МРТ-диагностике [41, 42]. Однако, по мнению

J. Yuichi Shimada et al., при выполнении 3D-ЭхоКГ наблюдается статистически значимая недооценка объемных показателей ПЖ, а также фракции выброса (ФВ) ПЖ [43].

Оценка процессов ремоделирования ЛЖ включает в себя измерение линейных размеров и определение расчетных показателей [44]. Одни ученые связывают ремоделирующий процесс с гипертрофией ЛЖ, другие изучают миокардиальный стресс, фракцию выброса ЛЖ, расчетные показатели формы ЛЖ и напряжения стенок, объемные показатели [45]. Существующее многообразие параметров легло в основу классификаций ремоделирования. На основании изменений индексов массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки (ИОТС) были выделены геометрические модели архитектоники ЛЖ [46]. Концентрический тип формируется за счет увеличения числа саркомеров, толщины кардиомиоцитов и гипертрофии стенок ЛЖ при перегрузке давлением, например, при стенозе аортального клапана (АК), артериальной гипертензии. Объемная перегрузка, напротив, ведет к удлинению кардиомиоцитов, истончению стенок ЛЖ, увеличению объема полости ЛЖ и формированию эксцентрического типа ремоделирования ЛЖ [47]. Показано, что концентрический тип гипертрофии и повышение ИММЛЖ ассоциируются с наиболее высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [48].

Послеоперационному обратному ремоделированию миокарда как одному из основных предикторов возникновения сердечной недостаточности в современной отечественной и зарубежной литературе уделяется пристальное внимание. Своевременное определение показаний к операции способствует более адекватному послеоперационному ремоделированию [49]. В отличие от пациентов с ИБС (а именно для этой категории пациентов были описаны основные критерии ремоделирования миокарда), пациенты с ППС представляют собой более разнородную группу, что связано с разнообразием возраста, этиологических факторов формирования пороков, вариантов нарушений внутрисердечной гемодинамики и типов протезов клапанов сердца, используемых для имплантаций [50]. Также следует отметить, что потенциальными реципиентами протезов клапанов сердца в нашей стране, в отличие от зарубежных клиник, являются лица более молодого возраста, для которых вопросы качества жизни, социальной реабилитации и восстановления работоспособности стоят особо остро [51]. Поэтому ремоделированию сердца при ППС сегодня отводится особое место [52].

Большинство ученых сосредоточило свое внимание на изучении ремоделирования при аортальных пороках. Известно, что в условиях длительной перегрузки давлением и/или объемом возникает компенсаторная гипертрофия миокарда ЛЖ, в то время как устранение порока посредством протезирования АК восстанавливает гемодинамику и запускает процесс обратного ремоделирования [53]. По данным литературы, наиболее значительный регресс массы миокарда ЛЖ достигается в первые 6-18 месяцев после протезирования АК [54], через год он достигает уровня 11-37% от предоперационных значений [55], изменения последующих лет происходят не столь активно [56]. В работах Ali, Jung, Ahmad показан ранний регресс (в течение 7-14 дней) ИММЛЖ, конечных размеров и объемов ЛЖ после коррекции пороков АК по данным трансоракальной ЭхоКГ [57-59]. T. Natani et al. отмечают, что сохранение гипертрофии ЛЖ и дилатации левого предсердия (ЛП) через год после операции ассоциируется с высокой смертностью

(22,6% против 7,3% при отсутствии гипертрофии ЛЖ и дилатации ЛП) и риском кардиальных и цереброваскулярных событий (38,9% против 12,6% соответственно) в отдаленном послеоперационном периоде. При этом лучшие результаты регресса гипертрофии ЛЖ наблюдались у пациентов с исходно умеренной гипертрофией; лица с выраженной гипертрофией ЛЖ и дилатацией ЛЖ отличались высоким уровнем госпитальной и отдаленной летальности [60].

Прогностическая значимость эхокардиографических маркеров ремоделирования у пациентов с приобретенными пороками сердца оценивается многими зарубежными авторами [61]. Имеются работы, в которых ремоделирующий процесс оценивается посредством современных методов лучевой диагностики. Так, по данным MPT, J.R. Sádaba et al. через полгода после биопротезирования АК отмечают регресс ММЛЖ в среднем на 25,9% по сравнению с дооперационным уровнем [62]. Отечественные ученые Е.А. Мершина с соавт. сопоставляли ремоделирование ЛЖ у пациентов после протезирования аортального клапана механическими протезами. В раннем послеоперационном периоде (12 ± 4 дня) посредством трансоракальной ЭхоКГ выявлен регресс ИММЛЖ в среднем на 7% от базального уровня, в основном, обусловленный уменьшением размеров полости ЛЖ в результате устранения гемодинамической перегрузки, а также статистически значимое уменьшение конечно-диастолического (КДР) и конечно-систолического (КСР) размеров ЛЖ. Последующий регресс ИММЛЖ составил в среднем 28% в течение года после операции, был обусловлен снижением толщины стенок ЛЖ и сопровождался улучшением систолической функции ЛЖ; также отмечено уменьшение КДР ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) по сравнению с ранним послеоперационным периодом. Положительная динамика обратного ремоделирования ЛЖ была подтверждена результатами MPT [63]. В работах некоторых авторов оценка ремоделирования ЛЖ у больных после хирургической коррекции стеноза АК проводится с использованием МСКТ, при этом отмечаются достоверное снижение индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, ТМЖП, конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ, уменьшение индекса сферичности (ИС), а также повышение ФВ ЛЖ [64].

Значительно меньшее внимание в современной литературе уделяется процессам ремоделирования при пороках митрального клапана (МК) [65]. В исследовании Lucia R Machado и соавторов у пациентов с успешной коррекцией тяжелой митральной регургитации (МР) достоверное снижение индекса объема левого предсердия (ИОЛП) более чем на 25% по сравнению с дооперационным уровнем (а, значит, и обратное ремоделирование ЛП) отмечалось у пациентов с ФВ более 63,5% при чувствительности 72% и специфичности 56% [66]. В работах S. Hyllén и F. Antonini-Canterin послеоперационное обратное ремоделирование ЛП, критерием которого служило снижение ИОЛП на 15% и более, наблюдалось у 74% и 80% пациентов с изолированной дегенеративной МР соответственно [67, 68].

Долгое время внимание ученых было сосредоточено только на ремоделировании левого желудочка, в то время как правые отделы сердца оставались вне сферы их интересов ввиду ряда диагностических сложностей (загрудинного расположения основной его части, неправильной формы и трабекулярного строения стенок, затрудняющего определение границ

эндокарда) [69]. Однако, осознание того, что структурно-геометрическая перестройка левых и правых отделов сердца имеет единый патогенетический сценарий, дает основания для комплексного изучения кардиального ремоделирования, а не только левого желудочка [70]. Необходимо отметить, что по сей день унифицированных показателей оценки ремоделирования у пациентов с приобретенными пороками сердца не существует. Одни ученые наиболее диагностически значимым систолическим параметром признают интегральный индекс ремоделирования в систолу (ИСИР), а диастолическим – конечно-диастолическое давление (КДД) [71]. Другие авторы для оценки ремоделирования левых отделов сердца у пациентов до и после хирургической коррекции приобретенных пороков сердца с объемной перегрузкой левого желудочка предлагают «индекс ремоделирования ЛП» как отношение объема ЛП к КДО ЛЖ [72]. Коллеги из НЦССХ им А.Н.Бакулева, рассчитав индекс ремоделирования объемов (ИРО) для правых и левых отделов сердца в фазу диастолы, установили, что он является достоверным показателем оценки степени патологического ремоделирования полостей сердца, а также отдаленных результатов хирургической коррекции приобретенных пороков МК [73].

Крайне мало работ по сопоставимости темпов и характера процесса обратного ремоделирования у реципиентов биологических и механических клапанов сердца. Основными преимуществами биологических протезов перед механическими устройствами являются меньшая тромбогенность, высокая устойчивость к инфекциям, оптимальная геометрия конструкции (центрально расположенное проходное отверстие), позволяющие обеспечить низкие транспротезные градиенты и ламинарный кровоток. Приближенные к физиологическим гемодинамические условия функционирования биопротезов дают основания рассчитывать на более адекватное ремоделирование миокарда и, соответственно, лучшее качество жизни пациентов в послеоперационном периоде. Напротив, имплантация механических протезов сопряжена с длительной адаптацией к измененному кровотоку, а, значит и замедлением темпов обратного ремоделирования [74].

Кроме того, темпы обратного ремоделирования, регресса гипертрофии и восстановления функций камер сердца зависят от степени миокардиального фиброза. Сегодня наиболее активным регулятором процессов синтеза и деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса и степени выраженности стромального компонента миокарда признается система матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП). Подобные процессы активно изучаются у пациентов с ИБС [75, 76] и различными экстракардиальными патологиями, однако данные о влиянии гуморальных маркеров на ремоделирование миокарда у пациентов с приобретенными пороками сердца немногочисленны. К примеру, у пациентов с аортальным стенозом выявлена прямая корреляция между ИММЛЖ и уровнем ММП-9, а также повышенное содержание ТИМП-1 в сыворотке крови, ассоциированное со снижением ФВ ЛЖ; через 6 месяцев после коррекции порока отмечается снижение их концентраций. У пациентов с аортальной и митральной недостаточностью перегрузка ЛЖ объемом ассоциирована с увеличением сывороточной концентрации ММП-9 и повышением соотношения ММП-9/ТИМП-1; послеоперационное же снижение КСО ЛЖ сопровождается уменьшением концентрации ММП-9 в сыворотке

крови [77]. У пациентов с митральным стенозом (МС) и митральной недостаточностью (МН) отмечается значительное увеличение плазменной концентрации проколлагена I и III типов с постепенным снижением в течение года после замены митрального клапана. По данным Т. Vanerjee, при МС уровень проколлагена I типа и соотношение ММП-1/ТИМП-1 коррелируют с площадью открытия МК и систолическим давлением в легочной артерии, в то время как при МН они связаны с КДР ЛЖ и КСР ЛЖ [78].

Таким образом, современный подход к оценке ремоделирования миокарда при поражениях клапанов сердца должен быть комплексным, учитывающим клинико-инструментальные и гуморальные особенности. Однако исследования, посвященные этой проблеме крайне немногочисленны.

Литература

1. Jones EC, Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Fishman D, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (the Strong Heart Study). *American Journal of Cardiology*. 2001; 87(3):298-304.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong N, Wylie-Rosett J, Hong Y. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119(3):480-6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191259
3. d'Arcy JL, Prendergast BD, Chambers JB, Ray SG, Bridgewater B. Valvular heart disease: the next cardiac epidemic. *Heart*. 2011; 97(2):91-3. DOI: 10.1136/hrt.2010.205096
4. Lee R, Li S, Rankin JS, O'Brien SM, Gammie JS, Peterson ED, McCarthy PM, Edwards FH. Fifteen-year outcome trends for valve surgery in North America. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011;91(3):677-84. discussion p 684. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.11.009
5. Сторожанов ГИ, Тренина ОА, Гендлин ГЕ. Приобретенные пороки сердца. Некоторые особенности клинической картины и лечения в XXI веке. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2009;10(6):333-41.
6. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия – 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им А.Н. Бакулева; 2016. 208 с.
7. Стасев АН, Одаренко ЮН, Рутковская НВ, Журавлева ИЮ, Барбараш ЛС. Сравнительная характеристика ближайших результатов применения ксеноаортальных и ксеноперикардальных эпоксиобработанных биопротезов в митральной позиции. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;4:12 – 6. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-12-16>
8. Журавлева ИЮ, Рутковская НВ, Одаренко ЮН, Горбунова ЕВ. Основные принципы ведения пациентов с искусственными клапанами сердца: методические рекомендации для врачей-терапевтов, кардиологов. Кемерово; 2011. 101 с.
9. Астапов ДА, Журавлева ИЮ, Клышников КЮ, Щеглова НА, Демидов ДП, Овчаренко Е А, Селезнев СИ. Экспериментальное и клиническое обоснование эффективности имплантации в аортальную позицию биопротеза «ТИАРА» на каркасе

- из нитинола. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; 4:17–21. DOI: [http:// dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-17-21](http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-17-21)
10. Кудрявцева ЮА. Биологические протезы клапана сердца. От идеи до клинического применения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;(4):6-16. DOI:10.17802/2306-1278-2015-4-6-16
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):e57-185. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.536
12. Рогулина НВ, Горбунова ЕВ, Кондюкова НВ, Одаренко ЮН, Барбараш ЛС. Сравнительная оценка качества жизни реципиентов механических и биологических протезов при митральном пороке. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(7):94-7. DOI:10.15829/1560-4071-2015-7-94-97
13. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling alter myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulations*. 1990; 81(4):1161-72.
14. Беленков ЮН. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. *Сердечная недостаточность*. 2002;14(4):161-3.
15. Muhl C, Dassen WR, Kuipers H. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. *Netherlands Heart Journal*. 2008;16(4):129-33.
16. Riding NR, Salah O, Sharma S, Carré F, O’Hanlon R, George KP, Hamilton B, Chalabi H, Whyte GP, Wilson MG. Do big athletes have big hearts? Impact of extreme anthropometry upon cardiac hypertrophy in professional male athletes. *British Journal of Sports Medicine*. 2012;46 Suppl 1:i90-7. DOI: 10.1136/bjports-2012-091258.
17. Connor T, Martin SD, Howlett KF, McGee SL. Metabolic remodelling in obesity and type 2 diabetes: pathological or protective mechanisms in response to nutrient excess? *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2015;42(1):109-15. DOI: 10.1111/1440-1681.12315.
18. Vatta M, Stetson SJ, Perez-Verdia A, Entman ML, Noon GP, Torre-Amione G, Bowles NE, Towbin JA. Molecular remodelling of dystrophin in patients with end-stage cardiomyopathies and reversal in patients on assistance-device therapy. *Lancet*. 2002;359(9310):936-41.
19. Koshman YE, Sternlicht MD, Kim T, O’Hara CP, Koczor CA, Lewis W, Seeley TW, Lipson KE, Samarel AM. Connective tissue growth factor regulates cardiac function and tissue remodeling in a mouse model of dilated cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015;89(Pt B):214-22. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.003.
20. Zhang J, Xing Q, Zhou X, Zhang Y, Li Y, Li J, Tang B. Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Ventricular Electrical Remodeling in Patients With Heart Failure. *International Heart Journal*. 2015;56(5):495-9. DOI: 10.1536/ihj.15-104.
21. Tadic M, Cuspidi C. Childhood obesity and cardiac remodeling: from cardiac structure to myocardial mechanics. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*. 2015;16(8):538-46. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000261.
22. Karaye KM, Bonny A. Right ventricular dysfunction in systemic hypertension: A call to action. *International Journal of Cardiology*. 2016;206:51-3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.049.
23. Hsu PC, Lee WH, Chu CY, Lee HH, Lee CS, Yen HW, Lin TH, Voon WC, Lai WT, Sheu SH, Su HM. Prognostic role of left atrial strain and its combination index with transmitral E-wave velocity in patients with atrial fibrillation. *Scientific Reports*. 2016;6:17318. DOI: 10.1038/srep17318.
24. Поликутина ОМ, Слепынина ЮС, Баздырев ЕД, Васютинская ЕГ, Каретникова ВН, Барбараш ОЛ Особенности раннего постинфарктного ремоделирования левых отделов сердца у больных с сопутствующей ХОБЛ легкой и средней степени тяжести. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(12):80-6. DOI:10.15829/1560-4071-2015-12-80-86
25. Zhang K, Liu Y, Liu X, Chen J, Cai Q, Wang J, Huang H. Apocynin improving cardiac remodeling in chronic renal failure disease is associated with up-regulation of epoxyeicosatrienoic acids. *Oncotarget*. 2015;6(28):24699-708. DOI: 10.18632/oncotarget.5084.
26. Sert A, Aypar E, Pirgon O, Yilmaz H, Odabas D, Tolu I. Left ventricular function by echocardiography, tissue Doppler imaging, and carotid intima-media thickness in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Cardiology*. 2013;112(3):436-43.
27. Wu Y, Zhao W, Zhang Y, Feng X, Li Z, Gao W. Effect of metformin on ventricular remodeling in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(44):3570-4.
28. Барбараш ОЛ, Тавлаева ЕВ, Кротиков ЮВ, Сизова ИН, Барбараш ЛС. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на процессы ремоделирования миокарда у больных, оперированных по поводу хронической митральной регургитации. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2006;(1):15-20.
29. Струтынский АВ, Калаева АН, Банзелюк ЕН, Газиева ПА, Глазунов АБ, Баранов АП, Тришина ВВ, Голубев ЮЮ, Голубева ГЮ. Влияние длительной терапии лизиноприлом и карведилолом на процесс ишемического ремоделирования левого желудочка у больных, перенесших нестабильную стенокардию покоя. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2015;16(4):224–33. DOI: 10.18087/rhfj.2015.4.2099
30. Kaya MG, Sarli B, Akpek M, Kaya EG, Yarlioglu M, Top-sakal R, Lam YY. Evaluation of beta-blockers on left ventricular dyssynchrony and reverse remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy: A randomized trial of carvedilol and metoprolol. *Cardiology Journal*. 2014;21(4):434-41. DOI: 10.5603/CJ.a2013.0149.
31. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(12):2197-204.
32. Moura LM, Ramos SF, Kristensen SD, Pinto FJ, Barros IM, Rocha-Gonçalves F. Rosuvastatin slows the development of diastolic dysfunction in calcific aortic stenosis. *Journal of Heart Valve Disease*. 2012;21(4):463-72.
33. Hagendorff A, Stoebe S, Tarr A, Pfeiffer D. Standardized transthoracic echocardiography in patients with primary and secondary mitral valve regurgitation. *Ultraschall in der Medizin*. 2015;36(1):10-34. DOI: 10.1055/s-0034-1385684.
34. Бокерия ЛА, Косарева ТИ, Куц ЭВ, Макаренко ВН, Мironenko ВА. Оценка ремоделирования полостей сердца при патологии митрального клапана методами эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2013;3(14):19-26.
35. Habibi M, Lima JA, Khurram IM, Zimmerman SL, Zipun-nikov V, Fukumoto K, Spragg D, Ashikaga H, Rickard J, Marine JE, Calkins H, Nazarian S. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac

- magnetic resonance study. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2015;8(2):e002769. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002769.
36. Rebergen SA, de Roos A. Congenital heart disease. Evaluation of anatomy and function by MRI. *Herz*. 2000;25(4):365-83.
37. Walters TE, Ellims AH, Kalman JM. The role of left atrial imaging in the management of atrial fibrillation. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2015;58(2):136-51. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.07.010.
38. Stacey RB, Haag J, Hall ME, McLeod G, Upadhyaya B, Hundley WG, Thohan V. Mitral regurgitation in left ventricular noncompaction cardiomyopathy assessed by cardiac MRI. *The Journal of Heart Valve Disease*. 2014;23(5):591-7.
39. Тарасов ПИ, Коков АН, Барбараш АС. Оценка методом магнитно-резонансной томографии влияния метаболической и тромболитической терапии на показатели постинфарктного ремоделирования левого желудочка. *Терапевтический архив*. 2006;78(9):38-43.
40. Muraru D, Badano LP, Peluso D, Dal Bianco L, Casablanca S, Kocabay G, Zoppellaro G, Iliceto S. Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(6):618-28. DOI: 10.1016/j.echo.2013.03.014.
41. Leibundgut G, Rohner A, Grize L, Bernheim A, Kessel-Schaefer A, Bremerich J, et al. Dynamic assessment of right ventricular volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography: a comparison study with magnetic resonance imaging in 100 adult patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(2):116-26. DOI: 10.1016/j.echo.2009.11.016.
42. Grewal J, Majdalany D, Syed I, Pellikka P, Warnes CA. Three-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular volume and function in adult patients with congenital heart disease: comparison with magnetic resonance imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(2):127-33. DOI: 10.1016/j.echo.2009.11.002.
43. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(9):943-53. DOI: 10.1016/j.echo.2010.06.029.
44. Machado LR, Meneghelo ZM, Le Bihan DC, Barretto RB, Carvalho AC, Moises VA. Preoperative left ventricular ejection fraction and left atrium reverse remodeling after mitral regurgitation surgery. *Cardiovascular Ultrasound*. 2014;12:45. DOI: 10.1186/1476-7120-12-45.
45. Bonow RO, Castelvichio S, Panza JA, Berman DS, Velazquez EJ, Michler RE, She L, Holly TA, Desvigne-Nickens P, Kosevic D, Rajda M, Chrzanowski L, Deja M, Lee KL, White H, Oh JK, Doenst T, Hill JA, Rouleau JL, Menicanti L; STICH Trial Investigators. Severity of Remodeling, Myocardial Viability, and Survival in Ischemic LV Dysfunction After Surgical Revascularization. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2015;8(10):1121-9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.03.013.
46. Jhruvt SJ, Sundström J, Lind L. Brachial artery hyperaemic blood flow velocity and left ventricular geometry. *Journal of Human Hypertension*. 2012;26(4):242-6. DOI: 10.1038/jhh.2011.21.
47. Бокерия ЛА, Бокерия ОЛ, Аверина ИИ, Берсенева МИ. Оценка ремоделирования левого желудочка: учебное пособие для врачей. М.; 2009. 36 с.
48. Huang BT, Peng Y, Liu W, Zhang C, Huang FY, Wang PJ, Zuo ZL, Liao YB, Chai H, Li Q, Zhao ZG, Luo XL, Ren X, Huang KS, Meng QT, Chen C, Huang DJ, Chen M. Inappropriate left ventricular mass and poor outcomes in patients with angina pectoris and normal ejection fraction. *Coronary Artery Disease*. 2015;26(2):163-9. DOI: 10.1097/MCA.000000000000190.
49. Dahl JS, Christensen NL, Videbæk L, Poulsen MK, Carter-Storch R, Hey TM, Pellikka PA, Steffensen FH, Møller JE. Left ventricular diastolic function is associated with symptom status in severe aortic valve stenosis. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2014;7(1):142-8. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000636.
50. D'Elia N, D'hooge J, Marwick TH. Association Between Myocardial Mechanics and Ischemic LV Remodeling. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2015;8(12):1430-43. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.10.005.
51. Бокерия ЛА, Никитина ТГ, Скопин ИИ, Ломонова АТ, Цискаридзе ИМ, Изосимова МГ. Сравнительный анализ результатов хирургической коррекции митрального стеноза протезами «МедИнж-2». Протезы клапанов сердца «МедИнж» в хирургии клапанных пороков сердца: (сб. трудов). М.: НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН; 2009:118 – 24.
52. Kim SJ, Samad Z, Bloomfield GS, Douglas PS. A critical review of hemodynamic changes and left ventricular remodeling after surgical aortic valve replacement and percutaneous aortic valve replacement. *American Heart Journal*. 2014;168(2):150-9.e1-7. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.04.015.
53. Rader F, Sachdev E, Arsanjani R, Siegel RJ. Left ventricular hypertrophy in valvular aortic stenosis: mechanisms and clinical implications. *American Journal of Medicine*. 2015;128(4):344-52. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.10.054.
54. Gaudino M, Alessandrini F, Glieda F, Luciani N, Cellini C, Pragliola C, Morelli M, Canosa C, Nasso G, Possati G. Survival after aortic valve replacement for aortic stenosis: does left ventricular mass regression have a clinical correlate? *European Heart Journal*. 2005;26(1):51-7.
55. Beholz S, Repossini A, Livi U, Schepens M, El Gabry M, Matschke K, Trivedi U, Eckel L, Dapunt O, Zamorano JL. The Freedom SOLO valve for aortic valve replacement: clinical and hemodynamic results from a prospective multicenter trial. *Journal of Heart Valve Disease*. 2010;19(1):115-23.
56. Lim E, Ali A, Theodorou P, Sousa I, Ashrafian H, Chamaegeorgakis T, Duncan A, Henein M, Diggle P, Pepper J. Longitudinal study of the profile and predictors of left ventricular mass regression after stentless aortic valve replacement. *Annals of Thoracic Surgery*. 2008;85(6):2026-9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.02.023.
57. Ali A, Halstead JC, Cafferty F, Sharples L, Rose F, Lee E, Rusk R, Dunning J, Argano V, Tsui S. Early clinical and hemodynamic outcomes after stented and stentless aortic valve replacement: results from a randomized controlled trial. *Annals of Thoracic Surgery*. 2007;83(6):2162-8.
58. Jung SH, Lee JW, Je HG. Surgical Outcomes and Post-Operative Changes in Patients with Significant Aortic Stenosis and Severe Left Ventricle Dysfunction. *Journal of Korean Medical Science*. 2009;24(5):812-7. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.5.812.
59. Ahmad N, Shahbaz A, Ghaffar A, Tufail Z, Waheed A, Khan JS. Early left ventricular remodeling after aortic valve replacement. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad*. 2007;19(3):10-4.
60. Hatani T, Kitai T, Murai R, Kim K, Ehara N, Kobori A, Kinoshita M, Kaji S, Tani T, Sasaki Y, Yamane T, Koyama T, Nasu M, Okada Y, Furukawa Y. Associations of residual left ventricular and left atrial remodeling with clinical outcomes in patients after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Journal of Cardiology*. 2016;68(3):241-7. DOI: 10.1016/j.jcc.2015.09.017.
61. Stampehl MR, Mann DL, Nguyen JS, Cota F, Colmenares C, Dokainish H. Speckle strain echocardiography predicts outcome

in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. 2015;32(1):71-8. DOI: 10.1111/echo.12613.

62. Sádaba JR, Herregods MC, Bogaert J, Harringer W, Gerosa G. Left ventricular mass regression is independent of gradient drop and effective orifice area after aortic valve replacement with a porcine bioprosthesis. *Journal of Heart Valve Disease*. 2012;21(6):788-94.

63. Мершина ЕА, Селявко ЮА, Кузина СВ, Синицын ВЕ, Дземешкевич СЛ. Эхокардиография и магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка в течение года после протезирования аортального клапана. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2011;1(2):24-35.

64. Хромов АА, Коков АН, Семенов СЕ. Оценка ремоделирования левого желудочка у больных после хирургической коррекции стеноза аортального клапана. *Радиология - практика*. 2013;5(60):13-7.

65. Candan O, Ozdemir N, Aung SM, Hatipoglu S, Karabay CY, Guler A, Gecmen C, Dogan C, Omaygenc O, Bakal RB. Atrial longitudinal strain parameters predict left atrial reverse remodeling after mitral valve surgery: a speckle tracking echocardiography study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(6):1049-56. DOI: 10.1007/s10554-014-0433-9.

66. Machado LR, Meneghelo ZM, Le Bihan DCS, Barretto RBM, Carvalho AC, Moises VA. Preoperative left ventricular ejection fraction and left atrium reverse remodeling after mitral regurgitation surgery. *Cardiovascular Ultrasound*. 2014;12:45. DOI: 10.1186/1476-7120-12-45.

67. Hyllén S, Nozohoor S, Meurling C, Wierup P, Sjögren J. Left atrial reverse remodeling following valve surgery for chronic degenerative mitral regurgitation in patients with preoperative sinus rhythm: effects on long-term outcome. *Journal of Cardiac Surgery*. 2013;28(6):619-26. DOI: 10.1111/jocs.12215.

68. Hyllén S, Nozohoor S, Meurling C, Wierup P, Sjögren J. Determinants of left atrial reverse remodeling after valve surgery for degenerative mitral regurgitation. *Journal of Heart Valve Disease*. 2013;22(1):2-10.

69. Ярославцева ЕИ, Морова НА. Структурно-геометрические параметры правого желудочка сердца. *Казанский медицинский журнал*. 2008;89(1):8-11.

70. Lemmer Hunsinger CE, Engel ME, Stanfliet JC, Mayosi BM. Reference intervals for the echocardiographic measurements of the right heart in children and adolescents: a systematic review. *Cardiovascular Ultrasound*. 2014;12:3. DOI: 10.1186/1476-7120-12-3.

71. Хурс ЕМ, Поддубная АВ, Смоленская ОГ. Варианты ремоделирования левого желудочка сердца и их классификация. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2011;1:90-4.

72. Кожевников МЛ, Стасев АН, Казаков ВА. Клинико-морфологические параллели ремоделирования левого желудочка при сочетанных приобретенных пороках сердца. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2006;2:381-82.

73. Бокерия ЛА, Косарева ТИ., Макаренко ВН, Муратов РМ, Скопин ИИ. Оценка соотношения объемов полостей сердца как индекс ремоделирования при приобретенных пороках митрального клапана. *Клиническая физиология кровообращения*. 2010;1:22-30.

74. Косарева ТИ, Макаренко ВН, Фадеев АА. Влияние вида митрального протеза на ремоделирование полостей сердца: эхокардиографическая оценка. Инновационные имплантаты в хирургии: сборник трудов. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2014:243-245.

75. Wang J, Xu D, Wu X, Zhou C, Wang H, Guo Y, Cao K. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in myocardial infarction: a meta-analysis. *Heart*. 2011;97(19):1542-6. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300342.

76. Печерина ТБ, Груздева ОВ, Кашталап ВВ, Барбараш ОЛ. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре. *Кардиология*. 2013;6:18-24.

77. Goncharova NS, Moiseeva OM, Shlyakhlo EV, Aleshina GM. Matrix metalloproteinases: significance in remodeling of the myocardium in valvular heart disease *Кардиология*. 2007;47(12):49-53.

78. Banerjee T, Mukherjee S, Ghosh S, Biswas M, Dutta S, Pattari S, Chatterjee S, Bandyopadhyay A. Clinical significance of markers of collagen metabolism in rheumatic mitral valve disease. *PLoS One*. 2014;9(3):e90527. DOI: 10.1371/journal.pone.0090527. eCollection 2014.

References

1. Jones EC, Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Fishman D, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (the Strong Heart Study). *American Journal of Cardiology*. 2001;87(3):298-304.

2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong N, Wylie-Rosett J, Hong Y. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191259

3. d'Arcy JL, Prendergast BD, Chambers JB, Ray SG, Bridgewater B. Valvular heart disease: the next cardiac epidemic. *Heart*. 2011;97(2):91-3. DOI: 10.1136/hrt.2010.205096

4. Lee R, Li S, Rankin JS, O'Brien SM, Gammie JS, Peterson ED, McCarthy PM, Edwards FH. Fifteen-year outcome trends for valve surgery in North America. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011;91(3):677-84. discussion p 684. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.11.009

5. Storozhanov GI, Tronina OA, Gendlin GE. Acquired valvular diseases. Some features of clinical picture and treatment in the twenty-first century. *Russian Heart Failure Journal*. 2009;10(6):333-41. (In Russian)

6. Bockeria LA, Gudkova RG. Cardiovascular surgery – 2015. Diseases and congenital abnormalities of the circulatory system. М.: A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; 2016. 208 p. (in Russian)

7. Stasev AN, Odarenko Yu N, Rutkovskaya NV, Zhuravleva IYu, Barbarash LS. Comparison analysis of short-term outcomes following the implantation of xenoaortic and xenopericardial epoxy-treated bioprosthesis in the mitral position. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;(4):12-6. (In Russian) DOI:10.17802/2306-1278-2013-4-12-16

8. Zhuravleva IYu, Rutkovskaya NV, Odarenko YuN, Gorbunova EV. The basic principles of patients care with artificial heart valves. Guidelines for general practitioners, cardiologists. Kemerovo; 2011. 101 p (in Russian)

9. Astapov DA, Zhuravleva IYu, Klyshnikov KYu, Shcheglova NA, Demidov DP, Ovcharenko EA, Seleznev SI. Experimental and clinical substantiation of implantation efficacy in the aortic posi-

- tion of "TIARA" bioprosthesis with a stent made of nitinol. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;(4):17-21. (In Russian) DOI:10.17802/2306-1278-2013-4-17-21
10. Kudryavtseva Yu A. Bioprosthetic of heart valves. From idea to clinical use. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(4):6-16. (In Russ.) DOI:10.17802/2306-1278-2015-4-6-16
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):e57-185. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.536
12. Rogulina NV, Gorbunova EV, Kondyukova NV, Odarenko YuN, Barbarash LS. Comparison of the recipient life quality with mechanical and biological mitral prostheses. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(7):94-7. (In Russian) DOI:10.15829/1560-4071-2015-7-94-97
13. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling alter myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990; 81(4):1161-72.
14. Belenkov YuN. Left ventricle remodeling: a comprehensive approach. *Russian Heart Failure Journal*. 2002;14(4):161-3 (In Russian).
15. Muhl C, Dassen WR, Kuipers H. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. *Netherlands Heart Journal*. 2008;16(4):129-33.
16. Riding NR, Salah O, Sharma S, Carré F, O'Hanlon R, George KP, Hamilton B, Chalabi H, Whyte GP, Wilson MG. Do big athletes have big hearts? Impact of extreme anthropometry upon cardiac hypertrophy in professional male athletes. *British Journal of Sports Medicine*. 2012;46 Suppl 1:i90-7. DOI: 10.1136/bjsports-2012-091258.
17. Connor T, Martin SD, Howlett KF, McGee SL. Metabolic remodelling in obesity and type 2 diabetes: pathological or protective mechanisms in response to nutrient excess? *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2015;42(1):109-15. DOI: 10.1111/1440-1681.12315.
18. Vatta M, Stetson SJ, Perez-Verdia A, Entman ML, Noon GP, Torre-Amione G, Bowles NE, Towbin JA. Molecular remodelling of dystrophin in patients with end-stage cardiomyopathies and reversal in patients on assistance-device therapy. *Lancet*. 2002;359(9310):936-41.
19. Koshman YE, Sternlicht MD, Kim T, O'Hara CP, Koczor CA, Lewis W, Seeley TW, Lipson KE, Samarel AM. Connective tissue growth factor regulates cardiac function and tissue remodeling in a mouse model of dilated cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015;89(Pt B):214-22. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.003.
20. Zhang J, Xing Q, Zhou X, Zhang Y, Li Y, Li J, Tang B. Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Ventricular Electrical Remodeling in Patients With Heart Failure. *International Heart Journal*. 2015;56(5):495-9. DOI: 10.1536/ihj.15-104.
21. Tadic M, Cuspidi C. Childhood obesity and cardiac remodeling: from cardiac structure to myocardial mechanics. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*. 2015;16(8):538-46. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000261.
22. Karaye KM, Bonny A. Right ventricular dysfunction in systemic hypertension: A call to action. *International Journal of Cardiology*. 2016;206:51-3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.049.
23. Hsu PC, Lee WH, Chu CY, Lee HH, Lee CS, Yen HW, Lin TH, Voon WC, Lai WT, Sheu SH, Su HM. Prognostic role of left atrial strain and its combination index with transmitral E-wave velocity in patients with atrial fibrillation. *Scientific Reports*. 2016;6:17318. DOI: 10.1038/srep17318.
24. Polikutina OM, Slepynina YuS, Bazdyrev ED, Vasyutinskaya EG, Karetnikova VN, Barbarash OL. Specifics of the left heart chambers early post infarction remodeling in comorbid COPD of mild and moderate severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(12):80-6. (In Russian) DOI:10.15829/1560-4071-2015-12-80-86
25. Zhang K, Liu Y, Liu X, Chen J, Cai Q, Wang J, Huang H. Apocynin improving cardiac remodeling in chronic renal failure disease is associated with up-regulation of epoxyeicosatrienoic acids. *Oncotarget*. 2015;6(28):24699-708. DOI: 10.18632/oncotarget.5084.
26. Sert A, Aypar E, Pirgon O, Yilmaz H, Odabas D, Tolu I. Left ventricular function by echocardiography, tissue Doppler imaging, and carotid intima-media thickness in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Cardiology*. 2013;112(3):436-43.
27. Wu Y, Zhao W, Zhang Y, Feng X, Li Z, Gao W. Effect of metformin on ventricular remodeling in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(44):3570-4.
28. Barbarash OL, Tavluva EV, Krotikov YuV, Sizova IN, Barbarash LS. ACE-inhibitors effect on the process of myocardial remodeling in patients operated for chronic mitral regurgitation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2006;(1):15-20 (In Russian).
29. Strutynsky AV, Kallaeva AN, Banzelyuk EN, Gazieva PA, Glazunov AB, Baranov AP, Trishina VV, Golubev Yu Yu, Golubeva GYu. Effect of long-term treatment with lisinopril and carvedilol on the process of ischemic remodeling of the left ventricle in patients after unstable angina at rest. *Russian Heart Failure Journal*. 2015;16(4):224-33 (In Russian). DOI: 10.18087/rhfj.2015.4.2099
30. Kaya MG, Sarli B, Akpek M, Kaya EG, Yarlioglu M, Topsakal R, Lam YY. Evaluation of beta-blockers on left ventricular dyssynchrony and reverse remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy: A randomized trial of carvedilol and metoprolol. *Cardiology Journal*. 2014;21(4):434-41. DOI: 10.5603/CJ.a2013.0149.
31. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(12):2197-204.
32. Moura LM, Ramos SF, Kristensen SD, Pinto FJ, Barros IM, Rocha-Gonçalves F. Rosuvastatin slows the development of diastolic dysfunction in calcific aortic stenosis. *Journal of Heart Valve Disease*. 2012;21(4):463-72.
33. Hagendorff A, Stoebe S, Tarr A, Pfeiffer D. Standardized transthoracic echocardiography in patients with primary and secondary mitral valve regurgitation. *Ultraschall in der Medizin*. 2015;36(1):10-34. DOI: 10.1055/s-0034-1385684.
34. Bockeria LA, Kosareva TI, Kuts EV, Makarenko VN, Mironenko VA. Evaluation of remodeling of the heart chambers in the condition of mitral valve pathology by methods of echocardiography and magnetic resonance tomography. The Bulletin of A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences Cardiovascular Diseases. 2013;3(14):19-26 (In Russian)
35. Habibi M, Lima JA, Khurram IM, Zimmerman SL, Zipunikov V, Fukumoto K, Spragg D, Ashikaga H, Rickard J, Marine JE, Calkins H, Nazarian S. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2015;8(2):e002769. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002769.
36. Rebergen SA, de Roos A. Congenital heart disease. Evaluation of anatomy and function by MRI. *Herz*. 2000;25(4):365-83.

37. Walters TE, Ellims AH, Kalman JM. The role of left atrial imaging in the management of atrial fibrillation. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2015;58(2):136-51. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.07.010.
38. Stacey RB, Haag J, Hall ME, McLeod G, Upadhy B, Hundley WG, Thohan V. Mitral regurgitation in left ventricular noncompaction cardiomyopathy assessed by cardiac MRI. *The Journal of Heart Valve Disease*. 2014;23(5):591-7.
39. Tarasov PI, Kokov AN, Barbarash LS. Evaluation of the influence of metabolic and thrombolytic therapy on the indicators of postinfarction left ventricular remodeling using magnetic resonance imaging. 2006;78(9):38-43 (In Russian).
40. Muraru D, Badano LP, Peluso D, Dal Bianco L, Casablanca S, Kocabay G, Zoppellaro G, Iliceto S. Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(6):618-28. DOI: 10.1016/j.echo.2013.03.014.
41. Leibundgut G, Rohner A, Grize L, Bernheim A, Kessel-Schaefer A, Bremerich J, et al. Dynamic assessment of right ventricular volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography: a comparison study with magnetic resonance imaging in 100 adult patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(2):116-26. DOI: 10.1016/j.echo.2009.11.016.
42. Grewal J, Majdalany D, Syed I, Pellikka P, Warnes CA. Three-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular volume and function in adult patients with congenital heart disease: comparison with magnetic resonance imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(2):127-33. DOI: 10.1016/j.echo.2009.11.002.
43. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(9):943-53. DOI: 10.1016/j.echo.2010.06.029.
44. Machado LR, Meneghelo ZM, Le Bihan DC, Barretto RB, Carvalho AC, Moises VA. Preoperative left ventricular ejection fraction and left atrium reverse remodeling after mitral regurgitation surgery. *Cardiovascular Ultrasound*. 2014;12:45. DOI: 10.1186/1476-7120-12-45.
45. Bonow RO, Castelvichio S, Panza JA, Berman DS, Velazquez EJ, Michler RE, She L, Holly TA, Desvigne-Nickens P, Kosevic D, Rajda M, Chrzanowski L, Deja M, Lee KL, White H, Oh JK, Doenst T, Hill JA, Rouleau JL, Menicanti L; STICH Trial Investigators. Severity of Remodeling, Myocardial Viability, and Survival in Ischemic LV Dysfunction After Surgical Revascularization. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2015;8(10):1121-9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.03.013.
46. Järhult SJ, Sundström J, Lind L. Brachial artery hyperaemic blood flow velocity and left ventricular geometry. *Journal of Human Hypertension*. 2012;26(4):242-6. DOI: 10.1038/jhh.2011.21.
47. Bockeria LA, Bokeria OL, Averina II, Berseneva MI. Assessment of left ventricular remodeling: a study guide for doctors. Moscow: 2009. 36 p. (In Russian)
48. Huang BT, Peng Y, Liu W, Zhang C, Huang FY, Wang PJ, Zuo ZL, Liao YB, Chai H, Li Q, Zhao ZG, Luo XL, Ren X, Huang KS, Meng QT, Chen C, Huang DJ, Chen M. Inappropriate left ventricular mass and poor outcomes in patients with angina pectoris and normal ejection fraction. *Coronary Artery Disease*. 2015;26(2):163-9. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000190.
49. Dahl JS, Christensen NL, Videbæk L, Poulsen MK, Carter-Storch R, Hey TM, Pellikka PA, Steffensen FH, Møller JE. Left ventricular diastolic function is associated with symptom status in severe aortic valve stenosis. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2014;7(1):142-8. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000636.
50. D'Elia N, D'hooge J, Marwick TH. Association Between Myocardial Mechanics and Ischemic LV Remodeling. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2015;8(12):1430-43. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.10.005.
51. Bockeria LA, Nikitina TG, Skopin II, Lomonova AT, Tciskaridze IM, Izosimova MG. Comparative analysis of results of surgical correction of mitral stenosis by MedInzh-2 prostheses. The heart valve prostheses MedInzh-2 in valvular diseases surgery. Moscow: A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences cardiovascular diseases; 2009:118-24. (In Russian).
52. Kim SJ, Samad Z, Bloomfield GS, Douglas PS. A critical review of hemodynamic changes and left ventricular remodeling after surgical aortic valve replacement and percutaneous aortic valve replacement. *American Heart Journal*. 2014;168(2):150-9.e1-7. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.04.015.
53. Rader F, Sachdev E, Arsanjani R, Siegel RJ. Left ventricular hypertrophy in valvular aortic stenosis: mechanisms and clinical implications. *American Journal of Medicine*. 2015;128(4):344-52. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.10.054.
54. Gaudino M, Alessandrini F, Glieda F, Luciani N, Cellini C, Pragliola C, Morelli M, Canosa C, Nasso G, Possati G. Survival after aortic valve replacement for aortic stenosis: does left ventricular mass regression have a clinical correlate? *European Heart Journal*. 2005;26(1):51-7.
55. Beholz S, Repossini A, Livi U, Schepens M, El Gabry M, Matschke K, Trivedi U, Eckel L, Dapunt O, Zamorano JL. The Freedom SOLO valve for aortic valve replacement: clinical and hemodynamic results from a prospective multicenter trial. *Journal of Heart Valve Disease*. 2010;19(1):115-23.
56. Lim E, Ali A, Theodorou P, Sousa I, Ashrafian H, Chamaegeorgakis T, Duncan A, Henein M, Diggle P, Pepper J. Longitudinal study of the profile and predictors of left ventricular mass regression after stentless aortic valve replacement. *Annals of Thoracic Surgery*. 2008;85(6):2026-9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.02.023.
57. Ali A, Halstead JC, Cafferty F, Sharples L, Rose F, Lee E, Rusk R, Dunning J, Argano V, Tsui S. Early clinical and hemodynamic outcomes after stented and stentless aortic valve replacement: results from a randomized controlled trial. *Annals of Thoracic Surgery*. 2007;83(6):2162-8.
58. Jung SH, Lee JW, Je HG. Surgical Outcomes and Post-Operative Changes in Patients with Significant Aortic Stenosis and Severe Left Ventricle Dysfunction. *Journal of Korean Medical Science*. 2009;24(5):812-7. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.5.812.
59. Ahmad N, Shahbaz A, Ghaffar A, Tufail Z, Waheed A, Khan JS. Early left ventricular remodeling after aortic valve replacement. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad*. 2007;19(3):10-4.
60. Hatani T, Kitai T, Murai R, Kim K, Ehara N, Kobori A, Kinoshita M, Kaji S, Tani T, Sasaki Y, Yamane T, Koyama T, Nasu M, Okada Y, Furukawa Y. Associations of residual left ventricular and left atrial remodeling with clinical outcomes in patients after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Journal of Cardiology*. 2016;68(3):241-7. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.09.017.
61. Stampehl MR, Mann DL, Nguyen JS, Cota F, Colmenares C, Dokainish H. Speckle strain echocardiography predicts outcome in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. 2015;32(1):71-8. DOI: 10.1111/echo.12613.
62. Sádaba JR, Herregods MC, Bogaert J, Harringer W, Gerosa G. Left ventricular mass regression is independent of gradient drop and effective orifice area after aortic valve replacement with a porcine bioprosthesis. *Journal of Heart Valve Disease*. 2012;21(6):788-94.

63. Mershina EA, Selyavko YuA, Kuzina SV, Sinitsyn VE, Dzemeskevich SL. Echocardiography and magnetic resonance tomography in the evaluation of left ventricular remodeling during the first year after aortic valve replacement. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2011;1(2):24-35. (In Russian)

64. Khromov AA, Kokov AN, Semenov SE. Evaluation of left ventricular remodeling in patients after surgical correction of aortic valve stenosis. *«Radiology - Practice» Journal*. 2013;5(60):13-7. (In Russian)

65. Candan O, Ozdemir N, Aung SM, Hatipoglu S, Karabay CY, Guler A, Gecmen C, Dogan C, Omaygenc O, Bakal RB. Atrial longitudinal strain parameters predict left atrial reverse remodeling after mitral valve surgery: a speckle tracking echocardiography study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(6):1049-56. DOI: 10.1007/s10554-014-0433-9.

66. Machado LR, Meneghelo ZM, Le Bihan DCS, Barretto RBM, Carvalho AC, Moises VA. Preoperative left ventricular ejection fraction and left atrium reverse remodeling after mitral regurgitation surgery. *Cardiovascular Ultrasound*. 2014;12:45. DOI: 10.1186/1476-7120-12-45. doi: 10.1186/1476-7120-12-45.

67. Hyllén S, Nozohoor S, Meurling C, Wierup P, Sjögren J. Left atrial reverse remodeling following valve surgery for chronic degenerative mitral regurgitation in patients with preoperative sinus rhythm: effects on long-term outcome. *Journal of Cardiac Surgery*. 2013;28(6):619-26. DOI: 10.1111/jocs.12215.

68. Hyllén S, Nozohoor S, Meurling C, Wierup P, Sjögren J. Determinants of left atrial reverse remodeling after valve surgery for degenerative mitral regurgitation. *Journal of Heart Valve Disease*. 2013;22(1):2-10.

69. Yaroslavtseva EI, Morova NA. The structural and geometric parameters of the right ventricle of heart. *Kazan Medical Journal*. 2008;89(1):8-11 (In Russian).

70. Lemmer Hunsinger CE, Engel ME, Stanfliet JC, Mayosi BM. Reference intervals for the echocardiographic measurements of the right heart in children and adolescents: a systematic review. *Cardiovascular Ultrasound*. 2014;12:3. DOI: 10.1186/1476-7120-12-3.

71. Khurs EM, Poddubnaya AV, Smolenskaya OG. Left ventricular remodeling variants and their classification. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2011;1:90-4 (in Russian).

72. Kozhevnikov ML, Stasev AN, Kazakov VA. Clinical and morphological parallels of left ventricular remodeling in combined ac-

quired valvular diseases. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2006;2:381-82. (In Russian).

73. Bockeria LA, Kosareva TI, Makarenko VN, Muratov RM, Skopin II. Evaluation of a ratio of heart cavities as a remodeling index in acquired mitral valve diseases. *Clinical Physiology of Circulation*. 2010;1:22-30. (In Russian)

74. Kosareva TI, Makarenko VN, Fadeev AA. The impact of the type of mitral prosthesis on heart cavities remodeling: echocardiographic assessment. Innovative implants in surgery. Moscow: A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences cardiovascular diseases; 2014:243-245. (In Russian)

75. Wang J, Xu D, Wu X, Zhou C, Wang H, Guo Y, Cao K. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in myocardial infarction: a meta-analysis. *Heart*. 2011;97(19):1542-6. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300342.

76. Pecherina TB, Gruzdeva OV, Kashtalov VV, Barbarash OL. The role of matrix metalloproteinases in assessment of prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction during hospital stay. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;6:18-24. (In Russian)

77. Goncharova NS, Moiseeva OM, Shlyakhlo EV, Aleshina GM. Matrix metalloproteinases: significance in remodeling of the myocardium in valvular heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2007;47(12):49-53 (In Russian)

78. Banerjee T, Mukherjee S, Ghosh S, Biswas M, Dutta S, Pattari S, Chatterjee S, Bandyopadhyay A. Clinical significance of markers of collagen metabolism in rheumatic mitral valve disease. *PLoS One*. 2014;9(3):e90527. DOI: 10.1371/journal.pone.0090527. eCollection 2014.

Сведения об авторах

Кузьмина Ольга Константиновна, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)644317; e-mail: olga_shumilova@mail.ru

Рутковская Наталья Витальевна, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)645360; e-mail: weny@mail.ru

Information about the authors

Kuzmina Olga Konstantinovna, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; Phone: +7(3842)644317; e-mail: olga_shumilova@mail.ru

Rutkovskaya Natalya Vital'evna, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; Phone: +7(3842)645360; e-mail: weny@mail.ru

Поступила 03.03.2017 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

© БЕРДНИКОВ С.В., БЕРДНИКОВА О.А.

УДК 616-06:615.256.4

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-14-21

ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК

С.В. Бердников¹, О.А. Бердникова²

¹Европейский медицинский центр, Москва 129090, Российская Федерация

²Орловская областная клиническая больница, Орел 302028, Российская Федерация

Резюме. Дефицит тестостерона является распространенной проблемой, влияющей на качество жизни мужчин. В когортных исследованиях выявлена прямая связь между низкими уровнями эндогенного тестостерона и ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, инсулинорезистентностью. Проведено большое количество наблюдательных исследований, изучающих эффективность и безопасность лечения тестостероном, которые показали противоречивые результаты. Вместе с тем, количество пациентов, получающих тестостерон-заместительную терапию, неуклонно увеличивается. В настоящем обзоре рассматриваются современные данные о кардиоваскулярной безопасности тестостерон-заместительной терапии.

Ключевые слова: дефицит тестостерона, тестостерон-заместительная терапия, кардиоваскулярный риск.

Для цитирования: Бердников СВ, Бердникова ОА. Тестостерон-заместительная терапия и кардиоваскулярный риск. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(2):14-21. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-14-21

TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY AND CARDIOVASCULAR RISK

S.V. Berdnikov¹, O.A. Berdnikova²

¹European medical center, Moscow 129090, Russian Federation

²Oryol Regional Hospital, Oryol 302028, Russian Federation

Abstract. Testosterone deficiency is a common problem affecting the quality of life of men. In cohort studies, a direct link between low levels of endogenous testosterone and coronary heart disease, diabetes mellitus, insulin resistance has been identified. A large number of observational researches had been conducted which studied the efficacy and safety of testosterone treatment, indicated contradictory results. At the same time, the number of patients receiving testosterone replacement therapy is steadily increasing. In this review, current data on the cardiovascular safety of testosterone replacement therapy are considered.

Key words: testosterone deficiency, testosterone replacement therapy, cardiovascular risk.

Citation: Berdnikov SV, Berdnikova OA. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Siberian Medical Review*. 2017;(2): 14-21. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-14-21

Современные демографические тенденции предполагают прогрессивное старение населения. В 2016 году Росстат опубликовал прогноз ожидаемой продолжительности жизни в РФ к 2030 году, который имеет пессимистичный и оптимистичный сценарии, а именно 73,2 и 77,3 года, соответственно [27]. Логично предположить, что распространенность хронических заболеваний, коморбидность пациентов будут постепенно увеличиваться. В этой связи, важнейшей задачей врача становится не только выбор стратегий снижающих общую смертность, но и улучшающих качество жизни возрастных пациентов.

Среди проблем, значительно влияющих на качество жизни пациентов можно назвать дефицит половых гормонов. Дефицит половых гормонов в менопаузе у женщин и дефицит тестостерона у мужчин вызывают схожие состояния: сексуальную дисфункцию, снижение полового влечения, остеопороз, увеличение массы жировой ткани, депрессию [40]. Эстроген-прогестинная заместительная терапия у женщин достаточно хорошо изучена. В настоящее время ее вклад в повышение сердечно-сосудистой смертности общепризнан и не вызывает сомнения [8]. Показания к эстроген-прогестинной заместительной терапии у женщин в менопаузе сужены, при этом основной акцент при ее проведении делается на регулярном скрининге сердечно-сосудистых факторов риска и своевременном прекращении терапии при повышении риска сердечно-сосудистых катастроф.

В последние годы фокус сместился с гормонзаместительной терапии у женщин на тестостерон-заместительную терапию (ТЗТ) у мужчин при тестостерон-дефицитных состояниях. Проведено большое количество обсервационных исследований, изучающих возможные преимущества лечения тестостероном, которые показали достаточно противоречивые результаты. Вместе с тем, количество пациентов, получающих ТЗТ неуклонно увеличивается. Более того, в практике кардиолога увеличивается доля больных, которые получили рекомендации отменить гиполипидемические препараты (статины) из-за их способности подавлять выработку тестостерона. В этой связи обзор современных научных данных, касающихся кардиологической безопасности ТЗТ, представляется весьма своевременным.

Изменение содержания тестостерона в крови с возрастом

Многочисленные исследования демонстрируют снижение с возрастом сывороточных концентраций свободного тестостерона с параллельным увеличением содержания полового гормон-связывающего глобулина (SHBG) [22]. Тем не

менее, скорость снижения концентрации тестостерона относительно невелика. Так в исследовании EMAS, включившем 3220 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет, концентрация общего и свободного тестостерона в сыворотке крови снижалась на 0,4% и 1,3% в год, соответственно [12, 42]. Сывороточные концентрации свободного тестостерона снижаются с увеличением возраста в большей степени, по сравнению с общим тестостероном: так в Massachusetts Male Aging Study сывороточная концентрация свободного тестостерона снижалась на 2,8% в год [14]. Современное определение позднего мужского гипогонадизма включает, по крайней мере, три клинических симптома в дополнение к документированному снижению уровня тестостерона ниже 11 нмоль/л: 1) потерю утренней эрекции, 2) снижение полового влечения и 3) эректильную дисфункцию. Используя это определение, распространенность гипогонадизма увеличивается с 0,1% у мужчин в возрасте 40-49 лет до 5,1% у мужчин в возрасте 70-79 лет [42].

Влияние эндогенного тестостерона на сердечно-сосудистую систему

Влияние тестостерона на сердечно-сосудистую систему в экспериментах на животных показывает противоречивые результаты. В исследовании Liu et al. размер ишемизированного миокарда крыс при моделировании инфаркта был меньшим у животных с нормальным уровнем свободного тестостерона, по сравнению с животными, которым выполняли орхиэктомию и не проводили гормон-заместительную терапию [32]. Данный эффект ТЗТ в последствии был неоднократно подтвержден [31,33,41]. Целый ряд исследований демонстрирует способность тестостерона вызывать вазодилатацию [1], снижать концентрацию глюкозы крови [3,29,39] и массу жировой ткани [7,12,23]. В то же время, были выявлены нежелательные эффекты тестостерона, опосредованные вазоконстрикцией [2,10], активацией путей передачи сигналов смерти на клеточном уровне [13], а также воспалением [16,28] (табл.).

Исследования, описывающие взаимосвязь между тестостероном и атеросклерозом вызвали оживленную полемику в научной печати. Многие исследования показывают, что тестостерон подавляет развитие атеросклероза [1,21,35,47]. В то же время другие авторы демонстрируют негативный эффект тестостерона на скорость атеросклеротических изменений сосудистой стенки [11,34,36,46]. Paramitsou et al. впервые продемонстрировали прямое повреждающее действие супрафизиологических концентраций тестостерона на миокард крыс, которое проявлялось в гипертрофии и

Эффекты тестостерона

Положительные эффекты	Отрицательные эффекты
Антиаритмический эффект: 1. Более короткий потенциал действия 2. Укорочение интервала QTc	Вазоконстрикция: 1. Спазм артерий в эксперименте 2. Ослабление вазодилатирующего эффекта аденозина
Кардиопротекция: 1. Уменьшение объема ишемического повреждения миокарда в эксперименте 2. Повышение стабильности митохондрий	Атеросклероз: 1. Экспрессия проатерогенных генов 2. Экспрессия молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток
Вазодилатация: 1. Ингибирование L-типа кальциевых каналов	Воспаление: 1. Повышение продукции IL-10
Метаболический синдром: 1. Снижение массы жировой ткани 2. Увеличение мышечной массы 3. Снижение концентрации глюкозы крови натощак	Проапоптотический эффект
Атеросклероз: 1. Уменьшение толщины КИМ в эксперименте 2. Уменьшение экспрессии VCAM-1	Гипертрофия и фиброз миокарда ЛЖ в эксперименте
Воспаление: 1. Уменьшение концентраций IFN- γ и IL-6	

апоптозе кардиомиоцитов, а также фиброзе миокарда крыс [37]. Экспериментальные данные согласуются с признаками гипертрофии миокарда у спортсменов, злоупотребляющих анаболическими/андрогенными стероидами, у которых существенно возрастает риск внезапной смерти.

Кардиоваскулярные эффекты тестостерона в экспериментальных моделях на животных

Когортные исследования выявили положительные корреляции между низкими уровнями эндогенного тестостерона и ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, инсулинорезистентностью [38]. В исследованиях случай-контроль пациенты с верифицированной ишемией миокарда имели значительно более низкие уровни тестостерона по сравнению с контрольной группой без признаков ишемической болезни сердца [12]. В мета-анализе, включившем 12 наблюдательных исследований, была проанализирована связь между сывороточной концентрацией эндогенного тестостерона и общей смертностью (16 184 пациентов), а также кардиоваскулярной смертностью (11 831 пациентов) [3]. Средний возраст пациентов составил 61 год, а средний период наблюдения составил 9,7 года. Относительный риск смерти от всех причин был выше у пациентов с низким содержанием эндогенного тестостерона [ОР 1,35, 95% ДИ 1,13-1,82, гетерогенность $I^2 = 77,9\%$, $P < 0,001$], особенно у мужчин старше 60 лет (ОР 1,54, 95% ДИ 1,28-1,85) по сравнению с мужчинами моложе 60 лет (ОР 1,12, 95% ДИ 0,92-1,36). Тем не менее, снижение тестостерона может быть связано с наличием таких заболеваний, как сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, курение табака, злоупотребление алкоголем, поэтому не исключается тот факт, что при проведении клинических исследований не были учтены данные потенциально искажающие факторы.

Кардиоваскулярные эффекты тестостерон-заместительной терапии

Большинство исследований, посвященных изучению эффекта ТЗТ на сердечно-сосудистые исходы имели следующие недостатки: 1) малый размер выборки, 2) включение здоровых асимптомных мужчин низкого кардиоваскулярного риска, 3) различные формы и дозы назначаемого тестостерона, 4) суррогатные конечные точки, 5) недостаточная статистическая мощность для сердечно-сосудистых событий.

Ночное апноэ

Результаты небольших наблюдательных исследований позволяют предположить, что даже физиологическое за-

мещение тестостерона усиливает апноэ сна, состояние, к которому пожилые мужчины склонны вне зависимости от их уровня тестостерона. Тем не менее, в мета-анализе Calof et al. [9], опубликованном в 2005 г., частота апноэ сна не отличалась в группе ТЗТ и группе плацебо. В 2007 году Hanafy H. опубликовал систематический обзор, в котором не было показано негативного влияния ТЗТ на риск возникновения и/или тяжесть апноэ сна [20]. Однако автор в своей статье подчеркнул низкий методологический уровень включенных в обзор исследований и сделал вывод о необходимости дальнейшего научного поиска.

В 2012 году были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого исследования, целью которого было изучения влияния ТЗТ на функцию внешнего дыхания у мужчин с ожирением и тяжелым синдромом обструктивного апноэ сна [25]. 67 участников исследования, находясь на низкокалорийной диете, были рандомизированы в группу инъекций тестостерона и группу плацебо. Сон и дыхание оценивались с помощью ночной полисомнографии в начале исследования, а также на 7 и 18 неделе. ТЗТ, по сравнению с плацебо, ухудшила кислородный индекс десатурации на 10,3 события/ч (95% ДИ 0,8-19,8 событий/ч; $p = 0,03$) и индекс ночной гипоксемии (время сна с насыщением крови кислородом $< 90\%$) на 6,1% (95% ДИ 1,5-10,6; $p = 0,01$) через 7 недель. Тем не менее, через 18 недель в группе ТЗТ индекс десатурации (4,5-14,4 события/ч; $p = 0,36$), а также индекс ночной гипоксемии (2,9-7,7%, $p = 0,23$) достоверно не изменились по сравнению с группой плацебо. Таким образом, был продемонстрирован краткосрочный негативный эффект тестостерона на тяжесть ночного апноэ, который нивелировался к 18 неделе ТЗТ.

Те же авторы в 2012 году представили результаты исследования, оценивающего метаболические эффекты ТЗТ на той же когорте больных ожирением и тяжелым синдромом обструктивного апноэ сна [26]. Оказалось, что через 18 недель терапии ТЗТ привела к снижению инсулинорезистентности, снижению жировой массы и увеличению мышечной массы тела.

К сожалению, на сегодняшний день, не проведены рандомизированные исследования, изучающие долгосрочные эффекты ТЗТ на качество сна и выраженность ночного апноэ.

Эритроцитоз

ТЗТ может способствовать развитию эритроцитоза, особенно при использовании инъекционных форм тестостерона.

В одном ретроспективном исследовании ТЗТ у 45 мужчин (средний возраст 71,8 лет), лечение тестостероном (200 мг внутримышечно каждые две недели) привело к достоверному увеличению риска эритроцитоза через 2 года наблюдения: у 11 пациентов (24%) гематокрит вырос до 52% и более ($p < 0,001$), что в ряде случаев потребовало кровопускания и во всех случаях отмены терапии. Несмотря на то, что самооценка либидо улучшилось в группе ТЗТ ($p < 0,0001$), примерно треть пациентов прекратили лечение [19].

С 2008 года проведено лишь одно исследование, в котором изучалось влияние ТЗТ на уровень гемоглобина и гематокрита крови. Это исследование показало, что ТЗТ приводила к статистически значимому увеличению уровня гемоглобина крови ($0,86 \pm 0,31$ г/дл, $p = 0,01$). Механизм повышения уровня гемоглобина при ТЗТ до сих пор точно не установлен. Некоторое время стимуляцию эритропоэза при ТЗТ объясняли увеличением продукции эритропоэтина, однако эта теория была опровергнута. Тем не менее, в этом исследовании не доказан рост неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне повышения уровней гемоглобина и гематокрита крови в течение 36 месяцев наблюдения. В то же время, в исследовании Framingham, мужчины, уровень гематокрита которых превышал 46%, имели большую общую и сердечно-сосудистую смертность [17].

На сегодняшний день не существует никаких других долгосрочных исследований, которые адекватно бы оценивали потенциальный риск эритроцитоза при ТЗТ. Практикующим врачам рекомендуется оценивать уровень гематокрита при старте ТЗТ и далее каждые 6 месяцев лечения. В случае, когда уровень гематокрита превышает 54%, ТЗТ должна быть прекращена.

Венозные тромбозы

Стандартная маркировка продукции тестостерона в США включает информацию о риске венозных тромбозов (ВТЭ) вследствие эритроцитоза. Однако в настоящее время нет опубликованных исследований, в которых был бы продемонстрирован неблагоприятный эффект ТЗТ в отношении риска ВТЭ. Так в одном исследовании, 39 из 40 случаев ВТЭ у мужчин, принимающих тестостерон, были связаны с ранее не диагностированной тромбофилией. Это подчеркивает важность поиска случаев ВТЭ в личном и семейном анамнезе перед стартом ТЗТ. Рутинный скрининг на тромбофилию у мужчин, получающих ТЗТ, в настоящее время не рекомендуется [5, 18].

В исследовании, результаты которого были опубликованы J. Vaillargeon et al. в 2015 году, не продемонстрировано увеличение риска ВТЭ на фоне ТЗТ [4]. В это исследование с дизайном случай-контроль были включены 30572 мужчин 40 лет и старше, которые были зачислены в одну из программ коммерческого страхования США в период с 1 января 2007 года до 31 декабря 2012 года. ТЗТ в течение 15 дней до даты события (ВТЭ) не повышала риск ВТЭ (ОР 0,90; 95% ДИ, 0,73-1,12). Важным является отсутствие повышения риска ВТЭ при любых путях введения тестостерона (подкожного [ОР 0,80, 95% ДИ 0,61-1,04], трансдермального [ОР 0,91; 95% ДИ 0,38-2,16] и внутримышечного [ОР 1,15; 95% ДИ 0,80-1,64]).

Сердечно-сосудистая смертность

Низкие концентрации эндогенного тестостерона связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца и ишеми-

ческого инсульта. Связан ли дефицит тестостерона напрямую с патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний или же это маркер ранее существовавшего заболевания, лежащего в основе кардиоваскулярной патологии, остается неясным [12]. Дефицит тестостерона приводит к эндотелиальной дисфункции, прогрессии атеросклероза, инсулинорезистентности, поэтому теоретически способен повышать кардиоваскулярную смертность [48]. Создается впечатление, что ТЗТ, должна обладать мощным кардиопротективным действием, однако убедительных доказательств этого до сих пор не представлено.

Влияние тестостерона на субклинический атеросклероз у пожилых мужчин было изучено в исследовании ТЕААМ, опубликованном в 2015 году [6]. В этом исследовании 308 мужчин старше 60 лет с низким уровнем свободного тестостерона в сыворотке крови (< 50 пг/мл [$0,17$ нмоль/л]) были рандомизированы в группу ТЗТ (1% гель, 7,5 г) или плацебо. Период наблюдения составил 3 года. Средняя сывороточная концентрация тестостерона была выше в группе лечения по сравнению с группой плацебо (565 и 330 нг/дл [$19,6$ и $11,4$ нмоль/л], соответственно). При этом темпы изменения толщины интима-медиа (среднее различие с поправкой на возраст $0,0002$ мм/год; 95% ДИ, $-0,003$ - $0,003$, $p = 0,89$) и индекс коронарного кальция (скорректированное среднее различие, $-10,8$ Агэстон единиц/год; 95% ДИ, $-45,7$ - $24,2$; $p = 0,54$) существенно не отличались между группами.

Рандомизированное исследование ТЗТ (ТОМ) у пожилых мужчин (средний возраст 74 года) с ограничением подвижности и высокой распространенностью хронических заболеваний было прекращено досрочно, в связи с более высокой частотой сердечно-сосудистых событий в группе лечения тестостероном (ОР 2,4, $p = 0,05$). Поскольку исследование было прекращено досрочно, а также вследствие того, что ни одно нежелательное явление не было преобладающим, трудно сделать обоснованные выводы о кардиоваскулярной безопасности ТЗТ у этой группы пациентов. Важно отметить и большую распространенность артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, ожирения и метаболического синдрома в группе ТЗТ [5].

Вторичный анализ исследования ТОМ показал, что через 6 месяцев терапии сывороточная концентрация свободного тестостерона была значительно выше у мужчин, перенесших сердечно-сосудистые события [95% ДИ, $10,6$ ($4,6$ - $16,7$) по сравнению с $5,2$ ($3,0$ - $7,5$) нг/дл, $p = 0,05$]. При использовании многовариантного логистического регрессионного анализа, повышение уровня свободного тестостерона крови на фоне ТЗТ, имело прямую связь с повышением риска сердечно-сосудистых катастроф.

Недавнее когортное исследование оценивало риск развития острого нефатального инфаркта миокарда в течение 90 дней после выдачи первого рецепта для ТЗТ. Авторы использовали базу данных здравоохранения США, охватывающую 55593 мужчин, которым назначалась ТЗТ [15]. В исследовании оценивалась также кардиоваскулярная безопасность ингибиторов фосфодиастеразы 5 типа (силденафил или тадалафил) у 167279 мужчин. У мужчин в возрасте от 65 лет и старше в группе ТЗТ относительный риск был 2,19 (95% ДИ 1,27-3,77), в то время как в группе ингибиторов фосфодиастеразы 5 типа ОР составил 1,15 (95% ДИ 0,83-1,59). Относительный риск нефатального инфаркта увеличивался с возрастом: от 0,95 (95% ДИ 0,54-1,67) для мужчин в возрасте до 55 лет и до 3,43 (95%

ДИ 1,54-7,56) для мужчин в возрасте 75 лет и старше. Одним из важнейших ограничений данного исследования является невозможность достоверно выяснить, является ли увеличение количества сердечно-сосудистых событий следствием базового дефицита тестостерона или же связано с ростом плазменных концентраций свободного тестостерона на фоне лечения.

В последние годы накопились доказательства большего кардиоваскулярного риска при использовании инъекционных форм тестостерона по сравнению с гелями. В ретроспективном анализе трех баз данных (более 544000 мужчин, получающих ТЗТ), применение инъекционных препаратов тестостерона было связано с большим риском развития инфаркта миокарда (ОР 1,30, 95% ДИ 1,18-1,45) и инсульта (ОР 1,21, 95% ДИ 1,10-1,32), но не ВТЭ (ОР 0,92), по сравнению с гелем тестостерона. При этом абсолютный риск инфаркта миокарда и инсульта был низким (1 и 5 дополнительных событий/1000 пациенто-лет для мужчин до 60 лет и старше 65 лет, соответственно). Данный факт можно объяснить прерывистым созданием в крови супрафизиологических концентраций тестостерона при использовании инъекционных форм [30].

Проведенные мета-анализы показывают очень противоречивые результаты и не позволяют сделать окончательных выводов: 3 мета-анализа не выявили неблагоприятных эффектов ТЗТ в отношении риска сердечно-сосудистых событий, 2 мета-анализа свидетельствуют об обратном. Интересной является найденная зависимость между результатами исследований и источником финансирования. В мета-анализе L. Xu и et al., опубликованном в 2013 году [43], эффективность ТЗТ прямо коррелировала с источником финансирования исследований ($p=0,03$), но не с исходным уровнем тестостерона ($p=0,70$). В ходе испытаний, не финансируемых фармацевтической промышленностью, риск сердечно-сосудистых событий в группе ТЗТ был выше (ОР 2,06, 95% ДИ 1,34-3,17), чем в спонсируемых исследованиях (ОР 0,89, 95% ДИ 0,50-1,60).

Резюмируя, необходимо отметить, что ТЗТ существенно улучшит качество жизни пациентов с симптомами андрогенного дефицита в результате заболевания семенников, гипофиза или гипоталамуса. Тем не менее, убедительных доказательств кардиоваскулярной безопасности ТЗТ до настоящего времени не получено. Справедливо отметить тот факт, что не продемонстрировано и доказанное повышение кардиоваскулярной смертности на фоне лечения. Несмотря на это, в последние десятилетия отмечается впечатляющее увеличение процентного содержания рецептов на препараты тестостерона с 0,81% в 2001 году до 2,91% в 2011 году среди мужчин старше 40 лет. За тот же период в Великобритании количество выписываемых рецептов на препараты тестостерона выросло на 90%, хотя распространенность дефицита тестостерона осталась неизменной [44]. Это послужило сигналом для FDA в 2014 году выступить с заявлением, в котором излагаются опасения в отношении сердечно-сосудистой безопасности ТЗТ. С этого времени производителям препаратов тестостерона рекомендовано добавлять информацию о возможном увеличении риска инфаркта миокарда и ишемического инсульта у пациентов, принимающих тестостерон [45]. Очевидно, что пока не будут проведены крупные рандомизированные двойные слепые исследования с достаточным количеством событий в группах сравнения, неправомерно делать выводы о безопасности ТЗТ у пациентов с возрастным дефицитом тестостерона.

Литература

- Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalsen I, Lawaetz H, Christiansen C. Natural androgens inhibit male atherosclerosis: a study in castrated, cholesterol-fed rabbits. *Circulation Research*. 1999;84:813–9.
- Ammar EM, Said SA, Hassan MS. Enhanced vasoconstriction and reduced vasorelaxation induced by testosterone and nandrolone in hypercholesterolemic rabbits. *Pharmacological Research*. 2004;50:253–9. DOI:10.1016/j.phrs.2004.03.010.
- Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96:3007–19. DOI: 10.1210/jc.2011-1137.
- Baillargeon J, Urban RJ, Morgentaler A, Glueck CJ, Baillargeon G, Sharma G, Kuo YF. Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(8):1038-45. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.05.012.
- Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, Eder R, Tennstedt S, Ulloor J, Zhang A, Choong K, Lakshman KM, Mazer NA, Miciek R, Krasnoff J, Elmi A, Knapp PE, Brooks B, Appleman E, Aggarwal S, Bhasin G, Hede-Brierley L, Bhatia A, Collins L, LeBrasseur N, Fiore LD, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone administration. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 363:109. DOI: 10.1056/NEJMoa1000485.
- Basaria S, Harman SM, Travison TG, Hodis H, Tsitouras P, Budoff M, Pencina KM, Vita J, Dzekov C, Mazer NA, Coviello AD, Knapp PE, Hally K, Pinjic E, Yan M, Storer TW, Bhasin S. Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314:570. DOI: 10.1001/jama.2015.8881.
- Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *International Journal of Epidemiology*. 2011;40:189–207. DOI: 10.1093/ije/dyq158.
- Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, Howard VJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Piña IL, Reeves MJ, Rexrode KM, Saposnik G, Singh V, Towfighi A, Vaccarino V, Walters MR. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:1545. DOI: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48.
- Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2005;60:1451–7.
- Cavasin MA, Tao ZY, Yu AL, Yang XP. Testosterone enhances early cardiac remodeling after myocardial infarction, causing rupture and degrading cardiac function. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2006;290:2043–50. DOI: 10.1152/ajpheart.01121.2005.
- Ceballos G, Figueroa L, Rubio I, Gallo G, Garcia A, Martinez A, Yanez R, Perez J, Morato T, Chamorro G. Acute and nongenomic effects of testosterone on isolated and perfused rat heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1999;33:691–7.
- Corona G, Rastrelli G, Monami M et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165(5):687-701. DOI: 10.1530/EJE-11-0447.

13. Crisostomo PR, Wang M, Wairiuko GM, Morrell ED, Meldrum DR. Brief exposure to exogenous testosterone increases death signaling and adversely affects myocardial function after ischemia. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;290:1168–74. DOI: 10.1152/ajpregu.00833.2005.
14. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87:589–98. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8201.
15. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, Fraumeni JF Jr, Hoover RN. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLOS One*. 2014;9(1):e85805. DOI: 10.1371/journal.pone.0085805.
16. Flake NM, Hermanstynne TO, Gold MS. Testosterone and estrogen have opposing actions on inflammation-induced plasma extravasation in the rat temporomandibular joint. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;2291(2):R343-8. DOI: 10.1152/ajpregu.00835.2005.
17. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. *American Heart Journal*. 1994;127(3):674-82.
18. Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism* 2014;63(8):989-94. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.05.005.
19. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997;82(11):3793-6. DOI: 10.1210/jcem.82.11.4387.
20. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *The Journal of Sexual Medicine*. 2007;4(5):1241-6. DOI: 10.1210/jcem.82.11.4387.
21. Hanke H, Lenz C, Hess B, Spindler KD, Weidemann W. Effect of testosterone on plaque development and androgen receptor expression in the arterial vessel wall. *Circulation*. 2001;103(10):1382–5.
22. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(2):724-31. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7219.
23. Herring MJ, Oskui PM, Hale SL, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the basic science literature. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(4):e000271. DOI: 10.1161/JAHA.113.000271.
24. Hofbauer LC, Ten RM, Khosla S. The anti-androgen hydroxyflutamide and androgens inhibit interleukin-6 production by an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999;14(8):1330-7. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.8.1330.
25. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Grunstein RR, Liu PY. Effects of testosterone therapy on sleep and breathing in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2012;77(4):599-607. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04413.x.
26. Hoyos CM, Yee BJ, Phillips CL, Machan EA, Grunstein RR, Liu PY. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167(4):531-41. doi: 10.1530/EJE-12-0525.
27. Прогноз ожидаемой продолжительности жизни в Российской Федерации к 2030 году [Интернет]. Федеральная служба государственной статистики. Доступно: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#
28. Kupelian V, Chiu GR, Araujo AB, Williams RE, Clark RV, McKinlay JB. Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2010;72(4):527-33. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03713.x.
29. Lakshman KM, Bhasin S, Araujo AB. Sex hormone-binding globulin as an independent predictor of incident type 2 diabetes mellitus in men. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2010;65(5):503-9. DOI: 10.1093/gerona/gdq002.
30. Layton JB, Meier CR, Sharpless JL, Stürmer T, Jick SS, Brookhart MA. Comparative Safety of Testosterone Dosage Forms. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(7):1187-96. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1573.
31. Li GR, Feng J, Wang Z, Fermini B, Nattel S. Adrenergic modulation of ultrarapid delayed rectifier K⁺ current in human atrial myocytes. *Circulation Research*. 1996;78(5):903-15.
32. Liu A, Gao L, Kang S, Liu Y, Xu C, Sun H, Li D, Yan C. Testosterone enhances estradiol's cardioprotection in ovariectomized rats. *The Journal of Endocrinology*. 2012;212(1):61-9. DOI: 10.1530/JOE-11-0181.
33. Liu J, Tsang S, Wong TM. Testosterone is required for delayed cardioprotection and enhanced heat shock protein 70 expression induced by preconditioning. *Endocrinology*. 2006;147(10):4569-77. DOI: 10.1210/en.2006-0297.
34. McCrohon JA, Jessup W, Handelsman DJ, Celermajer DS. Androgen exposure increases human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1. *Circulation*. 1999;99(17):2317-22.
35. Nathan L, Shi W, Dinh H, Mukherjee TK, Wang X, Lulis AJ, Chaudhuri G. Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol: critical role of aromatase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(6):3589-93.
36. Ng MK, Quinn CM, McCrohon JA, Nakhla S, Jessup W, Handelsman DJ, Celermajer DS, Death AK. Androgens up-regulate atherosclerosis-related genes in macrophages from males but not females: molecular insights into gender differences in atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1306-13.
37. Papamitsou T, Barlagiannis D, Papaliagkas V, Kotanidou E, Dermentzopoulou-Theodoridou M. Testosterone-induced hypertrophy, fibrosis and apoptosis of cardiac cells-an ultrastructural and immunohistochemical study. *Medical Science Monitor*. 2011;17(9):BR266-73.
38. Srinath R, Hill Golden S, Carson KA, Dobs A. Endogenous testosterone and its relationship to preclinical and clinical measures of cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(4):1602-8. DOI: 10.1210/jc.2014-3934.
39. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000;23(4):490-4.
40. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of Symptoms of the Menopause:

An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(11):3975-4011. DOI: 10.1210/jc.2015-2236.

41. Tsang S, Wu S, Liu J, Wong TM. Testosterone protects rat hearts against ischaemic insults by enhancing the effects of alpha(1)-adrenoceptor stimulation. *British Journal of Pharmacology*. 2008;153(4):693-709. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707624.

42. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(2):123-35. DOI: 10.1056/NEJMoa0911101.

43. Xu L, Freeman G, Cowling B, Schooling C. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Medicine*. 2013;11:108. DOI: 10.1186/1741-7015-11-108.

44. Garnick MB. Testosterone replacement therapy faces FDA scrutiny. *JAMA*. 2015;313(6):563-4. DOI: 10.1001/jama.2014.17334.

45. FDA Drug Safety Communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. *The Journal of Urology*. 2015;194(3):759-60. DOI: 10.1016/j.juro.2015.06.058.

References

1. Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalsen I, Lawaetz H, Christiansen C. Natural androgens inhibit male atherosclerosis: a study in castrated, cholesterol-fed rabbits. *Circulation Research*. 1999;84:813-9.

2. Ammar EM, Said SA, Hassan MS. Enhanced vasoconstriction and reduced vasorelaxation induced by testosterone and nandrolone in hypercholesterolemic rabbits. *Pharmacol Res*. 2004;50:253-259. DOI:10.1016/j.phrs.2004.03.010.

3. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96:3007-19. DOI: 10.1210/jc.2011-1137.

4. Baillargeon J, Urban RJ, Morgentaler A, Glueck CJ, Baillargeon G, Sharma G, Kuo YF. Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(8):1038-1045. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.05.012.5.

5. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, Eder R, Tennstedt S, Ulloor J, Zhang A, Choong K, Lakshman KM, Mazer NA, Miciek R, Krasnoff J, Elmi A, Knapp PE, Brooks B, Appleman E, Aggarwal S, Bhasin G, Hede-Brierley L, Bhatia A, Collins L, LeBrasseur N, Fiore LD, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone administration. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 363:109. DOI: 10.1056/NEJMoa1000485.

6. Basaria S, Harman SM, Travison TG, Hodis H, Tsitouras P, Budoff M, Pencina KM, Vita J, Dzekov C, Mazer NA, Coviello AD, Knapp PE, Hally K, Pinjic E, Yan M, Storer TW, Bhasin S. Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314:570. DOI: 10.1001/jama.2015.8881.

7. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *International Journal of Epidemiology*. 2011;40:189-207. DOI: 10.1093/ije/dyq158.

8. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, Howard VJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Piña IL, Reeves MJ, Rexrode KM, Saposnik G, Singh V, Towfighi A, Vaccarino V, Walters MR. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:1545. DOI: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48.

9. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2005;60:1451-7.

10. Cavasin MA, Tao ZY, Yu AL, Yang XP. Testosterone enhances early cardiac remodeling after myocardial infarction, causing rupture and degrading cardiac function. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2006;290:2043-50. DOI: 10.1152/ajpheart.01121.2005.

11. Ceballos G, Figueroa L, Rubio I, Gallo G, Garcia A, Martinez A, Yanez R, Perez J, Morato T, Chamorro G. Acute and nongenomic effects of testosterone on isolated and perfused rat heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1999;33: 691-97.

12. Corona G, Rastrelli G, Monami M et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165(5):687-701. DOI: 10.1530/EJE-11-0447.

13. Crisostomo PR, Wang M, Wairiuko GM, Morrell ED, Meldrum DR. Brief exposure to exogenous testosterone increases death signaling and adversely affects myocardial function after ischemia. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;290:1168-74. DOI: 10.1152/ajpregu.00833.2005.

14. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87:589-98. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8201.

15. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, Fraumeni JF Jr, Hoover RN. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLOS One*. 2014;9(1):e85805. DOI: 10.1371/journal.pone.0085805.

16. Flake NM, Hermanstynne TO, Gold MS. Testosterone and estrogen have opposing actions on inflammation-induced plasma extravasation in the rat temporomandibular joint. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;2291(2):R343-8. DOI: 10.1152/ajpregu.00835.2005.

17. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. *American Heart Journal*. 1994;127(3):674-82.

18. Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism* 2014;63(8):989-94. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.05.005.

19. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997;82(11):3793-6. DOI: 10.1210/jcem.82.11.4387.

20. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *The Journal of Sexual Medicine*. 2007;4(5):1241-6. DOI: 10.1210/jcem.82.11.4387.

21. Hanke H, Lenz C, Hess B, Spindler KD, Weidemann W. Effect

- of testosterone on plaque development and androgen receptor expression in the arterial vessel wall. *Circulation*. 2001;103(10):1382–5.
22. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(2):724-31. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7219.
23. Herring MJ, Oskui PM, Hale SL, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the basic science literature. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(4):e000271. DOI: 10.1161/JAHA.113.000271.
24. Hofbauer LC, Ten RM, Khosla S. The anti-androgen hydroxyflutamide and androgens inhibit interleukin-6 production by an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999;14(8):1330-7. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.8.1330.
25. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Grunstein RR, Liu PY. Effects of testosterone therapy on sleep and breathing in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012a; 77:599–607.
26. Hoyos CM, Yee BJ, Phillips CL, Machan EA, Grunstein RR, Liu PY. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167(4):531-41. doi: 10.1530/EJE-12-0525.
27. Forecast of life expectancy in the Russian Federation by 2030 [Internet]. Federal Service of State Statistics. Available from: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#
28. Kupelian V, Chiu GR, Araujo AB, Williams RE, Clark RV, McKinlay JB. Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2010;72(4):527-33. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03713.x.
29. Lakshman KM, Bhasin S, Araujo AB. Sex hormone-binding globulin as an independent predictor of incident type 2 diabetes mellitus in men. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2010;65(5):503-9. DOI: 10.1093/gerona/glq002.
30. Layton JB, Meier CR, Sharpless JL, Stürmer T, Jick SS, Brookhart MA. Comparative Safety of Testosterone Dosage Forms. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(7):1187-96. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1573.
31. Li GR, Feng J, Wang Z, Fermini B, Nattel S. Adrenergic modulation of ultrarapid delayed rectifier K⁺ current in human atrial myocytes. *Circulation Research*. 1996;78(5):903-15.
32. Liu A, Gao L, Kang S, Liu Y, Xu C, Sun H, Li D, Yan C. Testosterone enhances estradiol's cardioprotection in ovariectomized rats. *The Journal of Endocrinology*. 2012;212(1):61-9. DOI: 10.1530/JOE-11-0181.
33. Liu J, Tsang S, Wong TM. Testosterone is required for delayed cardioprotection and enhanced heat shock protein 70 expression induced by preconditioning. *Endocrinology*. 2006;147(10):4569-77. DOI: 10.1210/en.2006-0297.
34. McCrohon JA, Jessup W, Handelsman DJ, Celermajer DS. Androgen exposure increases human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1. *Circulation*. 1999;99(17):2317-22.
35. Nathan L, Shi W, Dinh H, Mukherjee TK, Wang X, Lulis AJ, Chaudhuri G. Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol: critical role of aromatase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(6):3589-93.
36. Ng MK, Quinn CM, McCrohon JA, Nakhla S, Jessup W, Handelsman DJ, Celermajer DS, Death AK. Androgens up-regulate atherosclerosis-related genes in macrophages from males but not females: molecular insights into gender differences in atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1306-13.
37. Papamitsou T, Barlagiannis D, Papaliagkas V, Kotanidou E, Dermentzopoulou-Theodoridou M. Testosterone-induced hypertrophy, fibrosis and apoptosis of cardiac cells—an ultrastructural and immunohistochemical study. *Medical Science Monitor*. 2011;17(9):BR266-73.
38. Srinath R, Hill Golden S, Carson KA, Dobs A. Endogenous testosterone and its relationship to preclinical and clinical measures of cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(4):1602-8. DOI: 10.1210/jc.2014-3934.
39. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000;23(4):490-4.
40. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(11):3975-4011. DOI: 10.1210/jc.2015-2236.
41. Tsang S, Wu S, Liu J, Wong TM. Testosterone protects rat hearts against ischaemic insults by enhancing the effects of alpha(1)-adrenoceptor stimulation. *British Journal of Pharmacology*. 2008;153(4):693-709. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707624.
42. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(2):123-35. DOI: 10.1056/NEJMoa0911101.
43. Xu L, Freeman G, Cowling B, Schooling C. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Medicine*. 2013;11:108. DOI: 10.1186/1741-7015-11-108.
44. Garnick MB. Testosterone replacement therapy faces FDA scrutiny. *JAMA*. 2015;313(6):563-4. DOI: 10.1001/jama.2014.17334.
45. FDA Drug Safety Communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. *The Journal of Urology*. 2015;194(3):759-60. DOI: 10.1016/j.juro.2015.06.058.

Сведения об авторах

Бердников Сергей Валерьевич, Европейский медицинский центр; адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, ул. Щепкина, г. 35; тел.: +7(915)2920371; e-mail: sergey.v.berdnikov@gmail.com

Бердникова Ольга Александровна, Орловская областная клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 302028, г. Орел, ул. Победы бульвар, г. 10; тел.: +7(980)3683105; e-mail: berline@list.ru

Information about the authors

Berdnikov Sergey Valerievich, European medical center, Cardiologist; Address: 35, Schepkina Str., Moscow, Russian Federation 129090; Phone: +7(915)2920371; e-mail: sergey.v.berdnikov@gmail.com

Berdnikova Olga Aleksandrovna, General Practitioner, Nephrologist, Oryol Regional Hospital; Address: 10, Pobedy Bulvar Str., Oryol, Russian Federation 302028; Phone: +7(980)3683105; e-mail: berline@list.ru

Поступила 15.03.2017 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

Оригинальные исследования



© ЗЫКОВ М.В., КАШТАЛАП В.В., КАРЕТНИКОВА В.Н., МАКЕЕВА О.А., ГОНЧАРОВА И.А., БАРБАРАШ О.Л.

УДК 616.127-005.8 (575.162)

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-22-29

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS4291 И RS4343 ГЕНА ACE В МОДИФИКАЦИИ ШКАЛЫ GRACE У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

М. В. Зыков¹, В. В. Кашталап^{1,2}, В. Н. Каретникова^{1,2}, О. А. Макеева¹, И. А. Гончарова^{1,3}, О. Л. Барбараш^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово 650002, Российская Федерация

²Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово 650029, Российская Федерация

³Научно-исследовательский институт медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск 634050, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить возможность улучшения прогностической способности шкалы риска GRACE 2.0 при помощи дополнительного учета генотипов полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE.

Материал и методы. В регистровое проспективное исследование включено 353 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Определение генотипов и аллелей полиморфизмов rs4343 и rs4291 гена ACE проводилось на приборе «iCycler iQ» (BIO-RAD, США) методом TaqMan-проб. Через 36 месяцев после индексного события проведен телефонный контакт с больными или его родственниками с целью идентификации конечных точек. Выяснить статус пациента «жив или мертв» удалось в 96,6 ± 1,0 % случаев. Летальность от любых причин составила 11,4 ± 1,7 % (n=39), кардиоваскулярная летальность – 7,9 ± 1,5 % (n=26).

Результаты. Первым этапом исследования выяснено, что как полиморфизм rs4343, так и полиморфизм rs4291 гена ACE ассоциированы с высоким риском смерти в течение трёх лет после ОКС. При этом связь данных вариантов более сильная с кардиоваскулярной летальностью, чем с общей, а выявление больных с сочетанием рискованных генотипов TT полиморфизма rs4291 и GG полиморфизма rs4343 позволяет ещё с большей достоверностью идентифицировать группу крайне высокого риска смерти в течение трёх лет после ОКС (отношения шансов 9,10 (3,81-21,71), p<0,001, $\chi^2=33,20$). Построение ROC-кривых выявило, что сочетание полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE значительно улучшало прогнозирование шкалой GRACE вышеописанных конечных точек в течение трёх лет наблюдения после ОКС. Значения площади под ROC-кривыми при прогнозировании общей летальности составили, соответственно, для шкал GRACE и GRACE+ACE 0,71 (0,62-0,80) и 0,78 (0,70-0,86) (p<0,00001), при прогнозировании кардиоваскулярной летальности – 0,72 (0,62-0,81) и 0,81 (0,73-0,88) (p<0,00001).

Заключение. Модификация шкалы GRACE 2.0 добавлением данных о генотипах полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE достоверно улучшает прогнозирование летальности в течение трех лет после ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, полиморфизмы rs4291 и rs4343 гена ACE, шкала GRACE.

Для цитирования: Зыков МВ, Кашталап ВВ, Каретникова ВН, Макеева ОА, Гончарова ИА, Барбараш ОЛ. Роль полиморфизмов RS4291 и RS4343 гена ACE в модификации шкалы Grace у больных с острым коронарным синдромом. Сибирское медицинское обозрение. 2017; (2):22-29. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-22-29

THE ROLE OF POLYMORPHISMS RS4291 AND RS4343 ACE GENE IN MODIFICATION OF GRACE SCALE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

M. V. Zykov¹, V. V. Kashtalap^{1,2}, V. N. Karetnikova^{1,2}, O. A. Makeeva¹, I. A. Goncharova^{1,3}, O. L. Barbarash^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo 650002, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo 650029, Russian Federation

³Research Institute of Medical Genetics, Tomsk 634050, Russian Federation

The aim of the research. To assess the possibility of improving the prognostic ability of the GRACE 2.0 risk scale by additional registration of the genotypes of polymorphisms rs4291 and rs4343 of the ACE gene.

Material and methods. A register prospective study included 353 patients with acute coronary syndrome (ACS). The genotypes and alleles of the polymorphisms rs4291 and rs4343 of the ACE gene were determined on the iCycler iQ (BIO-RAD, USA) by the TaqMan-sample method. In 36 months after the index event, telephone contact was made with patients or relatives to identify endpoints. The patient's status "alive or dead" was found out in 96.6 ± 1.0 % of cases.

Mortality from any cause was 11.4 ± 1.7 % (n = 39), cardiovascular mortality was 7.9 ± 1.5 % (n = 26).

Results. On the first stage of the study it was revealed that both the rs4343 polymorphism and the rs4291 polymorphism of the ACE gene are associated with a high risk of death within three years after ACS. Moreover, the association of these variants is stronger with cardiovascular mortality than with the general one, and the identification of patients with a combination of the risk genotypes TT polymorphism rs4291 and GG polymorphism rs4343 allows even more reliable identify the group of extremely high risk of death within three years after ACS (odds ratio 9, 10 (3.81-21.71), $p < 0.001$, $\chi^2 = 33.20$). The construction of ROC curves revealed that the combination of polymorphisms rs4291 and rs4343 of the ACE gene significantly improved the prediction by GRACE scale the above-described endpoints during three years of observation after ACS. The values of the area under the ROC curves for the prediction of the overall lethality were, respectively, for the GRACE and GRACE + ACE scales 0.71 (0.62-0.80) and 0.78 (0.70-0.86) ($p < 0, 00001$), in predicting of cardiovascular mortality - 0.72 (0.62-0.81) and 0.81 (0.73-0.88) ($p < 0.00001$).

Conclusion. Modification of the GRACE 2.0 scale by adding data about genotypes of the polymorphisms rs4291 and rs4343 of the ACE gene significantly improves the prediction of lethality within three years after ACS.

Key words: acute coronary syndrome, polymorphisms rs4291 and rs4343 of the ACE gene, GRACE Scale.

Citation: Zykov MV, Kashtalap VV, Karetnikova VN, Makeeva OA, Goncharova IA, Barbarash OL. The role of polymorphisms RS4291 and RS4343 ACE gene in modification of Grace scale in patients with acute coronary syndrome. Siberian Medical Review. 2017; (2):22-29. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-22-29

Введение

На сегодняшний день стратификация риска у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), является одной из важнейших проблем здравоохранения, поскольку, несмотря на предпринимаемые меры по усовершенствованию медицинской помощи, частота неблагоприятных исходов, показатели инвалидизации и экономический ущерб после ОКС остаются высокими [1, 2]. Наиболее достоверной считается риск-стратификация на основании учета многих факторов, что привело к разработке исследователями множеств прогностических моделей [3], наибольшую популярность из которых приобрела шкала GRACE [4, 5].

В последние годы показано, что большую прогностическую значимость имеют генетические полиморфизмы [6, 7]. Особый интерес для изучения в когорте больных ОКС представляют полиморфизмы гена ACE, поскольку ренин-ангиотензин-альдостероновая система, в целом, и ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), в частности, играют важнейшую роль в развитии и течении атеросклероза и ряда других заболеваний, ассоциированных с ним [8], в частности полиморфизмы rs4291 и rs4343, которые располагаются в регуляторной зоне гена и 17 экзоне и, соответственно, могут влияют на уровень и активность АПФ [9, 10]. Совместная со шкалой GRACE оценка генетических полиморфизмов представляется особенно актуальной, поскольку это включает в себя учет немодифицируемых факторов риска.

Целью настоящего исследования явилась оценка возможности улучшения прогностической способности шкалы риска GRACE 2.0 при помощи дополнительного учета генотипов полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE.

Материал и методы

В регистровое проспективное исследование включено 353 пациентов с ОКС: 171 больной ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и 182 пациента с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Критериями включения являлись: 1) подписанная пациентом форма информированного согласия; 2) ОКСпST длительностью не более 24 часов; 3) ОКСбпST [нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда]

с давностью клинических проявлений не более 48 часов и наличием ишемии на электрокардиограмме и/или повышения маркеров некроза миокарда. Критериями исключения являлись: 1) возраст менее 18 лет; 2) ОКС, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование; 3) терминальные стадии почечной и гепатоцеллюлярной недостаточности, инфекционные заболевания, обострение хронических соматических патологий, системные и психические заболевания. Протокол исследования был одобрен Объединенным локальным этическим комитетом МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» и ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол №17 от 28 сентября 2015 г.). До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. С целью оценки фильтрационной способности почек рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕПІ на основании концентрации креатинина крови, определяемого при поступлении стационар

В течение госпитализации 227 (64,3±2,5%) пациентов подверглись успешному чрескожному коронарному вмешательству. У 104 (29,5±2,4%) больных при поступлении в стационар выявлена почечная дисфункция – СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². В таблице 1 представлена характеристика сформированных групп. Степень риска отдаленной летальности рассчитывалась с помощью on-line калькулятора GRACE 2.0 ACS Risk Calculator (<http://gracescore.org/WebSite/WebVersion.aspx>) [11].

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Значения
Средний возраст, лет	59,42 (58,5-60,4)
Мужчины, n (%)	250 (70,8±2,4)
Стенокардия в анамнезе, n (%)	206 (58,4±2,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	99 (28,1±2,4)
Инсульт в анамнезе, n (%)	34 (9,6±1,6)
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	59 (16,7±2,0)
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	308 (87,2±1,8)
Курение в анамнезе, n (%)	173 (49,0±2,7)
Заболевания почек в анамнезе, n (%)	97 (27,5±2,4)
Класс острой сердечной недостаточности по Killip II-IV, n (%)	40 (11,3±1,7)
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ² , n (%)	267 (75,6±2,3)
Фракция выброса левого желудочка ≤ 40%, n (%)	43 (12,2±1,7)

Характеристика наборов для генотипирования фирмы «Applied Biosystems»

SNP	Номер набора Applied Biosystems	Контекстная последовательность
rs4343	C_11942562_20	CTCCAGAGACTGGCTTCCTACAG[T/G]AC AGGCGGGGTCACAGGATGTGTTC
rs4291	C_11942507_10	TGTTCTCAAAGTGATTTGGGACAA[C/T]CA GCCTAAAGTATTTAGATCTGAGC

Таблица 2

Ассоциации полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE с развитием конечных точек в течение трех лет после ОКС

rs4291		rs4343	
Генотип Аллель	Общая летальность	Генотип Аллель	Общая летальность
OR _{TT}	5,67 (2,68-11,96), $\chi^2=24,54$, p=0,0001	OR _{GG}	2,99 (1,50-5,97), $\chi^2=10,32$, p=0,001
OR _T	1,89 (1,18-3,04), $\chi^2=7,08$, p=0,008	OR _G	1,53 (0,95-2,46), $\chi^2=3,09$, p=0,08
Генотип Аллель	Кардиоваскулярная летальность	Генотип Аллель	Кардиоваскулярная летальность
OR _{TT}	7,77 (3,29-18,33), $\chi^2=28,13$, p=0,0001	OR _{GG}	5,28 (2,31-12,06), $\chi^2=18,40$, p=0,0001
OR _T	3,02 (1,69-5,42), $\chi^2=14,95$, p=0,0001	OR _G	2,66 (1,44-4,89), $\chi^2=10,48$, p=0,001

Таблица 3

Ассоциации генотипов полиморфизмов rs4343 и rs4291 гена ACE с кардиоваскулярной летальностью в течение трех лет наблюдения

Сочетания генотипов rs4343 и rs4291	n	Летальность	ОШ (±95% ДИ)	p
AA+AA	82	6,1±2,6%	0,70 (0,25-1,91)	p<0,001 $\chi^2=33,20$
AG и/или AT	208	4,3±1,4%	0,27 (0,12-0,64)	
GG+TT	38	31,6±7,5%	9,10 (3,81-21,71)	

Таблица 4

ным доверительным интервалом (ДИ). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, выраженных в процентах, и ошибок репрезентативности. С целью оценки роли определенного фактора в предсказании исследуемого события (признака) рассчитывалось отношение шансов (ОШ или OR – odds ratio) с 95%-ным доверительным интервалом. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ различия частот встречаемости признаков в независимых группах проводился при помощи критерия χ^2 Пирсона. При создании модифицированной модели стратификации риска смерти применялся пошаговый алгоритм регрессионного анализа выживаемости по Коксу. Полученные данные сравнивались с исходной шкалой с помощью ROC-анализа и определения значения площади под ROC-кривой (AUC, C-статистика). Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Первым этапом исследования выяснено, что как полиморфизм rs4343, так и полиморфизм rs4291 гена ACE ассоциированы с высоким риском смерти в течение трёх лет после ОКС. При этом связь данных вариантов более сильная с кардиоваскулярной летальностью, чем с общей (табл. 3), а выявление больных с сочетанием рискованных генотипов TT полиморфизма

rs4291 и GG полиморфизма rs4343 позволяет ещё с большей достоверностью идентифицировать группу крайне высокого риска смерти в течение трёх лет после ОКС (табл. 4).

Также следует отметить, что статистически значимое снижение активности АПФ наблюдалось только при сочетании генотипов AA и AA (n = 38) полиморфизмов rs4343 и rs4291 в сравнении с другими вариантами: 19,8 (14,67-33,74) мкмоль/мин/л против 26,4 (16,14-42,54) мкмоль/мин/л (p = 0,042).

Для полиморфизма rs4343, но не для rs4291, гена ACE установлена ассоциация с почечной дисфункцией (ПД). Так, с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² связаны аллель G [ОШ с 95% ДИ: 1,80 (1,04-3,13), $\chi^2=4,44$, p = 0,04] и генотип GG/GA [ОШ с 95% ДИ: 5,88 (1,35-25,61), $\chi^2=6,91$, p = 0,009]. При этом в общей и аддитивной (тест Кокрана-Армитаджа) моделях наследования наибольший риск в отношении выявления больных с ПД определён у генотипа GA [OR 1,93 (0,85-4,35), $\chi^2=6,92$, p = 0,03], несколько меньший – у генотипа GG (OR 1,48 (0,61-3,62)).

Построение ROC-кривых выявило, что сочетание полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE значительно улучшало прогнозирование шкалой GRACE вышеописанных конечных точек в течение трёх лет наблюдения после ОКС. Значения

Определение генотипов и аллелей полиморфизмов rs4343 и rs4291 гена ACE проводилось на приборе «iCyler iQ» (BIO-RAD, США) методом TaqMan-проб. Требуемая для TaqMan-генотипирования полимеразная цепная реакция выполнялась согласно инструкции Applied Biosystems, США. В таблице 2 приведены данные о TaqMan-пробах (порядок аллелей соответствует связыванию с красителем, где [Аллель1 = VIC/Аллель2 = FAM]).

Определение активности АПФ проводилось на 12-14-е сутки госпитализации спектрофотометрическим методом при насыщающей концентрации фурилакрилоилфенилаланинглицилглицина.

Через 36 месяцев после индексного события проведен телефонный контакт с больными или его родственниками с целью идентификации конечных точек. Выяснить статус пациента «жив или мертв» удалось в 96,6±1,0% случаев. Летальность от любых причин составила 11,4±1,7% (n = 39), кардиоваскулярная летальность – 7,9±1,5% (n = 26).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS Statistics версии 22.0.0.0 компании IBM Corp. (США). Количественные показатели представлены в виде среднего значения с 95%-

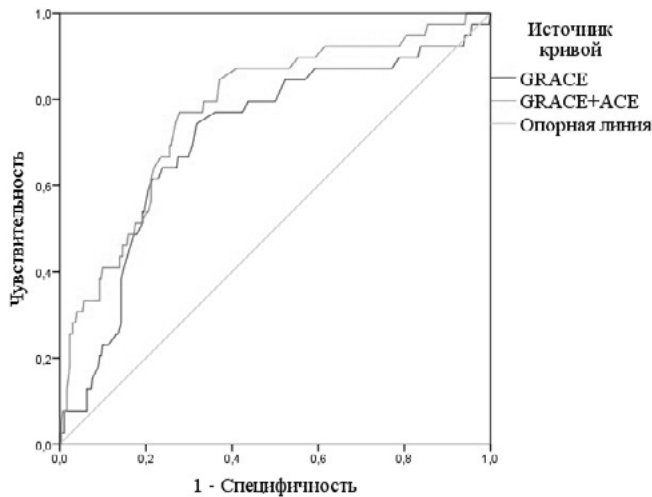


Рисунок 1. ROC-кривые шкалы GRACE и модели GRACE+ACE при прогнозировании общей летальности в течение 3-х лет после ОКС.

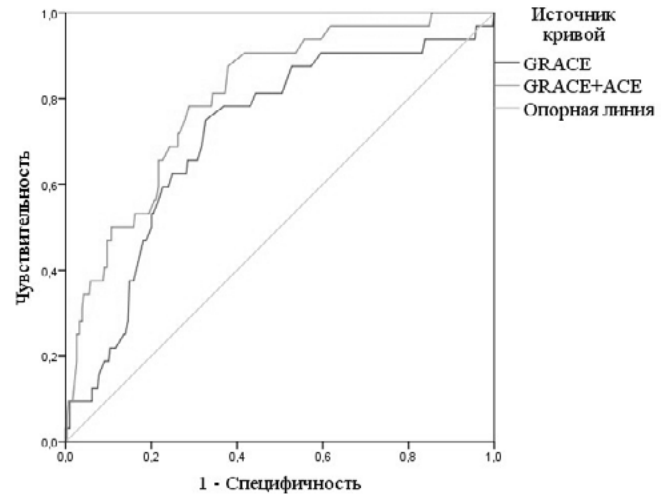


Рисунок 2. ROC-кривые шкал GRACE и GRACE+ACE при прогнозировании кардиоваскулярной летальности в течение 3-х лет после ОКС.

площади под ROC-кривыми при прогнозировании общей летальности (рис. 1) составили, соответственно, для шкал GRACE и GRACE + ACE 0,71 (0,62-0,80) и 0,78 (0,70-0,86) ($p < 0,00001$), при прогнозировании кардиоваскулярной летальности (рис. 2) – 0,72 (0,62-0,81) и 0,81 (0,73-0,88) ($p < 0,00001$).

Деление пациентов на 3 степени риска трёхлетней летальности после выписки из стационара согласно данным, представленным на сайте <http://gracescore.co.uk/risk-stratification>, позволило подтвердить высокую прогностическую ценность исследуемых полиморфизмов (табл. 5).

Так, отсутствие у больных, перенесших ОКС, сочетания генотипов TT и GG при низком риске по шкале GRACE 2.0 (< 12%) свидетельствует о незначительной вероятности развития сердечно-сосудистой смерти в течение трёх лет после ОКС (0,9%), тогда как при сочетании генотипов TT и GG и высокого риска (> 30%) по шкале GRACE 2.0 – каждый второй пациент имел смертельный исход.

В настоящем исследовании установлена самостоятельная неблагоприятная прогностическая значимость, в особенности для кардиоваскулярной летальности, аллелей T и G и генотипов

TT и GG полиморфизмов rs4291 и rs4343, соответственно, в долгосрочном периоде после ОКС. Данных литературы о связи полиморфизма rs4291 с летальностью не найдено. Однако, имеется информация о связи аллеля T полиморфизма rs4291 с артериальной гипертензией [12], гипергликемией [13], которые являются самостоятельными факторами риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца. Для полиморфизма rs4343 данные литературы также крайне ограничены. В отличие от собственных результатов, в китайской популяции не выявлена ни прогностическая значимость полиморфизма rs4343 при ишемической болезни сердца [7], ни связь генотипа GG и аллеля G с дисфункцией почек [14]. Доказано, что I/D полиморфизм гена ACE находится в сильном сцеплении с полиморфизмом rs4343 (аллель G соответствует аллелю D, аллель A – аллелю I) [15]. Это позволяет сопоставить результаты исследований по I/D полиморфизму с полиморфизмом rs4343. Анализ литературы показал, что имеется информация как о неблагоприятной прогностической значимости DD генотипа I/D полиморфизма ACE [16], так и об отсутствии таковой у больных ишемической болезнью сердца [17].

Таблица 5

Частота исходов в течение трех лет после ОКС при различном сочетании генотипов полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE и риском по шкале GRACE

Конечные точки	Генотипы T+GG	Другие генотипы	ОШ ±95% ДИ для генотипов TT+GG
Низкий риск по шкале GRACE 2.0 (<12%)			
	n=11	n=108	
Смерть от всех причин, n (%)	2 (18,2±11,6)	4 (3,7±1,8)	5,8 (0,9-36,3), p=0,03, $\chi^2=4,4$
	n=11	n=105	
Кардиоваскулярная смерть, n (%)	2 (18,2±11,6)	1 (0,9±0,9)	23,3 (1,9-282,9), p=0,0006, $\chi^2=11,9$
Средний риск по шкале GRACE 2.0 (12-30%)			
	n=14	n=125	
Смерть от всех причин, n (%)	4 (26,7±11,4)	8 (6,4±2,2)	5,3 (1,4-20,7), p=0,007, $\chi^2=7,1$
	n=14	n=124	
Кардиоваскулярная смерть, n (%)	4 (26,7±11,4)	7 (5,6±2,1)	7,7 (2,1-28,2), p=0,004, $\chi^2=8,2$
Высокий риск по шкале GRACE 2.0 (>30%)			
	n=14	n=66	
Смерть от всех причин, n (%)	8 (57,1±13,2)	13 (19,7±4,9)	5,4 (1,6-18,4), p=0,004, $\chi^2=8,4$
	n=12	n=59	
Кардиоваскулярная смерть, n (%)	6 (50,0±14,4)	6 (10,2±3,9)	8,8 (2,2-36,2), p=0,0008, $\chi^2=11,3$

Вероятнее всего, вышеописанные эффекты полиморфизмов rs4291 и rs4343 обусловлены изменением уровня и активности АПФ [8]. Тем не менее, единого мнения об ассоциации полиморфизма rs4291 с концентрацией АПФ в настоящее время нет. Имеются данные о связи аллеля А с повышением [18], понижением [19] уровня АПФ, а также об отсутствии таковой [20]. Для аллеля G полиморфизма rs4343 показано как увеличение активности АПФ [21], так и отсутствие связи [22]. Тем не менее, доказано, что аллель D I/D полиморфизма имеет сильную ассоциацию с повышением уровня циркулирующего, внутриклеточного АПФ и АПФ сердечной ткани [23]. В настоящем исследовании установлено, что только у больных с одновременным наличием генотипов AA полиморфизмов rs4343 и rs4291 имела место ассоциация со снижением активности АПФ.

Эффективность шкалы GRACE до настоящего времени остается сомнительной, особенно у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства [3, 24]. К тому же шкала GRACE мало изучена в популяции российских больных [25]. В связи с этим многими исследователями производятся попытки её усовершенствования путем добавления новых клинических параметров, биохимических [3, 26, 27] и генетических маркеров [28]. В настоящем исследовании показано значимое повышение прогностической значимости шкалы GRACE для оценки трехлетней летальности после ОКС при дополнительном учёте данных о генотипах полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE. Похожих работ в доступной литературе найдено не было. Единственным исследованием, показавшим увеличение эффективности модели прогнозирования GRACE в течение двух лет после ОКС при добавлении в нее полиморфизма G(-308) A гена TNF (фактора некроза опухоли), является работа В.С. Осмоловской [28]. Несомненным преимуществом модифицированной шкалы GRACE является учет совместно с различными клиническими параметрами немодифицируемых (генетических) факторов риска, оказывающих системное влияние на организм.

Заключение

Модификация шкалы GRACE 2.0 добавлением данных о генотипах полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE достоверно улучшает прогнозирование летальности в течение трех лет после острого коронарного синдрома.

Литература

1. Оганов РГ, Масленникова ГЯ. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики [Интернет]. *Медицина труда, восстановительная и профилактическая медицина*. 2013. Доступно: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2013/IV/Oganov.pdf> (дата обращения 12.08.2015).
2. Стрельченко ОВ, Чернышев ВМ, Мингазов ИФ. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2014 году. *Сборник статистических и аналитических материалов*. Выпуск 14. Новосибирск : Сибирское университетское издательство; 2015. 270 с.
3. Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: a review. *American Heart Journal*. 2013;165(4):441-50. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.12.020.
4. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes a report of

the american college of cardiology: American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(24):e139-228. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.

5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol Ç, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation : task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the european society of cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.

6. Зыков МВ, Макеева ОА, Голубенко МВ, Кашталап ВВ, Каретникова ВН, Гончарова ИА, Кулиш ЕВ, Барбараш ЛС, Барбараш ОЛ, Пузырёв ВП. Исследование полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена TNF у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2014;10(114):13-8. DOI:10.15829/1560-4071-2014-10-13-18.

7. Jia EZ, Chen ZH, An FH, Li LH, Li L, Guo CY, Gu Y, Liu Z, Li ZY, Zhu TB, Wang LS, Li CJ, Kong XQ, WZ Ma, Yang ZJ. Relationship of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms and phenotypes to mortality in Chinese coronary atherosclerosis patients. *Scientific Reports*. 2014;4:4600. DOI: 10.1038/srep04600.

8. Аронов ДМ, Лупанов ВП. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011;(1):48-56.

9. Farheen S, Basu A, Majumder PP. Haplotype variation in the ACE gene in global populations, with special reference to India, and an alternative model of evolution of haplotypes. *The Hugo Journal*. 2011;5(1-4):35-45. DOI: 10.1007/s11568-011-9153-6.

10. Chung CM, Wang RY, Fann CS, Chen JW, Jong YS, Jou YS, Yang HC, Kang CS, Chen CC, Chang HC, Pan WH. Fine-mapping angiotensin-converting enzyme gene: separate QTLs identified for hypertension and for ACE activity. *PLoS One*. 2013;8(3):e56119. DOI: 10.1371/journal.pone.0056119.

11. Fox KA, FitzGerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Steg PG, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004425.

12. Martínez-Rodríguez N, Posadas-Romero C, Villarreal-Molina T, Vallejo M, Del-Valle-Mondragón L, Ramírez-Bello J, Valladares A, Cruz-López M, Vargas-Alarcón G. Single nucleotide polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene are associated with essential hypertension and increased ACE enzyme levels in Mexican individuals. *PLoS One*. 2013;8(5):e65700. DOI: 10.1371/journal.pone.0065700.

13. Irvin MR, Lynch AI, Kabagambe EK, Tiwari HK, Barzilay JI, Eckfeldt JH, Boerwinkle E, Davis BR, Ford CE, Arnett DK. Pharmacogenetic association of hypertension candidate genes with fasting glucose in the GenHAT Study. *Journal of Hypertension*. 2010;28(10):2076-83. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833c7a4d.

14. Su SL, Lu KC, Lin YF, Hsu YJ, Lee PY, Yang HY, Kao SY. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor among chronic kidney disease patients in a Chinese population. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2012;13(1):148-54. DOI: 10.1177/1470320311430989.

15. Abdollahi MR, Huang S, Rodriguez S, Guthrie PA, Smith GD, Ebrahim S, Lawlor DA, Day IN, Gaunt TR. Homogeneous assay of rs4343, an ACE I/D proxy, and an analysis in the British Women's Heart and Health Study (BWHHS). *Disease Markers*. 2008;24(1):11-7.
16. Chen YH, Liu JM, Hsu RJ, Hu SC, Harn HJ, Chen SP, Jeng JR, Wu CL, Ho JY, Yu CP. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with acute coronary syndrome severity and sudden cardiac death in Taiwan: a case-control emergency room study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2012;12:6. DOI: 10.1186/1471-2261-12-6.
17. Ellis KL, Palmer BR, Frampton CM, Troughton RW, Doughty RN, Whalley GA, Ellis CJ, Pilbrow AP, Skelton L, Yandle TG, Richards AM, Cameron VA. Genetic variation in the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with cardiovascular risk factors and early mortality in established coronary heart disease. *Journal of Human Hypertension*. 2013;27(4):237-44. DOI: 10.1038/jhh.2012.24.
18. Zhu X, Chang YP, Yan D, Weder A, Cooper R, Luke A, Kan D, Chakravarti A. Association between hypertension and genes in the renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2003;41(5):1027-34. DOI: 10.1161/01.hyp.0000068681.69874.cb
19. Villard E, Tiret L, Visvikis S, Rakotovo R, Cambien F, Soubrier F. Identification of new polymorphisms of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene, and study of their relationship to plasma ACE levels by two-QTL segregation-linkage analysis. *American Journal of Human Genetics*. 1996;58(6):1268-78.
20. Baghai TC, Binder EB, Schule C, Salyakina D, Eser D, Lucae S, Zwanzger P, Habegger C, Zill P, Ising M, Deiml T, Uhr M, Illig T, Wichmann HE, Modell S, Nothdurfter C, Holsboer F, Müller-Myhsok B, Möller HJ, Rupprecht R, Bondy B. Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. *Molecular Psychiatry*. 2006;11(11):1003-15.
21. Zhou TB, Yin SS, Qin YH. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and end-stage renal disease susceptibility. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014;15(1):22-31. DOI: 10.1177/1470320312460898.
22. Miners S, Ashby E, Baig S, Harrison R, Tayler H, Speedy E, Prince JA, Love S, Kehoe PG. Angiotensin-converting enzyme levels and activity in Alzheimer's disease: differences in brain and CSF ACE and association with ACE1 genotypes. *American Journal of Translational Research*. 2009;1(2):163-77.
23. Kumar A, Vivekanandhan S, Srivastava A, Tripathi M, Padma Srivastava MV, Saini N, Kumar P, Prasad K. Association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and ischemic stroke in north Indian population: a case-control study and meta-analysis. *Neurological Research*. 2014;36(9):786-794. DOI: 10.1179/1743132814Y.0000000335.
24. Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H, Porter A, Teplitsky I, Ben-Dor I, Brosh D, Fuchs S, Battler A, Assali A. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *American Journal of Cardiology*. 2008;102(1):6-11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.088.
25. Эрлих АД. Шкала для ранней оценки риска смерти и развития инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острыми коронарными синдромами (на основе данных регистра РЕКОРД). *Кардиология*. 2010;(10):11-6.
26. Khan SQ, Narayan H, Ng KH, Dhillon OS, Kelly D, Quinn P, Squire IB, Davies JE, Ng LL. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clinical Science*. 2009;117(1):31-9. DOI: 10.1042/CS20080419.
27. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *American Heart Journal*. 2010;160(1):88-94.
28. Осмоловская ВС. *Полиморфизм генов медиаторов системы воспаления и совершенствование оценки риска у больных, перенесших обострение ИБС*. М.; 2012. 140 с.

References

1. Oganov RG, Maslennikova G Ya. Cardiovascular diseases at the beginning of the XXI century: medical, social, demographic aspects and ways of prevention [Internet]. *Medicina truda, vosstanovitel'naja i profilakticheskaja medicina*. Available from: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2013/IV/Oganov.pdf> (cited 2015 Aug 12). (In Russian)
2. Strel'chenko OV, Chernyshev VM, Mingazov IF. Key indicators of the Siberian Federal District public health and health care in 2014. *The collection of statistical and analytical materials*. Issue 14. Novosibirsk: Sibirskoe universitetskoe izdatel'stvo; 2015. 270 p. (In Russian)
3. Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: a review. *American Heart Journal*. 2013;165(4):441-50. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.12.020.
4. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes a report of the American college of cardiology: American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(24):e139-228. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol Ç, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
6. Zykov MV, Makeeva OA, Golubenko MV, Kashtalov VV, Karetnikova VN, Goncharova IA, Kulish EV, Barbarash LS, Barbarash OL, Puzyrev VP. The study of RS1800629 (G-308A) polymorphism of the TNF gene in patients with myocardial infarction with elevated ST segment. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(10):13-8. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-13-18. (In Russian)
7. Jia EZ, Chen ZH, An FH, Li LH, Li L, Guo CY, Gu Y, Liu Z, Li ZY, Zhu TB, Wang LS, Li CJ, Kong XQ, WZ Ma, Yang ZJ. Relationship of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms and phenotypes to mortality in Chinese coronary atherosclerosis patients. *Scientific Reports*. 2014;4:4600. DOI: 10.1038/srep04600.
8. Aronov DM, Lupanov VP. Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis. *Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2011;(1):48-56. (In Russian)
9. Farheen S, Basu A, Majumder PP. Haplotype variation in the ACE gene in global populations, with special reference to India, and an alternative model of evolution of haplotypes. *The Hugo Journal*. 2011;5(1-4):35-45. DOI: 10.1007/s11568-011-9153-6.

10. Chung CM, Wang RY, Fann CS, Chen JW, Jong YS, Jou YS, Yang HC, Kang CS, Chen CC, Chang HC, Pan WH. Fine-mapping angiotensin-converting enzyme gene: separate QTLs identified for hypertension and for ACE activity. *PLoS One*. 2013;8(3):e56119. DOI: 10.1371/journal.pone.0056119.
11. Fox KA, FitzGerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Steg PG, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004425.
12. Martínez-Rodríguez N, Posadas-Romero C, Villarreal-Molina T, Vallejo M, Del-Valle-Mondragón L, Ramírez-Bello J, Valladares A, Cruz-López M, Vargas-Alarcón G. Single nucleotide polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene are associated with essential hypertension and increased ACE enzyme levels in Mexican individuals. *PLoS One*. 2013;8(5):e65700. DOI: 10.1371/journal.pone.0065700.
13. Irvin MR, Lynch AJ, Kabagambe EK, Tiwari HK, Barzilay JI, Eckfeldt JH, Boerwinkle E, Davis BR, Ford CE, Arnett DK. Pharmacogenetic association of hypertension candidate genes with fasting glucose in the GenHAT Study. *Journal of Hypertension*. 2010;28(10):2076-83. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833c7a4d.
14. Su SL, Lu KC, Lin YF, Hsu YJ, Lee PY, Yang HY, Kao SY. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor among chronic kidney disease patients in a Chinese population. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2012;13(1):148-54. DOI: 10.1177/1470320311430989.
15. Abdollahi MR, Huang S, Rodriguez S, Guthrie PA, Smith GD, Ebrahim S, Lawlor DA, Day IN, Gaunt TR. Homogeneous assay of rs4343, an ACE I/D proxy, and an analysis in the British Women's Heart and Health Study (BWHHS). *Disease Markers*. 2008;24(1):11-7.
16. Chen YH, Liu JM, Hsu RJ, Hu SC, Harn HJ, Chen SP, Jeng JR, Wu CL, Ho JY, Yu CP. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with acute coronary syndrome severity and sudden cardiac death in Taiwan: a case-control emergency room study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2012;12:6. DOI: 10.1186/1471-2261-12-6.
17. Ellis KL, Palmer BR, Frampton CM, Troughton RW, Doughty RN, Whalley GA, Ellis CJ, Pilbrow AP, Skelton L, Yandle TG, Richards AM, Cameron VA. Genetic variation in the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with cardiovascular risk factors and early mortality in established coronary heart disease. *Journal of Human Hypertension*. 2013;27(4):237-44. DOI: 10.1038/jhh.2012.24.
18. Zhu X, Chang YP, Yan D, Weder A, Cooper R, Luke A, Kan D, Chakravarti A. Association between hypertension and genes in the renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2003;41(5):1027-34. DOI: 10.1161/01.hyp.0000068681.69874.cb
19. Villard E, Tired L, Visvikis S, Rakotovo R, Cambien F, Soubrier F. Identification of new polymorphisms of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene, and study of their relationship to plasma ACE levels by two-QTL segregation-linkage analysis. *American Journal of Human Genetics*. 1996;58(6):1268-78.
20. Baghai TC, Binder EB, Schule C, Salyakina D, Eser D, Lucae S, Zwanzger P, Habberger C, Zill P, Ising M, Deiml T, Uhr M, Illig T, Wichmann HE, Modell S, Nothdurfter C, Holsboer F, Müller-Miyhok B, Möller HJ, Rupperecht R, Bondy B. Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. *Molecular Psychiatry*. 2006;11(11):1003-15.
21. Zhou TB, Yin SS, Qin YH. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and end-stage renal disease susceptibility. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014;15(1):22-31. DOI: 10.1177/1470320312460898.
22. Miners S, Ashby E, Baig S, Harrison R, Tayler H, Speedy E, Prince JA, Love S, Kehoe PG. Angiotensin-converting enzyme levels and activity in Alzheimer's disease: differences in brain and CSF ACE and association with ACE1 genotypes. *American Journal of Translational Research*. 2009;1(2):163-77.
23. Kumar A, Vivekanandhan S, Srivastava A, Tripathi M, Padma Srivastava MV, Saini N, Kumar P, Prasad K. Association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and ischemic stroke in north Indian population: a case-control study and meta-analysis. *Neurological Research*. 2014;36(9):786-94. DOI: 10.1179/1743132814Y.0000000335.
24. Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H, Porter A, Teplitsky I, Ben-Dor I, Brosh D, Fuchs S, Battler A, Assali A. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *American Journal of Cardiology*. 2008;102(1):6-11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.088.
25. Erlikh AD. A Scale for early assessment of risk of death and myocardial infarction during initial hospitalization of patients with acute coronary syndromes (Based on data from the RECORD Registry). *Kardiologiya*. 2010;(10):11-6. (In Russian)
26. Khan SQ, Narayan H, Ng KH, Dhillon OS, Kelly D, Quinn P, Squire IB, Davies JE, Ng LL. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clinical Science*. 2009;117(1):31-9. DOI: 10.1042/CS20080419.
27. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *American Heart Journal*. 2010;160(1):88-94.
28. Osmolovskaya VS. *Polymorphism of genes of inflammation mediators system and improving risk assessment in patients undergoing coronary artery disease exacerbation*. M.; 2012. 140 p. (In Russian).

Сведения об авторах

Зыков Михаил Валерьевич, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, кардиологическое отделение №1, МБУЗ г. Сочи «Городская больница №4»; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; адрес: Российская Федерация, 354057, г. Сочи, ул. Туапсинская, 1; тел.: +7(918)3062959; e-mail: mvz83@mail.ru.

Кашталап Василий Васильевич, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(905)9699631; e-mail: v_kash@mail.ru

Каретникова Виктория Николаевна, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар; тел.: +7(904)3780407; e-mail: Tori1071@mail.ru

Макеева Оксана Алексеевна, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(913)8593493; e-mail: oksana.makeeva@nebbiolo.tomsk.ru

Гончарова Ирина Александровна, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10; тел.: 8(3822)420956; e-mail: irina.goncharova@medgenetics.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(3842)643308; e-mail: olb61@mail.ru

Information about the authors

Zykov Mikhail Valerevich, Laboratory of the Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy Blvr., Kemerovo, Russian Federation 650002, «City Hospital №4»; Address: 1, Tuapsinskaya Str., Sochi, Russian Federation 354057; Phone: +7 (918) 3062959; e-mail: mvz83@mail.ru

Kashtalap Vasily Vasilievich, Laboratory of the Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Kemerovo State Medical University; Address: 6, Sosnoviy Blvr., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7 (905)9699631; e-mail: v_kash@mail.ru

Karetnikova Viktoriya Nikolaevna, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University; Address: 6, Sosnoviy Blvr.,

Kemerovo, Russian Federation 650002; 6, Sosnoviy Blvr., Kemerovo 650002; Phone: +7 (904)3780407; e-mail: Tori1071@mail.ru

Makeeva Oksana Alekseevna, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy Blvr., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7 (913)8593493; e-mail: oksana.makeeva@nebbiolo.tomsk.ru

Goncharova Irina Aleksandrovna, Research Institute of Medical Genetics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy Blvr., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7 (913)8593493; e-mail: irina.goncharova@medgenetics.ru

Barbarash Olga Leonidovna, Kemerovo State Medical University; Address: 6, Sosnoviy Blvr., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7 (3842) 643308; e-mail: olb61@mail.ru

Поступила 14.12.2016 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

© ИВАНОВА А. А., МАКСИМОВ В. Н., МАЛЮТИНА С.К., НОВОСЕЛОВ В. П., САВЧЕНКО С. В., ВОЕВОДА М. И.

УДК 616.12-036.886:575.174.015.3

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-29-34

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИ С ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ НОВЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ, ВЫЯВЛЕННЫХ В СОБСТВЕННОМ ПОЛНОГЕНОМНОМ АССОЦИАТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

А. А. Иванова¹, В. Н. Максимов^{1,3}, С.К. Малютин^{1,3}, В. П. Новоселов^{3,4}, С. В. Савченко^{3,4}, М. И. Воевода^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск 630089, Российская Федерация

²Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск 630090, Российская Федерация

³Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск 630091, Российская Федерация

⁴Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы, Новосибирск 630087, Российская Федерация

Цель исследования. Поиск и изучение ассоциации с внезапной сердечной смертью (ВСС) в популяции г. Новосибирска огнуклеотидных полиморфизмов rs13246896 гена HDAC9, rs35089892 гена SAMK2B, которые выявлены как ассоциированные с ВСС в собственном полногеномном ассоциативном исследовании, выполненном на пулированной ДНК.

Материал и методы. Группа ВСС сформирована с использованием критериев внезапной сердечной смерти Всемирной организации здравоохранения и Европейского общества кардиологов ($n = 391$, средний возраст $52,9 \pm 9,2$ лет, мужчины – 77,2%, женщины – 22,8%). Контрольная группа подобрана по полу и возрасту из банка ДНК международных проектов HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe), MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease) ($n = 376$, средний возраст $52,4 \pm 8,8$ лет, мужчины – 62,3%, женщины – 37,7%). ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда в группе ВСС, и венозной крови в контрольной группе. Генотипирование групп проведено методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов по собственным методикам.

Результаты. Не выявлено статистически значимых различий между группами по частотам аллелей и генотипов полиморфизма rs13246896 гена HDAC9. Генотип TT полиморфизма rs35089892 гена SAMK2B ассоциирован с протективным эффектом в отношении ВСС ($p=0,018$, ОШ=0,52, 95% ДИ 0,31-0,89).

Заключение. Полиморфизм rs35089892 гена SAMK2B ассоциирован с ВСС в исследуемой выборке внезапно умерших жителей г. Новосибирска.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, огнуклеотидный полиморфизм, rs13246896, HDAC9, rs35089892, SAMK2B, GWAS.

Для цитирования: Иванова АА, Максимов ВН, Малютин СК, Новоселов ВП, Савченко СВ, Воевода МИ. Исследование ассоциации с внезапной сердечной смертью новых молекулярно-генетических маркеров, выявленных в собственном полногеномном ассоциативном исследовании. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(2):29-34. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-29-34

THE STUDY OF ASSOCIATION WITH SUDDEN CARDIAC DEATH OF NEW MOLECULAR-GENETIC MARKERS DETECTED IN OWN FULL GENOME ASSOCIATIVE RESEARCH

A. A. Ivanova¹, V. N. Maksimov^{1,3}, S. K. Malyutina¹, V. P. Novoselov⁴, S. V. Savchenko^{3,4}, M. I. Voevoda^{1,2}

¹Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk 630089, Russian Federation

²Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk 630090, Russian Federation

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk 630091, Russian Federation

⁴Novosibirsk Regional Office of Forensic Medical Examination, Novosibirsk 630087, Russian Federation

The aim of the research. To search and study the association with sudden cardiac death (SCD) in the Novosibirsk population of single nucleotide polymorphisms rs13246896 of the gene HDAC9, rs35089892 of the gene CAMK2B, which are identified as associated with SCD in its own full genome associative study performed on pooled DNA.

Material and methods. The SCD group was formed using the criteria of sudden cardiac death of the World Health Organization and the European Society of Cardiology ($n = 391$, average age 52.9 ± 9.2 years, men - 77.2%, women - 22.8%). The control group was selected by sex and age from the DNA bank of international HAPIEE projects (Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe), MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CARDiovascular disease) ($n = 376$, average age $52.4 \pm 8, 8$ years, men - 62.3%, women - 37.7%).

DNA was picked out by phenol-chloroform extraction from myocardial tissue in the SCD group, and venous blood in the control group. Group genotyping was carried out by polymerase chain reaction method with subsequent analysis of restriction fragments length polymorphism according to the own methods.

Results. There were no statistically significant differences between the groups in allele frequencies and genotypes of polymorphism rs13246896 of the HDAC9 gene. The genotype TT polymorphism rs35089892 of the CAMK2B gene is associated with protective effect according to SCD ($p = 0.018$, OSh = 0.52, 95% DI 0.31-0.89).

Conclusion. The polymorphism rs35089892 of the CAMK2B gene is associated with SCD in the sample of the suddenly died residents of Novosibirsk.

Key words: sudden cardiac death, single nucleotide polymorphisms, rs13246896, HDAC9, rs35089892, CAMK2B, GWAS.

Citation: Ivanova AA, Maksimov VN, Malyutina SK, Novoselov VP, Savchenko SV, Voevoda MI. The study of association with sudden cardiac death of new molecular-genetic markers detected in own full genome associative research. Siberian Medical Review. 2017; (2):29-34. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-29-34

Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС) – серьезная проблема современного здравоохранения. Россия занимает одну из лидирующих позиций по смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний. Около 50% всех случаев смерти произошедших по причине сердечно-сосудистых заболеваний составляет внезапная сердечная смерть. Большинство умерших ВСС – лица молодого и среднего возраста, часть из которых ранее не имели какого-либо сердечно-сосудистого заболевания, и их состояние здоровья оценивалось как стабильное и не вызывающее опасений [7]. Существующие клинические маркеры повышенного риска развития ВСС, такие как инфаркт миокарда, синкопальные состояния, нарушения ритма в анамнезе, отягощенный наследственный анамнез играют огромную роль в стратификации риска ВСС у лиц с уже известной ранее кардиальной патологией. Но роль таких маркеров в определении риска ВСС у пациентов без выявленной кардиальной патологии невысока. В данном случае актуальным является поиск молекулярно-генетических маркеров ВСС, которые помогут спрогнозировать риск ВСС у конкретного пациента и его родственников, даже при отсутствии клинических симптомов сердечно-сосудистого заболевания и провести грамотную профилактическую работу для предотвращения развития внезапного летального исхода. Выявленные молекулярно-генетические маркеры могут быть эффективно использованы и в судебной медицине [4]. Посмертное проведение молекулярно-генетического исследования лиц умерших внезапно по неизвестной причине в ряде случаев поможет выявить изменения в структуре ДНК, которое связано с развитием заболевания, лежащего в основе смертельного исхода. А проведение молекулярно-генетического исследования ближайших родственников умершего с использованием знаний о выявленном полиморфизме или мутации поможет предсказать и профилировать не только развитие заболевания, являющегося причиной ВСС, но и сам летальный исход.

В ходе проведения собственного полногеномного исследования был выявлен список кандидатных молекулярно-генетических маркеров ВСС. Исследование было проведено на

платформе Illumina Omni1S, имеющей 1,2 миллиона маркеров на планшете с применением технологии анализа пулированных выборок. Каждая когорта, включенная в исследование, включала около 200 человек. В когорту ВСС включено 200 мужчин (из используемой в дальнейшем исследовании «случай-контроль» группы численностью 391 человек). В качестве контрольной группы были взяты участники проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). После проведения аллелотипирования был выявлен список молекулярно-генетических маркеров (однонуклеотидные полиморфизмы, делеции, дупликации), которые значимо отличались по частотам между группой ВСС и контрольной группой [1]. Выявленные таким способом, однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов требуют обязательной проверки в исследовании дизайна случай-контроль с применением рутинных молекулярно-генетических методик для подтверждения их ассоциации с внезапной сердечной смертью, поскольку существует вероятность выявления в ходе полногеномных ассоциативных исследований ложноположительных молекулярно-генетических маркеров. Но необходимо отметить, что проведение полногеномных ассоциативных исследований имеет большую научную ценность, поскольку помогает выявить новые молекулярно-генетические маркеры нозологии, ассоциация которых с ней ранее даже и не подозревалась. Таким образом, целью данного исследования является проверка ассоциации с ВСС в исследовании случай-контроль новых молекулярно-генетических маркеров ВСС, выявленных в собственном полногеномном ассоциативном исследовании.

Материал и методы

Группа внезапной сердечной смерти сформирована с использованием критериев внезапной сердечной смерти Всемирной организации здравоохранения и Европейского общества кардиологов [8]. В группу включено 391 внезапно умерших вне лечебно-профилактических учреждений жителя Октябрьского района г. Новосибирска (средний возраст $52,9 \pm 9,2$ лет, мужчины – 77,2%, женщины – 22,8%). По данным судебно-медицинского исследования, проведенного на базе ГБУЗ НСО

«НОКБСМЭ», смерть лиц включенных в группу ВСС была распценена, как смерть сердечного генеза. Основные патологоанатомические диагнозы протоколов судебно-медицинского исследования — острая коронарная недостаточность и острая недостаточность кровообращения. Из группы ВСС исключены лица с морфологическими изменениями ткани сердца характерными для острого инфаркта миокарда, лица, находящиеся в состоянии алкогольного или наркотического опьянения, лица с патологоанатомическим диагнозом гипертрофическая кардиомиопатия.

Контрольная группа сформирована из жителей того же района города, соответствующего пола и возраста ($n = 376$, средний возраст $52,4 \pm 8,8$ лет, мужчины — 62,3%, женщины — 37,7%). Лица, включенные в контрольную группу — участники международных исследований Multinational MONItoring of trends and determinants in CARdiovascular disease (MONICA) и Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe (HAPIEE). В ходе проведения исследований участниками было подписано информированное добровольное согласие, в том числе и на проведение молекулярно-генетического исследования.

Выделение ДНК осуществлялось методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда лиц, включенных в группу ВСС, и венозной крови лиц, включенных в контрольную группу.

Выбор ОНП из списка возможных новых молекулярно-генетических маркеров ВСС осуществлялся, учитывая локализацию ОНП в геноме, функциональную характеристику ОНП, литературные данные по связи других ОНП гена, в котором локализован выбранный для исследования ОНП, с ВСС, сердечно-сосудистой патологией или другой патологией, которая играет роль в патогенезе ВСС, частоту редкого аллеля выбранного ОНП в популяции.

Генотипирование групп по ОНП rs13246896 гена HDAC9, rs35089892 гена SAMK2B проводилось с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов по собственным методикам.

Для генотипирования по rs35089892 гена SAMK2B использовали праймеры: 5'- ССТСТGGGTGCTGTCCACTT -3' (F) и 5'- AGGCACAGAGAGGAGCTCAA -3' (R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (рН 9,0) 75 мМ, (NH₄)₂SO₄ 20мМ, Tween-20 0,01%, 2,5 мМ MgCl₂, по 0,4 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Taq-ДНК-полимеразы («СибЭнзим», Новосибирск). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 950С 30 секунд, отжиг праймеров 560С 30 секунд и элонгацию 720С 30 секунд. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы AsplI («СибЭнзим», Новосибирск). Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 5% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (EtBr). Размер продукта амплификации 146 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 114 п.н., при СС генотипе - продукты 57 п.н. и 89 п.н., при гетерозиготном генотипе СТ все перечисленные продукты: 146 п.н., 89 п.н., 57 п.н.

Для генотипирования по rs13246896 гена HDAC9 использовали праймеры: 5'- TAGGTTTCCCTGCTGAAGAGCA -3' (F) и 5'- TCTAGCTCTCTTTCATCCTTTACTG -3' (R). Смесь для ПЦР объемом 11,5 мкл включала: 2,25 мкл 2,5 кратной смеси для

ПЦР-РВ №М-428 (производство ЗАО «Синтол»), по 0,4 мМ обоих праймеров. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 циклов, включающих денатурацию 950С 30 секунд, отжиг праймеров 590С 30 секунд и элонгацию 720С 30 секунд. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы EcoRV («СибЭнзим», Новосибирск). Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 5% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (EtBr). Размер продукта амплификации 109 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировались продукты 23 п.н. и 86 п.н., при АА генотипе - продукт 109 п.н., при гетерозиготном генотипе АТ все перечисленные продукты: 109 п.н., 86 п.н., и 23 п.н.

Полученные результаты генотипирования статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 16.0, определены частоты генотипов и аллелей, изучаемых ОНП в группе ВСС и в контрольной группе, с использованием критерия хи-квадрат оценено соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей выполнено с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц применен точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Относительный риск ВСС по конкретному аллелю или генотипу вычислен как отношение шансов (ОШ) с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия хи-квадрат по Пирсону. В качестве уровня значимости принят $p < 0,05$.

В контрольной группе на предмет ассоциации с выбранными однонуклеотидными полиморфизмами рассмотрены антропометрические (систолическое, диастолическое, пульсовое артериальное давление, частота сердечных сокращений, индекс массы тела, окружность талии), биохимические параметры (концентрация липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, общего холестерина, глюкозы), а в группе ВСС — данные морфологического исследования (масса сердца, толщина межжелудочковой перегородки, левого и правого желудочка), с целью более полного понимания причастности ОНП к развитию ВСС.

Нормальность распределения параметров исследована с использованием теста Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении дальнейшие расчеты проведены с использованием теста ANOVA и Т-теста для независимых выборок (тест Стьюдента), в остальных случаях — теста Крускала-Уоллиса. В качестве уровня значимости также принят $p < 0,05$.

Исследование выполнено с разрешения Локального этического комитета «НИИТПМ» (протокол №99 от 27.09.2016 г.).

Результаты и обсуждение

Наблюдаемые частоты генотипов ОНП rs13246896 гена HDAC9, rs35089892 гена SAMK2B в контрольной группе соответствуют ожидаемым частотам согласно равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 2,32$, $\chi^2 = 0,31$, соответственно).

По частотам генотипов и аллелей полиморфизма rs13246896 гена HDAC9 не выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) между группой ВСС и контрольной группой (табл. 1).

Однонуклеотидный полиморфизм rs13246896 локализован в интроне гена HDAC9 (с.2313 + 10619A>T), частота редкого аллеля Т около 0,2135. Полиморфизм rs13246896 гена ранее не был изучен в отношении какой-либо патологии.

Таблица 1
Частоты генотипов полиморфизма
rs13246896 гена HDAC9 в исследуемых группах

Генотип	ВСС		Контрольная группа	
	n	%	n	%
AA	212	55,4	196	56,3
AT	138	36,0	123	35,3
TT	33	8,6	29	8,3
Итого:	383	100,0	348	100,0

Примечание: n – количество человек.

Ген HDAC9 (7p21.1) кодирует гистон деацетилазу 9 (histone deacetylase 9). Гистоны играют важную роль в регуляции транскрипции, клеточном цикле и развитии. Ацетилирование/деацетилирование гистона изменяет структуру хромосом и влияет на связывание транскрипционных факторов с ДНК [5]. HDAC9 связывается с транскрипционным фактором MEF26, подавляя его активность и с транскрипционным фактором TRIM29, изменяя его связь с p53 [10]. Ген экспрессируется в основном в сердце, головном мозге, а также Т-лимфоцитами, эндотелием, жировой тканью, макрофагами, гладкомышечными клетками сосудов. Повышенная экспрессия гена обнаружена в атеросклеротических бляшках, что позволяет предположить, что изменение экспрессии гена может быть связано с развитием атеросклероза [3]. Известные полиморфизмы гена связаны с ишемической болезнью сердца, ишемическим острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). Так показано, что однонуклеотидные полиморфизмы rs2389995 и rs2240419 ассоциированы с ОНМК ишемического генеза в исследовании случай-контроль в Китае [13]. Носители аллеля А полиморфизма rs2240419 имеют больший риск острого коронарного синдрома, чем носители аллеля G [3]. Выявлено, что, пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют более высокие концентрации мРНК и самого протеина HDAC9 в крови по сравнению с группой контроля. Генотипы AG и AA полиморфизма rs2107595 гена ассоциированы с повышенным риском ИБС (нестабильной стенокардии напряжения, инфаркта миокарда с и без элевации сегмента ST). Кроме того показана связь полиморфизма с гиперлипидемией, уровнем триглицеридов у мужчин и уровнем общего холестерина у женщин, вероятностью развития атеросклероза [11, 14].

Несмотря на связь других полиморфизмов гена HDAC9 с сердечно-сосудистой патологией и патологией имеющей схожий патогенез с ВСС, изучаемый полиморфизм rs13246896, выявленный по результатам полногеномного ассоциативного исследования, не подтвердил свою ассоциацию с ВСС в исследуемой выборке внезапно умерших жителей Октябрьского района г. Новосибирска.

При анализе ассоциации полиморфизма rs13246896 гена HDAC9 с биохимическими параметрами в контрольной группе выявлена ассоциация ОНП с концентрацией липопротеинов низкой плотности ($p=0,027$) и общего холестерина ($p=0,049$) в крови (табл. 2). При дальнейшем использовании доминантной модели (AA vs. AT+TT) выявлено, что для носителей генотипов AT и TT характерны большие значения концентрации, как общего холестерина ($p=0,023$), так и липопротеинов низкой плотности ($p=0,013$) по сравнению с носителями генотипа AA полиморфизма rs13246896 гена HDAC9 (табл. 3). Полученные ассоциации могут свидетельствовать о роли полиморфизма в развитии изменений липидного обмена и атеросклероза, но для

того, чтобы сделать однозначный вывод о причастности полиморфизма rs13246896 гена HDAC9 к развитию липидных нарушений требуется проведение дополнительных исследований. Кроме того, необходимо отметить, что другие полиморфизмы гена HDAC9 уже были выявлены как ассоциированные с развитием атеросклероза и гиперлипидемии [11, 14].

Таблица 2
Концентрация липопротеинов низкой плотности и общего холестерина в зависимости от генотипа полиморфизма rs13246896 гена HDAC9 в контрольной группе

Показатель	Генотип	Среднее значение	Стандартное отклонение
Общий холестерин, мг/дл	AA	213,22	42,25
	AT	223,50	47,79
	TT	233,45	43,68
$p=0,049$			
Липопротеины низкой плотности, мг/дл	AA	113,35	39,78
	AT	124,06	43,64
	TT	133,82	46,03
$p=0,027$			

Таблица 3
Концентрация липопротеинов низкой плотности и общего холестерина в зависимости от генотипа полиморфизма rs13246896 гена HDAC9 в контрольной группе при использовании доминантной модели (AA vs. AT+TT)

Показатель	Генотип	Среднее значение	Стандартное отклонение
Общий холестерин, мг/дл	AA	213,22	42,25
	AT+TT	225,28	47,07
$p=0,023$			
Липопротеины низкой плотности, мг/дл	AA	113,35	39,78
	AT+TT	125,80	44,04
$p=0,013$			

По частотам генотипов полиморфизма rs35089892 гена SAMK2B выявлены статистически значимые различия между группами (табл. 4). В контрольной группе частота носителей генотипа TT значимо больше, чем в группе ВСС (ОШ=0,52, 95%ДИ 0,31-0,89, $p=0,018$). При разделении групп по полу и возрасту выявленные различия сохраняются в группе старше 50 лет (ОШ=0,43, 95%ДИ 0,22-0,86, $p=0,020$) (табл. 5). Полученные результаты говорят о том, что генотип TT полиморфизма rs35089892 гена SAMK2B обладает протективным эффектом в отношении ВСС, с наибольшим развитием эффекта в старшей возрастной группе (после 50 лет). Необходимо отметить, что исследуемый полиморфизм rs35089892 гена SAMK2B ранее не был изучен в отношении какой-либо патологии.

Таблица 4
Частоты генотипов полиморфизма rs35089892 гена SAMK2B в исследуемых группах

Генотип	ВСС		Контрольная группа	
	n	%	n	%
TT*	23	5,9	40	10,6
TC	167	42,7	158	42,0
CC	201	51,4	178	47,3
Итого:	391	100,0	376	100,0

Примечание: n – количество человек, * указывает на статистически значимые различия.

Таблица 5
Частоты генотипов полиморфизма rs35089892 гена SAMK2B в группе старше 50 лет

Генотип	ВСС		Контрольная группа	
	n	%	n	%
ТТ*	13	5.6	27	11.9
ТС	96	41.0	85	37.6
СС	125	53.4	114	50.4
Итого:	234	100.0	226	100

Примечание: n – количество человек, * указывает на статистически значимые различия.

Однонуклеотидный полиморфизм rs35089892 локализован в интроне гена SAMK2B (с.161-6196С>Т), частота редкого аллеля А около 0,155.

Ген SAMK2B (calcium/calmodulin dependent protein kinase II beta, 7p13) кодирует бета субъединицу кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II, члена семейства серин/треонин-протеинкиназ и подсемейства Ca²⁺/кальмодулинзависимых протеинкиназ. В клетках млекопитающих данная протеинкиназа состоит из четырех цепей: альфа, бета, гамма, дельта. Ген SAMK2B кодирует бета цепь фермента. Различные изоформы бета цепи связывают с разной клеточной локализацией и различной степенью взаимодействия с кальмодулином [2]. Полиморфизмы гена SAMK2B, не были ранее изучены в отношении какой-либо сердечно-сосудистой патологии. Однако известно, что кальций/кальмодулинзависимая протеинкиназа II играет роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, а именно фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности [9, 12]. Связь протеинкиназы с сердечной патологией обусловлена тем, что ионы кальция играют роль основной сигнальной молекулы кардиомиоцитов, и модуляция их высвобождения посредством протеинкиназы неразрывно связана с риском аритмий и внезапной сердечной смерти. Ионы кальция вовлечены в процесс возбуждения/сокращения, в ходе которого электрический импульс трансформируется в мышечное сокращение. Ионы кальция имеют в первую очередь внеклеточное расположение, но также депонируются и в саркоплазматическом ретикулуме. Во время систолы электрическая деполяризация плазматической мембраны кардиомиоцита вызывает открытие потенциалзависимых кальциевых каналов (Cav1.2), что позволяет ионам кальция поступать в цитоплазму, вызывая высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума посредством сердечных риаудиновых рецепторов (RyR2). Повышение уровня цитоплазматических ионов кальция позволяет произойти сердечному сокращению в момент систолы. Диастолическое уменьшение ионов кальция связано с их возвращением в саркоплазматический ретикулум посредством SERCA2a. Таким образом, изменение в динамике концентрации ионов кальция может привести к развитию нарушений ритма, в том числе и летальных. RyR2 – самый большой ионный канал человеческого организма, представляет собой макромолекулярный комплекс, состоящий прежде всего из FK506-связывающего протеина 12.6 (FKBP12.6), кальсеквестрина, кальмодулина. Дополнительно, RyR2 вовлечен в изменение ритма сердца посредством множества внутриклеточных сигнальных механизмов. Эти пути включают стимуляцию симпатической нервной системы (ведущую к фосфорилированию RyR2 протеинкиназой А) и внутриклеточную концентрацию ионов кальция (кальций/кальмодулинзависимая протеинкиназа II) [6].

Таким образом, кальций/кальмодулинзависимая протеинкиназа II играет значимую роль в нормальной работе сердца, а изменения в ее функционировании могут привести к разви-

тию сердечной патологии, в первую очередь нарушений ритма сердца. Полученные нами результаты свидетельствуют об ассоциации одного из полиморфизмов гена, кодирующего бета цепь кальций/кальмодулинзависимой протеинкиназы II, с ВСС.

Заключение

По результатам исследования «случай-контроль» не была подтверждена ассоциация полиморфизма rs13246896 гена HDAC9, выявленного как возможный новый молекулярно-генетический маркер ВСС в собственном полногеномном ассоциативном исследовании, с ВСС.

Тогда как полиморфизм rs35089892 гена SAMK2B, выявленный в том же полногеномном ассоциативном исследовании, подтвердил свою ассоциацию с ВСС. Генотип ТТ полиморфизма ассоциирован с протективным эффектом в отношении ВСС.

Исследование выполнено при поддержке стипендии Правительства Новосибирской области. Кроме того, работа частично поддержана бюджетными проектами № 0120.0 502961 и № 0324-2016-0002.

Литература

1. Бабенко ВН, Максимов ВН, Кулакова ЕВ, Сафронова НС, Воевода МИ, Рогаев ЕИ. Полногеномный анализ пулированных выборок ДНК когорт человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2014;18(4-2):847-55.
2. SAMK2B calcium/calmodulin dependent protein kinase II beta [Homo sapiens (human)] [Интернет]. Доступно: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/816>
3. Han Z, Dong X, Zhang C, Wu Y, Yuan Z, Wang X. Polymorphism of HDAC9 Gene Is Associated with Increased Risk of Acute Coronary Syndrome in Chinese Han Population. *BioMed Research International*. 2016;2016:3746276. DOI: 10.1155/2016/3746276.
4. Hertz CL, Christiansen SL, Ferrero-Miliani L, Fordyce SL, Dahl M, Holst AG, Ottesen GL, Frank-Hansen R, Bundgaard H, Morling N. Next-generation sequencing of 34 genes in sudden unexplained death victims in forensics and in patients with channelopathic cardiac diseases. *International Journal of Legal Medicine*. 2015;129(4):793-800. DOI:10.1007/s00414-014-1105-y.
5. HDAC9 histone deacetylase 9 [Homo sapiens (human)] [Интернет]. Доступно: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9734>
6. McCauley MD, Wehrens XH. Ryanodine receptor phosphorylation, calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, and life-threatening ventricular arrhythmias. *Trends Cardiovascular Medicine*. 2011;21(2):48-51. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.02.004.
7. Morini E, Sangiuolo F, Caporossi D, Novelli G, Amati F. Application of Next Generation Sequencing for personalized medicine for sudden cardiac death. *Frontiers in Genetics*. 2015;6:55. DOI: 10.3389/fgene.2015.00055.
8. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen S, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvist TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Giornale Italiano di Cardiologia*. 2016;17(2):108-70. DOI: 10.1714/2174.23496.
9. Purohit A, Rokita AG, Guan X, Chen B, Koval OM, Voigt N, Neef S, Sowa T, Gao Z, Luczak ED, Stefansdottir H, Behunin AC, Li N, El-Accaoui RN, Yang B, Swaminathan PD, Weiss RM, Wehrens XH, Song LS, Dobrev D, Maier LS, Anderson ME. Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;128(16):1748-57. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003313.
10. Smith JD. New role for histone deacetylase 9 in atherosclerosis and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(9):1798-9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304295.

11. Su L, Shen T, Liang B, Xie J, Tan J, Chen Q, Wei Q, Jiang H, Gu L. Association of GWAS-supported loci rs2107595 in HDAC9 gene with ischemic stroke in southern Han Chinese. *Gene*. 2015;570(2):282-7. DOI: 10.1016/j.gene.2015.06.036

12. Toko H, Takahashi H, Kayama Y, Oka T, Minamino T, Okada S, Morimoto S, Zhan DY, Terasaki F, Anderson ME, Inoue M, Yao A, Nagai R, Kitaura Y, Sasaguri T, Komuro I. Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II δ causes heart failure by accumulation of p53 in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;122(9):891-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.935296.

13. Qingxu G, Yan Z, Jiannan X, Yunlong L. Association Between the Gene Polymorphisms of HDAC9 and the Risk of Atherosclerosis and Ischemic Stroke. *Pathology Oncology Research*. 2016;22(1):103-7. DOI: 10.1007/s12253-015-9978-8.

14. Wang XB, Han YD, Sabina S, Cui NH, Zhang S, Liu ZJ, Li C, Zheng F. HDAC9 Variant Rs2107595 Modifies Susceptibility to Coronary Artery Disease and the Severity of Coronary Atherosclerosis in a Chinese Han Population. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160449. DOI: 10.1371/journal.pone.0160449.

References

1. Babenko VN, Maximov VN, Kulakova EV, Safronova NS, Voevoda MI, Rogaev EI. Genome-wide SNP allelotyping of human cohorts by pooled DNA samples. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*. 2014;18(4-2):847-55.

2. CAMK2B calcium/calmodulin dependent protein kinase II beta [Homo sapiens (human)] [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/816>

3. Han Z, Dong X, Zhang C, Wu Y, Yuan Z, Wang X. Polymorphism of HDAC9 Gene Is Associated with Increased Risk of Acute Coronary Syndrome in Chinese Han Population. *BioMed Research International*. 2016;2016:3746276. DOI: 10.1155/2016/3746276.

4. Hertz CL, Christiansen SL, Ferrero-Miliani L, Fordyce SL, Dahl M, Holst AG, Ottesen GL, Frank-Hansen R, Bundgaard H, Morling N. Next-generation sequencing of 34 genes in sudden unexplained death victims in forensics and in patients with channelopathic cardiac diseases. *International Journal of Legal Medicine*. 2015;129(4):793-800. DOI:10.1007/s00414-014-1105-y.

5. HDAC9 histone deacetylase 9 [Homo sapiens (human)] [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9734>

6. McCauley MD, Wehrens XH. Ryanodine receptor phosphorylation, calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, and life-threatening ventricular arrhythmias. *Trends Cardiovascular Medicine*. 2011;21(2):48-51. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.02.004.

7. Morini E, Sangiuolo F, Caporossi D, Novelli G, Amati F. Application of Next Generation Sequencing for personalized medicine for sudden cardiac death. *Frontiers in Genetics*. 2015;6:55. DOI: 10.3389/fgene.2015.00055.

8. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Giornale Italiano di Cardiologia*. 2016;17(2):108-70. DOI: 10.1714/2174.23496.

9. Purohit A, Rokita AG, Guan X, Chen B, Koval OM, Voigt N, Neef S, Sowa T, Gao Z, Luczak ED, Stefansdottir H, Behunin AC, Li N, El-Accaoui RN, Yang B, Swaminathan PD, Weiss RM, Wehrens XH, Song LS, Dobrev D, Maier LS, Anderson ME. Oxidized Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;128(16):1748-57. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003313.

10. Smith JD. New role for histone deacetylase 9 in atherosclerosis and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and*

Vascular Biology. 2014;34(9):1798-9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304295.

11. Su L, Shen T, Liang B, Xie J, Tan J, Chen Q, Wei Q, Jiang H, Gu L. Association of GWAS-supported loci rs2107595 in HDAC9 gene with ischemic stroke in southern Han Chinese. *Gene*. 2015;570(2):282-7. DOI: 10.1016/j.gene.2015.06.036

12. Toko H, Takahashi H, Kayama Y, Oka T, Minamino T, Okada S, Morimoto S, Zhan DY, Terasaki F, Anderson ME, Inoue M, Yao A, Nagai R, Kitaura Y, Sasaguri T, Komuro I. Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II δ causes heart failure by accumulation of p53 in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;122(9):891-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.935296.

13. Qingxu G, Yan Z, Jiannan X, Yunlong L. Association Between the Gene Polymorphisms of HDAC9 and the Risk of Atherosclerosis and Ischemic Stroke. *Pathology Oncology Research*. 2016;22(1):103-7. DOI: 10.1007/s12253-015-9978-8.

14. Wang XB, Han YD, Sabina S, Cui NH, Zhang S, Liu ZJ, Li C, Zheng F. HDAC9 Variant Rs2107595 Modifies Susceptibility to Coronary Artery Disease and the Severity of Coronary Atherosclerosis in a Chinese Han Population. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160449. DOI: 10.1371/journal.pone.0160449.

Сведения об авторах

Иванова Анастасия Андреевна, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; адрес: Российская Федерация, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, тел.: +7(383)2642516; e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1; 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52; Российская Федерация; тел.: +7(383)2642516; e-mail: medik11@mail.ru

Малютина Софья Константиновна, Новосибирский государственный медицинский университет, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52; Российская Федерация, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Воевола Михаил Иванович, Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы; адрес: Российская Федерация, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 134.

Савченко Сергей Владимирович, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52; Российская Федерация, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 134; e-mail: dr.serg62@yandex.ru

Воевола Михаил Иванович, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1; Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10; тел.: +7(383)3730981; e-mail: mvoevoda@yandex.ru

Information about the authors

Ivanova Anastasiya Andreevna, Research Institution of Internal and Preventive Medicine; Address: 175/1, B. Bogatkov Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; Phone: +7(383)2642516; e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Maksimov Vladimir Nikolaevich, Novosibirsk State Medical University; Institution of Internal and Preventive Medicine; Address: 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; 175/1, B. Bogatkov Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; Phone: +7(383)2642516; e-mail: medik11@mail.ru

Malyutina Sofia Konstantinovna, Novosibirsk State Medical University; Institution of Internal and Preventive Medicine; Address: 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; 175/1, B. Bogatkov Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; e-mail: smalyutina@hotmail.com

Voevolov Vladimir Ivanovich, Novosibirsk Regional Office of Forensic Medical Examination; Address: 134, Nemirovich-Danchenko Str., 630087, Russian Federation

Savchenko Sergey Vladimirovich, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk Regional Office of Forensic Medical Examination; Address: 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; 134, Nemirovich-Danchenko Str., 630087, Russian Federation; e-mail: dr.serg62@yandex.ru

Voevoda Mikhail Ivanovich, Research Institution of Internal and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences; Address: 175/1 B. Bogatkov Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; 10, Ac. Lavrent'ev Pr., 630090, Novosibirsk, Russian Federation; Phone: +7(383)3730981; e-mail: mvoevoda@yandex.ru

Поступила 15.03.2017 г.
Принята к печати 26.04.2017 г.

© ШЕК А. Б., КУРБАНОВ Р. Д., АБДУЛЛАЕВА Г. Ж., НАГАЙ А. В., ХОШИМОВ Ш. У., НИЗАМОВ У. И., ЗИЯЕВА А. В.

УДК:616.12-005.4:57.5.174.015.3:615.272.4-085-06

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-35-41

СВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА CYP3A5 И SLCO1B1 С МЫШЕЧНЫМИ СИМПТОМАМИ, ВЫЗВАННЫМИ СИМВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ ИБС, ЭТНИЧЕСКИХ УЗБЕКОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

А. Б. Шек, Р. Д. Курбанов, Г. Ж. Абдуллаева, А. В. Нагай, Ш. У. Хошимов, У. И. Низамов, А. В. Зияева
Республиканский специализированный центр кардиологии, Ташкент 100052, Узбекистан

Цель исследования. Изучить возможное влияние полиморфизма генов CYP3A5 (6986A>G), CYP2C9 (430C>T), CYP2C9 (1075A>C), SLCO1B1 (521T>C) и BCRP (ABCG2, 421C>A) на возникновение мышечных симптомов при лечении симвастином у больных ишемической болезнью сердца, этнических узбеков.

Материал и методы. В исследование по методу «случай-контроль» были включены 63 больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Группу «случай» составили 13 пациентов, у которых были зарегистрированы клинические симптомы миопатии, у 4 из них одновременно отмечено повышение уровня трансаминаз >3 раз. В группу «контроль» были включены 50 пациентов с хронической ИБС, без побочных эффектов при лечении симвастином. Генотипирование было выполнено PCR-RFLP методом.

Результаты. При сравнении распространенности наиболее часто встречающихся гомозиготных генотипов с вариантными, оказалось, что в группе «случай» преобладал генотип *3/*3 гена CYP3A5 (ОШ 8,56; 95% ДИ 2,14-34,1; P=0,003). При сравнении частоты распределения аллелей гена SLCO1B1 в группе случаев преобладало носительство аллели C (ОШ 3,54; 95%; ДИ 1,35-9,27; $\chi^2=5,7$; P=0,017).

Заключение. У больных ИБС, этнических узбеков, носительство генотипа *3/*3 гена CYP3A5 и аллеля C гена SLCO1B1 ассоциировано с мышечными симптомами вызванными симвастином.

Ключевые слова: непереносимость статинов, полиморфизмы генов CYP3A5, CYP2C9, SLCO1B1, BCRP.

Для цитирования: Шек АБ, Курбанов РД, Абдуллаева ГЖ, Нагай АВ, Хошимов ШУ, Низамов УИ, Зияева АВ. Связь генетического полиморфизма CYP3A5 и SLCO1B1 с мышечными симптомами, вызванными симвастином у больных ИБС, этнических узбеков: результаты исследования случай-контроль. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(2):35-41. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-35-41

CONNECTION OF THE GENETIC POLYMORPHISM CYP3A5 AND SLCO1B1 WITH THE MUSCULAR SYMPTOMS, CAUSED BY SIMVASTATIN IN PATIENTS WITH CHD, ETHNIC UZBEKS: RESULTS OF THE CASE-CONTROL STUDY

B. Shek, R. D. Kurbanov, G. J. Abdullaeva, A. V. Nagay, S. U. Hoshimov, U. I. Nizamov, A. V. Ziyaeva
Republican Specialised Centre of Cardiology, Tashkent 100052, Uzbekistan

The aim of the research. To study the possible influence of polymorphism of the genes CYP3A5 (6986A>G), CYP2C9 (430C>T), CYP2C9 (1075A>C), SLCO1B1 (521T>C) and BCRP (ABCG2, 421C>A) on the occurrence of muscle symptoms in the treatment of simvastatin in patients with coronary heart disease, ethnic Uzbeks.

Material and methods. In the "case-control" study, 63 patients with chronic coronary heart disease (CHD) were included. The "case" group was consisted of 13 patients who had clinical signs of myopathy, and 4 of them simultaneously showed an increase in the level of transaminases > 3 times. The "control" group included 50 patients with chronic coronary heart disease, without side effects when treated with simvastatin. Genotyping was performed by the PCR-RFLP method.

Results. When comparing the prevalence of the most common homozygous genotypes with variant, it turned out that the genotype *3/*3 of the CYP3A5 gene was prevailed in the "case" group (OSh 8.56, 95% DI 2.14-34.1, P = 0.003). When comparing the distribution frequency of alleles the SLCO1B1 gene in the group "case" the carriage of allele C was prevailed (OSh 3.54, 95%, DI 1.35-9.27, $\chi^2 = 5.7$, P = 0.017).

Conclusion. In patients with CHD, ethnic Uzbeks, the carriage of the genotype *3/*3 of the CYP3A5 gene and the C allele of SLCO1B1 gene is associated with muscular symptoms caused by simvastatin.

Key words: statin intolerance, polymorphisms of the genes CYP3A5, CYP2C9, SLCO1B1, BCRP.

Citation: Shek BB, Kurbanov RD, Abdullaeva GJ, Nagay AV, Hoshimov SU, Nizamov UI, Ziyaeva AV. Connection of the genetic polymorphism CYP3A5 and SLCO1B1 with the muscular symptoms, caused by simvastatin in patients with CHD, ethnic uzbeks: results of the case-control study. Siberian Medical Review. 2017;(2):35-41. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-35-41

Введение

Лечение статинами — краеугольный камень профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и их применение в большинстве случаев безопасно и хорошо переносится [1]. Клинические исследования за более чем 20 лет продемонстрировали, что статины предупреждают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, большие сердечно-сосудистые осложнения (инсульт, инфаркт миокарда), а также общую смертность [2,3]. Со снижением уровня холестерина также связывают определённые успехи, достигнутые в снижении сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире [4].

Побочные эффекты статинов, по данным многоцентровых исследований, встречаются относительно редко, примерно у 1-5% исследуемых в виде миалгии и повышения ферментов печени, которые обычно носят обратимый характер и проходят после отмены препаратов [5]. В то же время, в практической деятельности частота побочных эффектов может быть выше, поскольку в многоцентровые исследования не включают пациентов с непереносимостью статинов в анамнезе [6].

Известно, что Европейское общество атеросклероза (EAS) в своём документе сфокусировало внимание на ассоциированных с приёмом статинов мышечных симптомах (SAMS) [7], которые действительно являются наиболее частыми среди побочных эффектов, однако это может привести к недооценке истинного количества пациентов с непереносимостью статинов [8]. Канадская рабочая группа в своём обновлённом документе [9] предлагает различать полную и частичную непереносимость статинов, в зависимости от непереносимости любого статина в начальной дозе или некоторых статинов в определённой дозе.

Как известно, целью исследования GAUSS-3 явилось сравнение эффективности моноклонального антитела — ингибитора PCSK9 Эволокумаба по сравнению с ингибитором пристеночной абсорбции холестерина эзетимибом у пациентов (n = 511) с непереносимостью статинов, что позволит выработать стратегию ведения больных с непереносимостью статинов [10]. Отличительной особенностью подобных исследований является довольно высокий процент выявления больных с непереносимостью статинов, хотя в большинстве отбираются пациенты с мышечными симптомами, как, например, 832 из 7924 (10,5%) обследованных через 1 месяц после лечения в исследовании PRIMO [11].

Известно, что предрасполагающими факторами, повышающими частоту побочных эффектов статинов являются принадлежность к азиатской расе и генетические полиморфизмы, связанные с метаболизмом статинов [12, 13], что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: изучить возможное влияние полиморфизма генов CYP3A5 (6986A>G), CYP2C9 (430C>T), CYP2C9 (1075A>C), SLCO1B1 (521T>C) и VCRP (ABCG2, 421C>A) на возникновение мышечных симптомов при лечении симвастатином у больных ишемической болезнью сердца, этнических узбеков.

Материал и методы

Исследование проводилось по методу случай-контроль, согласно протоколу, одобренному локальным этическим комитетом Республиканского специализированного центра кардиологии. У всех пациентов было получено информированное согласие до проведения исследования. В исследование были включены 63 больных с хронической ишемической

болезнью сердца (ИБС), верифицированной по наличию инфаркта миокарда в анамнезе, результатам функциональных тестов и/или коронарографии. Группу «случай» составили 13 пациентов, у которых при назначении начальной дозы симвастатина 10-20 мг/сут, в течение года были зарегистрированы мышечные симптомы, связанные с симвастатином, сопровождавшиеся повышением уровня КФК в 3 и более раз, у 4 больных одновременно отмечалось повышение уровня трансаминаз выше 3 верхних норм.

В группу «контроль» были включены 50 пациентов с хронической ИБС, при условии переносимости лечения симвастатином 20-40 мг и отсутствии побочных эффектов в течение 1 года и более.

Из исследования исключали пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), перенесенным в предшествующие 3 месяца, больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, требующим лечения инсулином, фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью выше II ФК (NYHA), хронической почечной и печёночной недостаточностью, а также до поступления имевших повышенный уровень трансаминаз.

Базисная терапия включала: антиагреганты (100%), бета-адреноблокаторы (бисопролол, 100%), при необходимости, ингибиторы АПФ (90%) и нитраты (60 %).

Для оценки клинического статуса изучали факторы риска: повышенное АД, курение, индекс массы тела, сахарный диабет (СД); клинические и биохимические показатели; ЭКГ в 12 отведениях; 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ; тест с физической нагрузкой на велоэргометре; Эхокардиографию (ЭхоКГ) и оценку толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (КИМ); коронарографию.

Спектр липидов крови: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА), биохимические показатели (АлАТ, АсАТ, КФК), определяли на автоанализаторе «Daytona» («Randox», Ирландия). Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле: $КА = (ХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$ (от. ед).

Выделение ДНК производили из цельной крови с помощью набора «Diatom™ DNA Prep 200» по стандартному протоколу фирмы производителя (лаборатория «Isogene», Россия). Типирование образцов ДНК производилось с использованием системы энзиматической амплификации. Для проведения ПЦР амплификации использовали наборы лаборатории «SibEnzyme» (Россия).

Использовалась следующая последовательность праймеров:

Для CYP3A5 (6986A>G)
 F- (5-CCTGCSTTCAATTTTCACT-3)
 R- (5-GGTCCAAACAGGGAAGAGGT-3).
 Для CYP2C9*2 (430C>T)
 F- (5-ATC CAC ATG GCT GCC CAG TGT CA-3)
 R- (5-CAC ATG AGC TAA CAA CCA GAC TCA-3).
 Для CYP2C9*3 (1075A>C)
 F5'-TGCACGAGGTCCAGAGGTAC-3'
 R5'-ACAAACTTACSTTGGGAATGAGA-3'
 Для VCRP (421C>A)
 F- (5-TGTTGTGATGGGCACTCTGATG-3)
 R- (5-ATCAGAGTCATTTTATCCACAC -3)

Для SLCO1B1 (521T>C):

F- 5-TTG TCA AAG AAG TTT GCA AAG TG-3

R- 5-GAA GCA TAT TAC CCA TGA GC -3

При проведении статистического анализа полученных данных использованы возможности пакета статистического анализа Statistica 6.0.

Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: критерий Т Манна-Уитни для двух выборок. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 , а также точный критерий Фишера для небольших выборок.

Соответствие эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга оценивали по критерию χ^2 .

Для сравнения частот благоприятного и неблагоприятного исхода в несвязанных группах вычисляли отношение шансов (odds ratio – ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Различия по изучаемому бинарному признаку считали статистически значимыми, если ДИ для ОШ не включал в себя единицу. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнении основных исходных показателей обследованные в I (случай) и II (контроль) группе не имели различий (табл. 1). Непереносимостью считали появление вышеуказанных клинических симптомов, сопровождавшихся изменением биохимических показателей, при применении дозы симвастина 10-20 мг/сут. Поэтому медиана дозы симвастина в группе «случай» была в 2 раза меньше, чем в группе «контроль».

Таблица 1

Общая характеристика обследованных, n (%)*

Показатель	I «случай», n=13	II «контроль», n=50
Мужчины	6 (46%)	28 (56%)
Женщины	7 (54%)	22 (44%)
Возраст,	55,9±11,5	61,7±9,0
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (15%)	16 (32%)
Сахарный диабет типа 2	2 (15%)	16 (32%)
Продолжительность лечения, месяцы	3-12	12-24
Доза симвастина, Медиана (диапазон), мг/сут	15 (10-20)	30 (20-40)
Общий ХС, мг/дл	216,5±41,5	205,1±35,5
ТГ, мг/дл	150,6±54,4	186,7±91,9
ХС ЛПНП, мг/дл	136,6±40,1	127,1±27,5
ХС ЛПВП, мг/дл	47,25±12,4	40,8±10,3
ХС ЛПОНП, мг/дл	30,1±10,9	37,6±18,2
КА, отн.ед.	4,0±1,0	4,3±1,2

Примечание: * – во всех случаях межгрупповые различия $P > 0,05$.

Частота изучаемых генотипов у больных ($n = 63$) и здоровых лиц ($n = 41$) во всех случаях соответствовала равновесному распределению Харди-Вайнберга.

При сравнении распространенности наиболее часто встречающихся гомозиготных генотипов с вариантными (табл. 2), оказалось, что в группе «случай» преобладали генотип *3/*3 гена CYP3A5 (ОШ 8,56; 95% ДИ 2,14-34,1; $P = 0,003$) и варианты генотипы TC и CC гена SLCO1B1 (ОШ 4,11; 95% ДИ 1,15-14,8), однако, в последнем случае отмечалось значение $P = 0,05$. При сравнении частоты распределения аллелей гена SLCO1B1 в группе случай (10/10) и в группе контроль (15/72), носительство аллеля C преобладало у больных с вызванными симвастином мышечными симптомами (ОШ 7,2; 95% ДИ 1,70-13,56; $\chi^2 = 8,0$; $P = 0,005$).

Таким образом, результаты исследования показали, что у больных ИБС с вызванными симвастином мышечными симптомами достоверно чаще встречались генотип *3/*3 гена CYP3A5 и носительство аллеля C гена SLCO1B1.

Со времён классического исследования 4S, вплоть до 2012 года, симвастин был одним из наиболее часто выписываемых генерических статинов в мире. В связи с этим проведено большое количество исследований, с целью установить зависимость клинических и фармакокинетических особенностей симвастина от генетических детерминант, что делает возможным выявление причин его непереносимости у некоторых больных.

Существует более 30 семейств фармакометаболизирующих ферментов, среди которых важную роль играет полигенный эффект CYP3A семейства P-450, ответственных за метаболизм свыше 75% всех используемых в клинической практике лекарств, в том числе и статинов [14-16]. При этом активность CYP3A является суммой активности семейства энзимов, включая CYP3A4 и CYP3A5 [17]. Установлено, что симвастин метаболизируется как через CYP3A4, так и – CYP3A5 [18], поэтому ингибирование этих энзимов, например, грейпфрутовым соком существенно повышает его концентрацию в крови [19].

В отличие от CYP3A4, который контролируется множеством полиморфизмов, полиморфизм CYP3A5 (6986A>G) может быть полностью функциональным (3A5*1) или полностью отсутствовать (3A5*3) [17]. Поскольку CYP3A5 представляет по меньшей мере 50% общего содержания CYP3A в печени, у людей, экспрессирующих этот функциональный полиморфизм, можно рассматривать его как важный маркер индивидуальных и этнических различий в метаболизме и эффекте зависящих от него лекарств. При этом существуют 30-кратные индивидуальные различия в экспрессии CYP3A5 в некоторых популяциях. В то же время *3 аллель, указывающий на низкий уровень метаболически активного CYP3A5 (генотип *1*3) или полное его отсутствие (генотип *3*3), является наиболее частым среди популяций, составляя: среди европейцев 85-95%, афроамериканцев – 27-55%, корейцев – 30%, мексиканцев – 25%, японцев – 15% и 60% среди коренных обитателей Северной Америки [17,20].

Так как экспрессия *3 аллеля сопровождается снижением активности CYP3A5, это может способствовать увеличению концентрации зависящих от него статинов в плазме крови. В исследовании Kim et al. [21] в группе здоровых волонтеров корейской национальности была обнаружена более высокая (в 3,3 раза выше) 12-часовая экспозиция симвастина в крови у носителей генотипа CYP3A5 *3*3, что подтвердилось в другом исследовании, среди афро-американцев [22], но не у европейцев. Также в ряде исследований была показана

Таблица 2

Распределение изучаемых генотипов полиморфных маркеров генов в группах «случай» и «контроль» (1:3,85)

Генотипы		I «случай», n=13	II «контроль», n=50	ОШ, P
СYP3A5	*3/*3	7 (53,8%)	6 (12,0%)	ОШ 8,56 95% ДИ 2,14-34,1 χ^2 8,63; P=0,003
	*1-носители: *1/*3 и *1/*1	6 (46,2%)	44 (88,0%)	
СYP2C9*2	*1/*1	9 (69,2%)	39 (78,0%)	ОШ 0,64 95% ДИ 0,16-2,46 χ^2 0,88; P=0,77
	Варианты *2-носители: *1/*2 и *2/*2	4 (30,8%)	11 (22,0%)	
СYP2C9*3	*1/*1	10 (76,9%)	42 (84,0%)	ОШ 0,64 95% ДИ 0,14-2,83 χ^2 0,036; P=0,85
	*3-носители: *1/*3 (нет *3/*3)	3 (23,1%)	8 (16,0%)	
BCRP	С-носители: СА (нет СС)	4 (30,8%)	8 (16,0%)	ОШ 2,33 95% ДИ 0,58-9,46 χ^2 0,66; P=0,42
	АА	9 (69,2%)	42 (84,0%)	
SLCO1B1	С-носители ТС, СС	8 [^] (61,5%)	14 ^{^^} (28,0%)	ОШ 4,11 95% ДИ 1,15-14,8 χ^2 3,74; P=0,05
	ТТ	5 (38,5%)	36 (72,0%)	
SLCO1B1 (аллели)	С-аллели	10 (38,5%)	15 (15,0 %)	ОШ 3,54; 95% ДИ 1,35-9,27; χ^2 =5,7; P=0,017
	Т-аллели	16 (61,5%)	85 (85,0 %)	

Примечание: [^] – из них 2 с СС-генотипом; ^{^^} – из них 1 с СС-генотипом.

связь носительства генотипа СYP3A5*3*3 с более высокой гиполипидемической эффективностью симвастина у европеоидов и китайцев [23,24]. В то же время, в исследовании Fiegenbaum et al. не была обнаружена взаимосвязь между носительством СYP3A5*3 и эффективностью или переносимостью симвастина [25].

Таким образом, метаболизм симвастина складывается из эффектов, обусловленных СYP3A4 и функционального СYP3A5; существование этого двойного пути частично затеняет клинические эффекты генетического полиморфизма СYP3A5, но в случае его недостаточности, требует большего спектра общей активности СYP3A у индивидуумов, в частности, большего участия СYP3A4 (30, 31).

Как уже отмечалось выше, 85% европеоидов не экспрессируют функционально полноценный СYP3A5. Однако, нехватка функционального СYP3A5, заменяется у них метаболизмом через универсально выраженный СYP3A4 [26,27], что, возможно, является компенсаторным механизмом выработанным в ходе эволюции. Этим могут объясняться отличия в эффекте симвастина у азиатов [21,24] и афроамериканцев [21], у которых в общей сумме метаболизма важная роль принадлежит СYP3A5.

Таким образом, наблюдаемая частота непереносимости симвастина в настоящем исследовании у пациентов этнических узбеков, может объясняться увеличением экспозиции его лактоновой формы в плазме крови. Норвежские исследователи [28], методом морфологического анализа обнаружили, что обе формы симвастина: лактон, вследствие высокой

липофильности способный проникать в мышцы, и кислота потенциально могут уменьшать количество «жизнеспособных» клеток в мышечной ткани.

Активный транспорт статинов, главным образом, зависит от транспортеров лекарств, принадлежащих к двум семействам мембранных протеинов плазмы: АТФ-связанных каскадных (ABC) и растворимых переносчиков (OATP/SLCOs). Однонуклеотидный полиморфизм гена растворимого белка-переносчика SLCO1B1 (с.521Т>С) снижает транспортную активность OATP1B1, который уменьшает захват печенью кислотной формы симвастина, что сопровождается увеличением его концентрации в плазме крови и соответственно, риска миопатии при использовании высоких доз симвастина [29,30].

Как известно, впервые в исследовании SEARCH была установлена ассоциация между полиморфизмом гена растворимого переносчика SLCO1B1 (с.521Т>С) и развитием миопатии среди пациентов, получавших 80 мг/сут симвастина для носителей С-аллели (30). В исследование были включены 12 064 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, рандомизированные в 2 группы, получавшие симвастин в дозе 20 и 80 мг/сут. Спустя 5 лет диагноз «установленной» миопатии, основанный на мышечных симптомах и повышении уровня КФК > 10 раз был зарегистрирован у 49 из 6031 пациента, получавших лечение симвастином в дозе 80 мг/сут, и ещё у 49 обследованных была зарегистрирована «начинающаяся» миопатия с повышением уровня КФК > 3 раз и < 5 раз при одновременном повышении уровня АЛТ более чем в 1,7 раз от исходного. В противоположность только 2 «установленных» и 6 «начинающихся» случаев миопатии были идентифицированы среди 6033 пациентов, получавших симвастин в дозе 20 мг/сут. При этом наличие одного медленного аллеля С гена SLCO1B1 (с.521Т>С) в исследовании SEARCH повышало вероятность статин-индуцированной миопатии в 4,5 раза (95% ДИ 2,6-7,7), а при гомозиготном СС носительстве - более чем в 16 раз (95% ДИ 4,7-61,1) по сравнению с ТТ-носителями.

Несомненно, что результаты большинства последующих исследований, подтвердивших или опровергнувших полученные в SEARCH результаты, не соответствуют его дизайну: по количеству обследованных, дозе симвастина, длительности лечения, либо этническим (европеоиды) особенностям.

Заключение

У больных ИБС, этнических узбеков, с вызванными симвастином мышечными симптомами, достоверно чаще встречались генотип *3/*3 гена СYP3A5 и носительство аллеля С гена SLCO1B1.

Литература

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D.. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias:

- the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2011;32(14):1769–1818. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R.. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.. *Lancet*. 2005; 366 (9493):1267-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
3. Hague WE, Simes J, Kirby A, Keech AC, White HD, Hunt D, Nestel PJ, Colquhoun DM.. Long-Term Effectiveness and Safety of Pravastatin in Patients With Coronary Heart Disease: Sixteen Years of Follow-Up of the LIPID Study. *Circulation*. 2016; 133(19):1851-60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018580.
4. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 356 (23):2388-98. DOI: 10.1056/NEJMsa053935.
5. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005.. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97(8A):6C-26C. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.12.006.
6. Maningat P, Breslow JL.. Needed: Pragmatic Clinical Trials for Statin-Intolerant Patients.. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365((24)):2250-2251. DOI: 10.1056/NEJMp1112023.
7. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN.. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Etiology and Management. *European Heart Journal*. 2015; 36 (17):1012-22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043.
8. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH.. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003; 289(13):1681-90. DOI: 10.1001/jama.289.13.1681.
9. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng DS, Pearson GJ, Pope J.. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2013; 29 (12):1553-1568. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.09.023.
10. Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Stroes E, Sattar N, Preiss D, Mancini GBJ, Ballantyne CM, Catapano A, Gouni-Berthold I, Stein EA, Xue A, Wasserman SM, Scott R, Thompson PD.. Comparison of PCSK9 Inhibitor Evolocumab vs Ezetimibe in Statin-Intolerant Patients: Design of the Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin-Intolerant Subjects 3 (GAUSS-3) Trial. *Clinical Cardiology*. 2016; 39 (3): 137 – 144. DOI: 10.1002/clc.22518.
11. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2005; 19(6):403–414. DOI: 10.1007/s10557-005-5686-z.
12. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, Aronow WS, Athyros V, Djuric DM, Ezhov MV, Greenfield RS, Hovingh GK, Kostner K, Serban C, Ligezan D, Fras Z, Moriarty PM, Muntner P, Goudev A, Ceska R, Nicholls SJ, Broncel M, Nikolic D, Pella D, Puri R, Rysz J, Wong ND, Bajnok L, Jones SR, Ray KK, Mikhailidis DP. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*. 2015; 11(1):(1). DOI: 10.5114/aoms.2015.49807.
13. Birmingham BK, Bujac SR, Elsby R, Azumaya CT, Wei C, Chen Y, Mosqueda-Garcia R, Ambrose HJ.. Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect? *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 71(3):341-55. DOI: 10.1007/s00228-014-1801-z.
14. Furge LL, Guengerich FP. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism and chemical toxicology: An introduction. *Biochemistry and Molecular Biology Education*. 2006; 34(2):66-74. DOI: 10.1002/bmb.2006.49403402066.
15. Guengerich FP. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chemical Research in Toxicology*. 2008;21((1)):70 – 83. DOI:10.1021/tx700079z.
16. Paulussen A, Lavrijsen K, Bohets H, Hendrickx J, Verhasselt P, Luyten W, Konings F, Armstrong M.. Paulussen A, Lavrijsen K, Bohets H, Hendrickx J, Verhasselt P, Luyten W, Konings F, Armstrong M. *Pharmacogenetics*. 2000; 10(5):415-424.
17. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E.. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis for polymorphic CYP3A5 expression. *Nature Genetics*. 2001; 27(4): 383-91. DOI: 10.1038/86882.
18. Prueksaritanont T, Ma B, Yu N.. The human hepatic metabolism of simvastatin hydroxy acid is mediated primarily by CYP3A, and not CYP2D6. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003; 56(1):120-4.
19. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ.. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2000; 68(4):384-90. DOI: 10.1067/mcp.2000.110216.
20. Hustert E, Haberl M, Burk O, Wolbold R, He YQ, Klein K, Nuessler AC, Neuhaus P, Klattig J, Eiselt R, Koch I, Zibat A, Brockmüller J, Halpert JR, Zanger UM, Wojnowski L. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2001; 11(9):773 – 779.
21. Kim KA, Park PW, Lee OJ, Kang DK, Park JY.. Effect of polymorphic CYP3A5 genotype on the single-dose simvastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; 47(1):87 – 93. DOI: 10.1177/0091270006295063.
22. Kitzmiller JP, Luzum JA, Baldassarre D, Krauss RM, Medina MW.. CYP3A4*22 and CYP3A5*3 are associated with increased levels of plasma simvastatin concentrations in the cholesterol and pharmacogenetics study cohort. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2014; 24(10):486 – 491. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000079.
23. Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E, Pitkälä K, Tilvis R, Fromm MF, Schwab M, Eichelbaum M, Strandberg T.. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2004; 14(8):523 – 5.
24. Li YP, Zhang LR, Jia M, Hu XJ.. CYP3A1*3 allele is associated with lipid-lowering efficacy of simvastatin and atorvastatin in Chinese women. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;51(2):181 – 8. DOI: 10.1177/0091270010370589.
25. Fiegenbaum M, da Silveira FR, Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira ME, Pires RC, Hutz MH.. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2005; 78(5):551 – 558. DOI: 10.1016/j.cpt.2005.08.003.
26. Sata F, Sapone A, Elizondo G, Stocker P, Miller VP, Zheng W, Raunio H, Crespi CL, Gonzalez FJ.. CYP3A4 allelic variants with amino

acid substitutions in exons 7 and 12: evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2000;67(1):48-56.DOI: 10.1067/mcp.2000.104391.

27. Evans WE, McLeod HL.. Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets, and side effects. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 248 (6):538-49.DOI: 10.1056/NEJMra020526.

28. Skottheim IB, Gedde-Dahl A, Hejazifar S, Hoel K, Asberg A.. Statin induced myotoxicity: the lactone forms are more potent than the acid forms in human skeletal muscle cells in vitro. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008; 33(4-5):317 – 325.DOI: 10.1016/j.ejps.2007.12.009.

29. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenetics and Genomics*.. 2006;16(12):873-879.DOI: 10.1097/01.fpc.0000230416.82349.90.

30. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R.. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy - a genomewide study. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(8):789-799.DOI: 10.1056/NEJMoa0801936.

References

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D.. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2011;32 (14):1769 – 1818.DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158.

2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R.. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.. *Lancet*. 2005; 366 (9493):1267-78.DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.

3. Hague WE, Simes J, Kirby A, Keech AC, White HD, Hunt D, Nestel PJ, Colquhoun DM.. Long-Term Effectiveness and Safety of Pravastatin in Patients With Coronary Heart Disease: Sixteen Years of Follow-Up of the LIPID Study. *Circulation*. 2016; 133(19):1851-60.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018580.

4. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 356 (23):2388-98.DOI: 10.1056/NEJMsa053935.

5. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005.. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97(8A):6C-26C.DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.12.006.

6. Maningat P, Breslow JL.. Needed: Pragmatic Clinical Trials for Statin-Intolerant Patients.. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365((24)):2250-2251.DOI: 10.1056/NEJMp1112023.

7. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN.. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Etiology and Management. *European Heart Journal*. 2015; 36 (17):1012-22.DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043.

8. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH.. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003; 289(13):1681-90.DOI: 10.1001/jama.289.13.1681.

9. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng DS, Pearson GJ, Pope J.. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2013; 29 (12):1553-1568.DOI: 10.1016/j.cjca.2013.09.023.

10. Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Stroes E, Sattar N, Preiss D, Mancini GBJ, Ballantyne CM, Catapano A, Gouni-Berthold I, Stein EA, Xue A, Wasserman SM, Scott R, Thompson PD.. Comparison of PCSK9 Inhibitor Evolocumab vs Ezetimibe in Statin-Intolerant Patients: Design of the Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin-Intolerant Subjects 3 (GAUSS-3) Trial. *Clinical Cardiology*. 2016; 39 (3): 137 – 144.DOI: 10.1002/clc.22518.

11. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2005; 19(6):403 – 414.DOI: 10.1007/s10557-005-5686-z.

12. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, Aronow WS, Athyros V, Djuric DM, Ezhov MV, Greenfield RS, Hovingh GK, Kostner K, Serban C, Lighezan D, Fras Z, Moriarty PM, Muntner P, Goudev A, Ceska R, Nicholls SJ, Broncel M, Nikolic D, Pella D, Puri R, Rysz J, Wong ND, Bajnok L, Jones SR, Ray KK, Mikhailidis DP. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*. 2015; 11(1):1.DOI: 10.5114/aoms.2015.49807.

13. Birmingham BK, Bujac SR, Elsby R, Azumaya CT, Wei C, Chen Y, Mosqueda-Garcia R, Ambrose HJ.. Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect? *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 71(3):341-55.DOI: 10.1007/s00228-014-1801-z.

14. Furge LL, Guengerich FP. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism and chemical toxicology: An introduction. *Biochemistry and Molecular Biology Education*. 2006; 34(2):66-74.DOI: 10.1002/bmb.2006.49403402066.

15. Guengerich FP. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chemical Research in Toxicology*. 2008;21((1)):70 – 83.DOI:10.1021/tx700079z.

16. Paulussen A, Lavrijsen K, Bohets H, Hendrickx J, Verhasselt P, Luyten W, Konings F, Armstrong M.. Paulussen A, Lavrijsen K, Bohets H, Hendrickx J, Verhasselt P, Luyten W, Konings F, Armstrong M. *Pharmacogenetics*. 2000; 10(5):415-424.

17. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E.. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis for polymorphic CYP3A5 expression. *Nature Genetics*. 2001; 27(4): 383-91.DOI: 10.1038/86882.

18. Prueksaritanont T, Ma B, Yu N.. The human hepatic metabolism of simvastatin hydroxy acid is mediated primarily by CYP3A, and not CYP2D6. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003; 56(1):120-4.

19. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ.. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2000; 68(4):384-90.DOI: 10.1067/mcp.2000.110216.

20. Hustert E, Haberl M, Burk O, Wolbold R, He YQ, Klein K, Nuessler AC, Neuhaus P, Klattig J, Eiselt R, Koch I, Zibat A, Brockmüller J, Halpert JR, Zanger UM, Wojnowski L. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2001; 11(9):773 – 779.

21. Kim KA, Park PW, Lee OJ, Kang DK, Park JY.. Effect of polymorphic CYP3A5 genotype on the single-dose simvastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; 47(1):87 – 93. DOI: 10.1177/0091270006295063.

22. Kitzmiller JP, Luzum JA, Baldassarre D, Krauss RM, Medina MW.. CYP3A4*22 and CYP3A5*3 are associated with increased levels of plasma simvastatin concentrations in the cholesterol and pharmacogenetics study cohort. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2014; 24(10):486 – 491. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000079.

23. Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E, Pitkälä K, Tilvis R, Fromm MF, Schwab M, Eichelbaum M, Strandberg T.. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2004; 14(8):523 – 5.

24. Li YP, Zhang LR, Jia M, Hu XJ.. CYP3A1*3 allele is associated with lipid-lowering efficacy of simvastatin and atorvastatin in Chinese women. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;51(2):181 – 8. DOI: 10.1177/0091270010370589.

25. Fiegenbaum M, da Silveira FR, Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira ME, Pires RC, Hutz MH.. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2005; 78(5):551 – 558. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.08.003.

26. Sata F, Sapone A, Elizondo G, Stocker P, Miller VP, Zheng W, Raunio H, Crespi CL, Gonzalez FJ.. CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7 and 12: evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2000;67(1):48-56. DOI: 10.1067/mcp.2000.104391.

27. Evans WE, McLeod HL.. Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets, and side effects. *The New England Journal Medicine*. 2003; 248 (6):538-49. DOI: 10.1056/NEJMra020526.

28. Skotthelm IB, Gedde-Dahl A, Hejazifar S, Hoel K, Asberg A.. Statin induced myotoxicity: the lactone forms are more potent than the acid forms in human skeletal muscle cells in vitro. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008; 33(4-5):317 – 325. DOI: 10.1016/j.ejps.2007.12.009.

29. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2006;16(12):873-879. DOI: 10.1097/01.fpc.0000230416.82349.90.

30. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R.. SLCO1B1 variants and statin-induced my-

opathy - a genomewide study. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(8):789-799. DOI: 10.1056/NEJMoa0801936.

Сведения об авторах

Шек Александр Борисович, Республиканский специализированный центр кардиологии; адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, г. 4; тел.: +99871-2373816, e-mail: shek-999@mail.ru

Курбанов Равшанбек Давлатович, Республиканский специализированный центр кардиологии; адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, г. 4; тел.: +99871-2373816, e-mail: cardiocenter@mail.ru

Абдуллаева Гузаль Жалалитдиновна, Республиканский специализированный центр кардиологии; адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, г. 4; тел.: +99871-2373816, e-mail: guzal@pochta.ru

Нагай Александр Виссарионович, Республиканский специализированный центр кардиологии; адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, г. 4; тел.: +99871-2373816, e-mail: alexsan1984@mail.ru

Хошимов Шавкат Уразалиевич, Республиканский специализированный центр кардиологии; адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, г. 4; тел.: +99871-2373816, e-mail: shavkat.kardiolog@mail.ru

Низамов Улугбек Иргашевич, Республиканский специализированный центр кардиологии; адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, г. 4; тел.: +99871-2373816, e-mail: ulugbek.nizamov@mail.ru

Зияева Адолат Васиковна, Республиканский специализированный центр кардиологии; адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, г. 4; тел.: +99871-2373816, e-mail: cardiocenter@mail.ru

Information about the authors

Shek Alexander Borisovich, JS Republican Specialised Centre of Cardiology; Address: 4, Osiyo Str., Tashkent, Uzbekistan 100052; Phone: +998712373816; e-mail: shek-999@mail.ru

Kurbanov Ravshanbek Davlatovich, Dr.Med.Sci., Professor, JS Republican Specialised Center of Cardiology, Address: 4, Osiyo Str., Tashkent, Uzbekistan 100052; Phone: +99871-2373816; e-mail: cardiocenter@mail.ru

Abdullaeva Guzal Zhalalidinova, JS Republican Specialised Centre of Cardiology; Address: 4, Osiyo Str., Tashkent, Uzbekistan 100052; Phone: +99871-2373816; e-mail: guzal@pochta.ru

Nagay Alexander Vissarionovich, JS Republican Specialised Centre of Cardiology; Address: 4, Osiyo Str., Tashkent, Uzbekistan 100052; Phone: +99871-2373816; e-mail: alexsan1984@mail.ru

Khoshimov Shavkat Urazalievich, JS Republican Specialised Centre of Cardiology; Address: 4, Osiyo Str., Tashkent, Uzbekistan 100052; Phone: +99871-2373816; e-mail: shavkat.kardiolog@mail.ru;

Nizamov Ulugbek Irgashevich, JS Republican Specialised Centre of Cardiology; Address: 4, Osiyo Str., Tashkent, Uzbekistan 100052; Phone: +99893-5904747; e-mail: ulugbek_nizamov@mail.ru

Ziyeva Adolat Vasicovna, JS Republican Specialised Centre of Cardiology; Address: 4, Osiyo Str., Tashkent, Uzbekistan 100052; Phone: +99871-2373816; e-mail: cardiocenter@mail.ru

Поступила 20.02.2017 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

© ГЕНКЕЛЬ В. В.

УДК 616.12-008.334: 616.13.002.2-004.6

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-41-47

ЛОКАЛЬНАЯ И РЕГИОНАРНАЯ СОСУДИСТАЯ ЖЕСТКОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С ПОВЫШЕННЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ ЛОДЫЖЕЧНО-ПЛЕЧЕВОГО ИНДЕКСА

В. В. Генкель

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск 454092, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить показатели локальной и регионарной сосудистой жесткости артерий мышечного и эластического типов у пациентов с патологическими значениями лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ).

Материал и методы. В исследование были включены 133 пациента, 75 мужчин и 58 женщин, средний возраст составлял $57,8 \pm 10,7$ лет. В зависимости от значений ЛПИ пациенты были разделены на четыре группы. Проводили клиническое обследование, сбор анамнестических данных, определение лабораторных показателей. Измерение ЛПИ проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в научном докладе Американской ассоциации сердца. Регионарную аортальную жесткость и жесткость артерий мышечного типа определяли путем регистрации скорости пульсовой волны. Показатели локальной сосудистой жесткости определяли на участке общей сонной артерии (ОСА).

Результаты. У пациентов с ЛПИ > 1,4 растяжимость ОСА была достоверно меньше в сравнении с пациентами с нормальным ЛПИ. Пациенты с ЛПИ > 1,4 также отличались от пациентов с нормальным ЛПИ более высокими значениями модуля Петерсона – 931 мм рт.ст. (695; 1025) против 726 мм рт.ст. (540; 916), а также снижением деформации ОСА – 5,49 % (5,07; 6,07) против 7,40 % (6,07; 9,33) у больных с нормальным ЛПИ и – 9,52 % (7,02; 11,3) у пациентов со сниженным ЛПИ, что свидетельствует об увеличении локальной жесткости ОСА у данных пациентов. Значения аортальной жесткости были достоверно выше среди пациентов с ЛПИ > 1,4 – 14,1 м/с (11,8; 17,2) в сравнении с пациентами с нормальным ЛПИ – 11,6 м/с (9,64; 13,4) и сниженным ЛПИ – 11,8 м/с (10,8; 13,1).

Заключение. Пациенты с патологически повышенным ЛПИ > 1,4 отличались достоверно большими значениями показателей локальной и регионарной сосудистой жесткости, как в сравнении с пациентами с нормальным ЛПИ, так и со сниженным.

Ключевые слова: сосудистая жесткость, лодыжечно-плечевой индекс, артерии нижних конечностей, скорость пульсовой волны, атеросклероз периферических артерий.

Для цитирования: Генкель ВВ. Локальная и регионарная сосудистая жесткость у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом типа 2 с повышенными значениями лодыжечно-плечевого индекса. Сибирское медицинское обозрение. 2017; (2):41-47. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-41-47

LOCAL AND REGIONAR VASCULAR STIFFNESS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS OF 2 TYPE WITH HIGH VALUES OF THE ANKLE-BRACHIAL INDEX

V. V. Genkel

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

The aim of the research. To study the indices of local and regional vascular stiffness of muscular and elastic types of arteries in patients with pathological values of the ankle-brachial index (ABI).

Material and methods. The study included 133 patients, 75 men and 58 women, the average age was 57.8 ± 10.7 years. Depending on the values of the ABI, patients were divided into four groups. There were conducted a clinical examination, the collection of anamnestic data, the definition of laboratory indicators. Measurement of ABI was carried out in accordance with the recommendations of the American Heart Association scientific report. Regionar aortic stiffness and arterial stiffness of muscular type were determined by recording the pulse wave velocity. Indices of local vascular stiffness were determined at the site of the common carotid artery (CCA).

Results. In patients with ABI > 1.4, the extensibility of the CCA was significantly less than in patients with normal ABI. Patients with ABI > 1.4 also differed from patients with normal ABI with higher values of the Peterson module - 931 mm Hg. (695; 1025) against 726 mm Hg. (540, 916), as well as a decrease in CCA strain of 5.49 % (5.07, 6.07) vs. 7.40 % (6.07, 9.33) in patients with normal ABI and 9.52 % (7.02, 11.3) in patients with reduced ABI, which indicates an increase in local rigidity of CCA in these patients. The values of aortic stiffness were significantly higher among patients with ABI > 1.4 - 14.1 m / s (11.8, 17.2) compared with patients with normal ABI - 11.6 m / s (9.64; 13, 4) and reduced ABI - 11.8 m / s (10.8, 13.1).

Conclusion. Patients with pathologically heightened ABI > 1.4 differed significantly in larger values of local and regionar vascular stiffness, in comparison at patients with both normal and decreased ABI.

Key words: vascular stiffness, ankle-brachial index, arteries of lower limbs, pulse wave velocity, peripheral arterial atherosclerosis.

Citation: Genkel VV. Local and regionar vascular stiffness in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus of 2 type with high values of the ankle-brachial index. Siberian Medical Review. 2017;(2):41-47. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-41-47

Введение

Измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) систолического артериального давления (САД) используется в клинической медицине более 60 лет, с момента его описания Т. Winsor в 1950 году [1]. К настоящему времени данная методика является признанным стандартом диагностики стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, а также необходимым компонентом системы стратификации риска пациентов с артериальной гипертензией и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [2-4]. Известно, что снижение ЛПИ менее 0,9 позволяет с высокой специфичностью (83%-99%) и несколько меньшей чувствительностью (69%-79%) диагностировать стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (в сравнении с ангиографией).

Необходимо отметить, что несмотря на богатую историю исследования и практического применения ЛПИ, подавляющая часть работ посвящена выявлению снижения данного показателя

как маркера поражения сердечно-сосудистой системы при различных заболеваниях. Также активно изучается роль патологического ЛПИ ($0,9 < \text{ЛПИ} < 1,3$) [5,6]. В целом исследованию значения повышенного ЛПИ, что на сегодняшний день определяется как ЛПИ более 1,4 (иногда – более 1,3), уделяется существенно меньше внимания. [7]. В немногочисленных работах установлены ассоциации повышенного ЛПИ с риском развития сердечной недостаточности и инсульта [8]. По данным исследования MESA, патологически повышенный ЛПИ был связан с увеличением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 1,85 раза [9]. Как правило, данный феномен объясняется кальцификацией средней оболочки артерий конечностей (Мёнкеберговский артериосклероз), наблюдающейся наиболее часто при сахарном диабете, терминальной хронической болезни почек, остеопорозе [10]. Эти состояния сопровождаются увеличением сосудистой жесткости и, соответственно, увеличением САД на нижних конечностях и ЛПИ [11]. Считается, что кальцифика-

ции подвергаются преимущественно периферические артерии мышечного типа — артерии конечностей (особенно нижних), щитовидной и молочных желез [12-15]. В то же время, имеются весьма ограниченные данные о показателях сосудистой жесткости в различных сегментах сосудистого русла у пациентов с патологически повышенным ЛПИ.

Цель исследования. Изучить показатели локальной и региональной сосудистой жесткости артерий мышечного и эластического типов у пациентов с патологическими значениями ЛПИ.

Материал и методы

В исследование были включены 133 пациента, 75 мужчин и 58 женщин, средний возраст составлял $57,8 \pm 10,7$ лет. У 9 пациентов были выявлены лишь факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Изолированная гипертоническая болезнь (ГБ) в отсутствие других ССЗ диагностирована у 41 пациента. ГБ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) диагностирована у 65 больных, ГБ в сочетании с ИБС — у 10 пациентов; ГБ, осложненная ХСН — у 8 человек. Симптомное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей (АНК), диагностируемое с помощью Эдинбургского опросника по перемежающейся хромоте, выявлено у 23 пациентов. Так, перемежающаяся хромота (ПХ) наблюдалась у 18 пациентов с ГБ, осложненной ИБС и ХСН. Еще у 2 пациентов ПХ диагностирована на фоне изолированной ГБ, у 2 — на фоне ГБ в сочетании с ИБС и у 1 больного — на фоне ГБ, осложненной ХСН.

Пациенты исследуемой когорты были разделены на четыре группы в зависимости от значений ЛПИ — в первую группу были включены пациенты со снижением ЛПИ менее 0,9. Во вторую группу вошли больные с пограничными значениями ЛПИ — от 0,91 до 0,99, в третью — пациенты с нормальными значениями ЛПИ (1,00-1,39). К четвертой группе относились пациенты с повышенными значениями ЛПИ (более 1,4). Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, пациенты с ЛПИ > 1,4 имели достоверно больший ИМТ в сравнении с пациентами с нормальными значениями ЛПИ ($p = 0,007$). Среди пациентов с ЛПИ < 0,9 было статистически значимо больше пациентов с ИБС, чем в группе больных с ЛПИ от 1,00 до 1,39 ($p = 0,044$) и пограничными значениями ЛПИ ($p = 0,023$).

Все пациенты обследованы по единому протоколу. Больные заполняли форму информированного согласия на

участие в исследовании, одобренную Локальным этическим комитетом. Проводили клиническое обследование, сбор анамнестических данных, определение следующих лабораторных показателей: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), гликозилированный гемоглобин, креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ).

Измерение ЛПИ проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в научном докладе Американской ассоциации сердца. Исследование осуществляли у пациентов, находящихся в горизонтальном положении после периода покоя не менее 5 минут. Систолическое АД измеряли в доплерографическом режиме. Последовательно измеряли САД сначала на правом плече, затем — на правой нижней конечности, располагая датчик сначала над задней большеберцовой артерией, потом — над артерией тыла стопы. В дальнейшем измеряли САД на левой нижней конечности и левой руке. Манжету тонометра при измерении САД на руке накладывали на плечо, в месте на 1-3 см выше локтевой ямки. Ультразвуковой датчик располагали на 1-2 см выше локтевого сгиба до получения устойчивого сигнала кровотока от плечевой артерии. На нижней конечности манжету тонометра накладывали на голень, на 2 см выше верхнего края медиальной лодыжки. Заднюю большеберцовую артерию лоцировали непосредственно за медиальной лодыжкой, артерию тыла стопы — на тыльной поверхности стопы в области между 1 и 2 пальцем.

Регионарную аортальную жесткость и жесткость артерий мышечного типа определяли путем регистрации скорости пульсовой волны на каротидно-радиальном (СПВкр) и каротидно-фemorальном (СПВкф) участках с использованием прибора «Нейрософт Поли-Спектр-СРПВ».

Локальную сосудистую жесткость определяли на участке общей сонной артерии (ОСА). При проведении дуплексного сканирования сонных артерий производили измерения, необходимые для расчета показателей локальной жесткости артерий: систолический и диастолический диаметр ОСА в М-режиме, вычисляя среднее из трех сердечных циклов. Определяли следующие параметры: растяжимость, коэффициент растяжимости, податливость (комплаенс) и коэффициент податливости, модуль эластичности Петерсона, модуль

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от значений лодыжечно-плечевого индекса

Показатель	ЛПИ < 0,9 (n=20)	ЛПИ 0,91-0,99 (n=9)	ЛПИ 1,00-1,39 (n=86)	ЛПИ > 1,4 (n=18)	p
Пол, муж/жен	15/5	4/5	44/42	12/6	0,167
Возраст, лет	63,9±6,61	59,1±11,3	56,2±11,3	58,9±9,40	0,558
Индекс массы тела, кг/м ²	29,0±3,71	31,3±4,51	28,8±3,81	32,6±3,67	0,004
Курение, n (%±m)	10 (50±6,7)	1 (11±3,3)	22 (25±4,4)	3 (16±4,0)	0,056
Артериальная гипертензия, n (%±m)	20 (100±8,9)	9 (100±9,5)	78 (90±4,4)	17 (94±8,8)	0,388
Ишемическая болезнь сердца, n (%±m)	15 (75±7,9)	5 (55±7,2)	44 (51±5,3)	12 (67±7,6)	0,007
Сахарный диабет типа 2, n (%±m)	5 (25±4,87)	1 (11±3,3)	21 (24±4,4)	6 (33±5,6)	0,478
Хроническая сердечная недостаточность, n (%±m)	15 (75±7,9)	5 (55±7,2)	43 (50±5,3)	10 (55±7,0)	0,251
Прием ингибиторов РААС, n (%±m)	15 (75±7,9)	8 (88±9,0)	50 (58±5,4)	15 (83±8,4)	0,055
Прием дезагрегантов, n (%±m)	14 (70±7,7)	7 (77±8,5)	50 (58±5,4)	13 (72±7,9)	0,424
Прием бета-блокаторов, n (%±m)	6 (30±5,3)	6 (66±7,91)	29 (33±4,9)	8 (44±6,4)	0,189
Прием статинов, n (%±m)	8 (40±6,0)	5 (55±7,2)	39 (45±5,2)	11 (61±7,4)	0,441

Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Юнга, индекс жесткости β , деформацию ОСА. Для расчета использовали следующие формулы:

$$\text{Растяжимость (D)} = \frac{\Delta d}{(\Delta P \times d_d)}$$

$$\text{Податливость (C)} = \frac{\Delta P}{\Delta P'}$$

$$\text{Модуль эластичности Петерсона (E_p)} = \frac{(\Delta P \times D_d)}{\Delta D}$$

$$\text{Модуль Юнга (E_y)} = \frac{\Delta P}{(\Delta D / D_d)}$$

$$\text{Индекс жесткости } \beta \text{ (Si}\beta\text{)} = \ln \left(\frac{P_s \times D_d}{P_d \times \Delta D} \right)$$

$$\text{Деформация ОСА (Strain)} = \frac{\Delta D}{D_s}$$

где P_s – систолическое АД, P_d – диастолическое АД, Δd – разность между систолическим и диастолическим диаметрами ОСА, ΔP – разность между систолическим и диастолическим артериальным давлением (АД), d_d – диастолический диаметр ОСА.

Статистическую обработку проводили с использованием ПО IBM SPSS Statistics v. 22. Описательная статистика для количественных величин представлена в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Качественные критерии представлены в виде абсолютных значений, процентных долей со стандартной ошибкой доли. Для оценки значимости различий между более чем двумя группами рассчитывали критерий согласия Пирсона и ранговый дисперсионный анализ Краскелла-Уоллиса с последующим апостериорным расчетом критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице 2 представлены данные лабораторных методов исследования.

Как следует из таблицы 2, в группе пациентов с ЛПИ < 0,9 значения вч-СРБ были статистически значимо выше в сравнении с пациентами с нормальным ЛПИ ($p = 0,005$) и ЛПИ > 1,4 ($p = 0,036$).

В таблице 3 отражены показатели локальной и регионарной сосудистой жесткости у пациентов с различными значениями ЛПИ.

Следует отметить, что нами выявлены статистически значимые отличия в показателях сосудистой жесткости между пациентами различных групп. Так, растяжимость ОСА была достоверно меньше у пациентов с ЛПИ > 1,4 в сравнении с пациентами с нормальным ЛПИ.

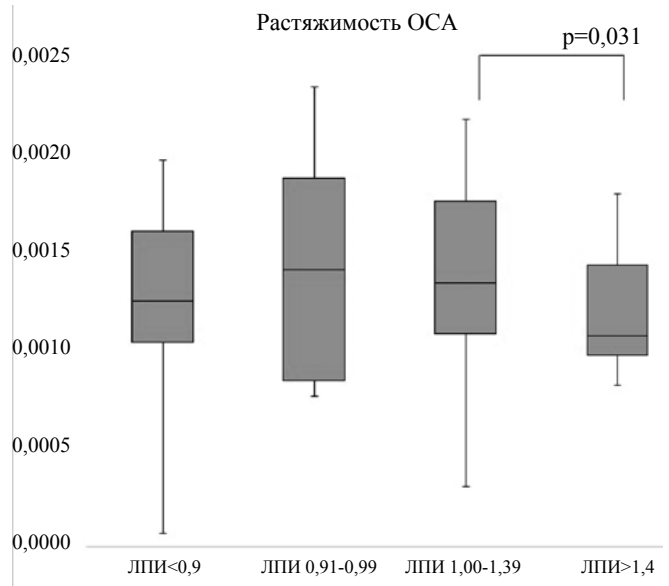


Рисунок 1. Показатели растяжимости ОСА в исследуемой когорте больных.

Примечание: по оси абсцисс – ЛПИ; по оси ординат – растяжимость, мм рт. ст.⁻¹

Таблица 2

Результаты лабораторных методов исследования

Показатель	ЛПИ < 0,9 (n=20)	ЛПИ 0,91-0,99 (n=9)	ЛПИ 1,00-1,39 (n=86)	ЛПИ > 1,4 (n=18)	p
ОХС, ммоль/л	4,70 (4,16; 5,59)	5,50 (4,40; 6,23)	5,01 (3,76; 5,78)	4,87 (3,90; 5,73)	0,786
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,77 (2,22; 3,63)	3,60 (2,07; 4,03)	2,93 (1,80; 3,66)	2,86 (2,04; 3,36)	0,853
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,21 (1,06; 1,45)	1,24 (1,13; 1,54)	1,30 (1,09; 1,63)	1,20 (1,01; 1,47)	0,452
Триглицериды, ммоль/л	1,65 (1,40; 1,91)	1,55 (1,46; 2,36)	1,40 (1,05; 1,91)	1,65 (1,34; 2,16)	0,289
Вч-СРБ, мг/л	3,47 (2,01; 7,14)	2,75 (1,30; 3,48)	1,57 (0,81; 1,93)	1,31 (0,90; 3,41)	0,026
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	54,2 (43,3; 62,8)	53,6 (51,0; 68,9)	60,7 (52,7; 70,5)	62,0 (47,5; 70,4)	0,092
Гликированный гемоглобин, %	5,40 (4,70; 5,85)	5,40 (4,60; 5,55)	5,00 (4,50; 5,50)	5,10 (4,70; 5,95)	0,722

Примечание: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ОХС – общий холестерин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 3

Показатели сосудистой жесткости в исследуемой когорте пациентов

Показатель	ЛПИ < 0,9 (n=20)	ЛПИ 0,91-0,99 (n=9)	ЛПИ 1,00-1,39 (n=86)	ЛПИ > 1,4 (n=18)	p
E _p , мм рт.ст.	797 (620; 954)	707 (531; 1180)	726 (540; 916)	931 (695; 1025)	0,047
E _y , мм рт.ст./мм	916 (567; 1093)	721 (708; 1134)	972 (759; 1166)	1050 (941; 1245)	0,380
Индекс жесткости β , усл. ед.	5,63 (5,12; 8,07)	5,45 (5,16; 8,67)	7,54 (5,43; 9,49)	9,84 (7,80; 10,6)	0,134
Растяжимость, мм рт. ст. ⁻¹	0,00125 (0,00104; 0,00161)	0,00141 (0,00084; 0,00188)	0,00134 (0,00108; 0,00180)	0,00107 (0,00097; 0,00143)	0,031
Податливость (комплаенс), мм/мм рт.ст. x 10 ⁻³	8,33 (6,50; 11,0)	8,89 (8,33; 9,44)	7,41 (5,00; 10,0)	7,00 (5,50; 8,50)	0,767
Деформация ОСА, %	9,52 (7,02; 11,3)	7,29 (4,24; 10,2)	7,40 (6,07; 9,33)	5,49 (5,07; 6,07)	0,036
СПВкф, м/с	11,8 (10,8; 13,1)	14,1 (13,0; 15,4)	11,6 (9,64; 13,4)	14,1 (11,8; 17,2)	0,045
СПВкр, м/с	11,1 (10,3; 12,7)	12,0 (10,8; 13,6)	11,7 (10,3; 13,7)	13,5 (11,0; 14,8)	0,431

Примечание: E_p – модуль эластичности Петерсона; E_y – модуль Юнга; СПВкф – каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны; СПВкр – каротидно-радиальная скорость пульсовой волны.

На рисунках 2 и 3 отражены показатели деформации ОСА и модуля эластичности Петерсона.

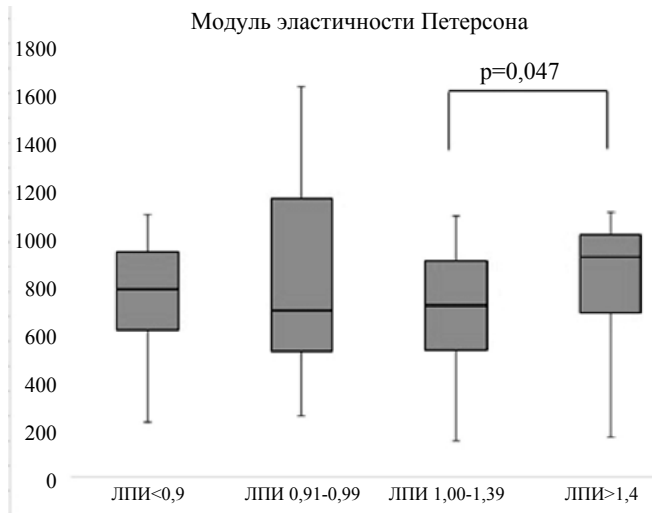


Рисунок 2. Показатели модуля эластичности Петерсона в различных группах.

Примечание: по оси абсцисс – ЛПИ; по оси ординат – модуль эластичности Петерсона, мм рт.ст.

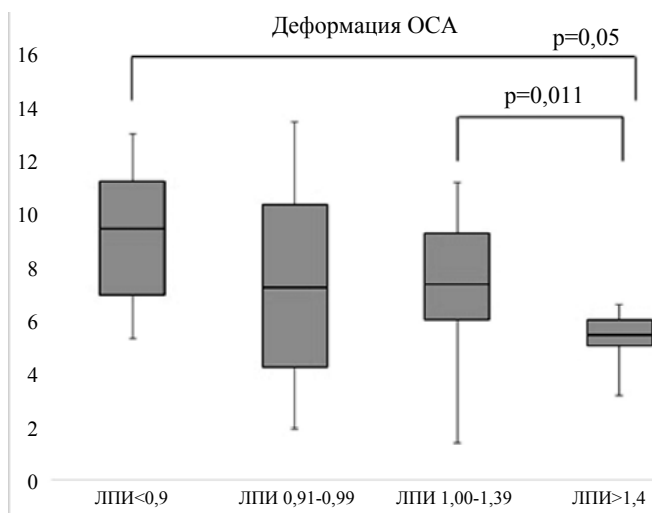


Рисунок 3. Деформация ОСА у пациентов различных групп.

Примечание: по оси абсцисс – ЛПИ; по оси ординат – деформация ОСА, %.

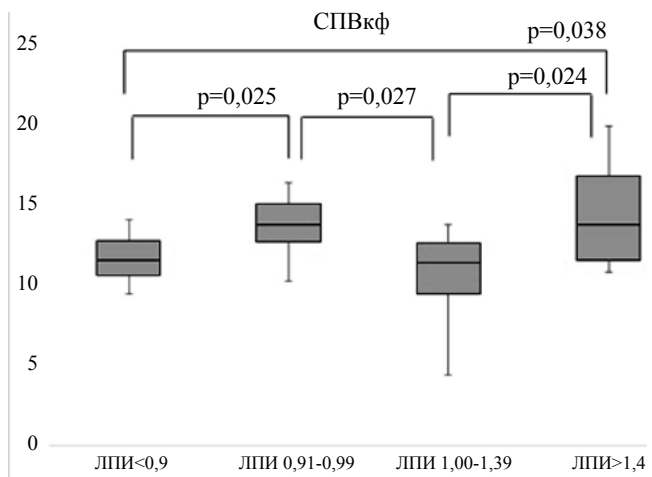


Рисунок 4. Аортальная жесткость в исследуемой когорте пациентов.

Примечание: по оси абсцисс – ЛПИ; по оси ординат – СПВкф, м/с.

Пациенты с ЛПИ > 1,4 также отличались от пациентов с нормальным ЛПИ более высокими значениями модуля Петерсона и снижением деформации ОСА, что свидетельствует об увеличении локальной жесткости ОСА у данных пациентов.

На рисунке 4 представлены показатели аортальной жесткости, оцениваемой по каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВкф).

Следует отметить, что пациенты с ЛПИ > 1,4 вновь отличались более высокими значениями показателя сосудистой жесткости в сравнении с пациентами с нормальным ЛПИ и с ЛПИ < 0,9.

В настоящее время нет единого подхода к интерпретации повышенного ЛПИ в контексте увеличения сосудистой жесткости. Существует точка зрения, что повышенный ЛПИ отражает жесткость артерий, расположенных ниже паховой связки, не репрезентируя состояния артерий других сосудистых бассейнов [16]. Однако фактических подтверждений данной точки зрения крайне мало, а результаты проведенных исследований неоднозначны. Кроме того, различные методики определения ЛПИ затрудняют интерпретацию полученных результатов. Так, например, установлено, что измерение ЛПИ с использованием осциллометрического метода измерения АД занижает полученные значения и, следовательно, затрудняют идентификацию лиц с повышенным ЛПИ [17]. Интересно отметить, что в исследовании ARIC повышенный ЛПИ, измеренный осциллометрическим методом, не ассоциировался с увеличением сердечно-сосудистого риска. В то время как в исследованиях, в которых данные взаимосвязи были установлены (Strong Heart Study и Cardiovascular Heart Study), ЛПИ измеряли доплерографическим методом.

В работе S.M. Lilly et al. оценивали показатели каротидной и аортальной жесткости у пациентов с различными значениями ЛПИ. В анализ были включены 6814 пациентов, принимавших участие в исследовании MESA [16]. Авторами было выявлено увеличение сосудистой жесткости у пациентов со снижением ЛПИ менее 0,9. Показатели сосудистой жесткости пациентов с увеличением ЛПИ более 1,3 не отличались от значений пациентов с нормальным ЛПИ. Необходимо отметить, что пациенты, включенные в исследование, не имели установленных сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы приходят к заключению, что повышенный ЛПИ ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (в том числе с поражением сосудов) в популяции лиц, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, что подтверждается также целым рядом исследований [18,19]. Данные ассоциации не могут быть экстраполированы на общую популяцию. Эта гипотеза отчасти может объяснить тот факт, что в нашем исследовании пациенты с повышенным ЛПИ имели достоверно большие показатели сосудистой жесткости в сравнении с лицами с нормальным и сниженным ЛПИ, так как большая часть больных с ЛПИ более 1,4 страдала ГБ, ИБС и ХСН. В исследовании P. Wohlfahrt et al. как у пациентов с повышенным ЛПИ, так и сниженным, выявлено увеличение аортальной жесткости [20]. При проведении логистической регрессии увеличение СПВкф также являлось независимым предиктором повышенного ЛПИ. Интересно отметить, что среди лиц с повышенным ЛПИ в данном исследовании большая часть больных (почти 70%) страдала ГБ и дислипидемией, 26% – сахарным диабетом. Вероятно, это может объяснять согласованность полученных нами и P. Wohlfahrt et al. результатов. В то же время итогом проведенной нами работы является также демонстрация увеличения и локальной сосудистой жесткости в области ОСА (оцениваемой по нескольким показателям) у пациентов с повышенным ЛПИ, равно как и регионарной аортальной жесткости. Изучение сосудистой жесткости как на локальном, так и на регионарном уровнях является перспектив-

ным инструментом в системе стратификации риска у различных категорий пациентов [21-25].

Проведенное исследование имело ряд ограничений. Во-первых, относительное небольшое количество пациентов с патологическими значениями ЛПИ. Однако с учетом распространенности ЛПИ > 1,4 в исследовании ARIC (в общей популяции) около 1,2% данное ограничение носит объективный характер. Во-вторых, пациенты с нормальными значениями ЛПИ представляли собой смешанную группу больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ГБ, ИБС, ХСН), что делает невозможным использование ее в качестве группы сравнения. Вероятно, этим объясняется тот факт, что пациенты со сниженным ЛПИ достоверно не отличались от пациентов с нормальным ЛПИ по большинству показателей сосудистой жесткости. Данные подгруппы пациентов были сопоставимы по распространенности факторов, ассоциирующихся с увеличением сосудистой жесткости.

Заключение

Пациенты с патологически повышенным ЛПИ > 1,4 отличались достоверно большими значениями показателей локальной и регионарной сосудистой жесткости, как в сравнении с пациентами с нормальным ЛПИ, так и со сниженным.

Литература

1. Winsor T. Influence of arterial disease on the systolic blood pressure gradients of the extremity. *American Journal of the Medical Sciences*. 1950;220(2):117-26. DOI: 10.1097/0000441-195008000-00001..
2. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Riambau V, Roffi M, Röther J, Sievert H, van Sambeek M. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatm. *European Heart Journal (London)*. 2011;32(22):2851-906. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr211.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM. 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). *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281-357. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N. 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. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(11):1-96. DOI: 10.1177/2047487316653709.
5. Сумин АН, Колмыкова ЮА, Кухарева ИН, Отт МВ, Сумин ДА, Водопьянова НИ, Морквенас АА, Трубникова ОА, Коваленко АВ. Патологический ЛПИ у больных с острым нарушением мозгового кровообращения: распространенность и факторы, ассоциированные с его наличием. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;2(2):48-57.
6. Сумин АН, Колмыкова ЮА, Кухарева ИН, Отт МВ, Сумин ДА, Водопьянова НИ, Морквенас АА, Трубникова ОА, Коваленко А. Клиническое значение патологического лодыжечно-плечевого индекса у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. *Неврологический журнал*. 2016;21(3):158-64. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-3-158-164.
7. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jönsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;11(126):2890-909. DOI: 10.1161/cir.0b013e318276fbcf.
8. Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, Coll JR, Criqui MH. A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(13):292-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.064.
9. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, Ix JH, Burke GL, Liu K, Shea S. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;26(56):1506-12. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.060.
10. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, St Hilaire C, Shanahan C. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *European Heart Journal*. 2014;14(35):1515-25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu163.
11. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R. Use and Utility of Ankle Brachial Index in Patients with Diabetes. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011;41(11):110-6. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.11.062.
12. Couri CE, da Silva GA, Martinez JA, Pereira F de A, de Paula FJ. Mönckeberg's sclerosis - is the artery the only target of calcification? *BMC Cardiovascular Disorder*. 2005;12(5):34. DOI: 10.1186/1471-2261-5-34.
13. Micheletti RG, Fishbein GA, Currier JS, Fishbein MC. Mönckeberg sclerosis revisited: a clarification of the histologic definition of Mönckeberg sclerosis. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2008;132(1):43-7. DOI: 10.1043/1543-2165(2008)132[43:MSRACO]2.0.CO;2.
14. Georgiadis GS, Argyriou C, Antoniou GA, Kantartzis K, Kriki P, Theodoridis M, Thodis E, Lazarides MK. Upper limb vascular calcification score as a predictor of mortality in diabetic hemodialysis patients. *Journal of Vascular Surgery*. 2015;61(6):1529-37. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.01.026.
15. Ladich E, Yahagi K, Romero ME, Virmani R. Vascular diseases: aortitis, aortic aneurysms, and vascular calcification. *Cardiovascular Pathology*. 2016;25(5):432-41. DOI: 10.1016/j.carpath.2016.07.002.
16. Lilly SM, Jacobs DR Jr, Kronmal R, Bluemke DA, Criqui M, Lima J, Allison M, Duprez D, Segers P, Chirinos JA. Arterial compliance across the spectrum of ankle-brachial index: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):691-6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.029.
17. Pan CR, Staessen JA, Li Y, Wang JG. Comparison of three measures of the ankle-brachial blood pressure index in a general population. *Hypertension Research*. 2007;30(6):555-61. DOI: 10.1291/hyres.30.555.
18. Li Q, Zeng H, Liu F, Shen J, Li L, Zhao J, Zhao J, Jia W. High Ankle-Brachial Index Indicates Cardiovascular and Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Angiology*. 2015;66(10):918-24. DOI: 10.1177/0003319715573657.
19. Hendriks EJ, Westerink J, de Jong PA, de Borst GJ, Nathoe HM, Mali WP, van der Graaf Y, van der Schouw YT, Beulens JW. Association of High Ankle Brachial Index With Incident Cardiovascular Disease and Mortality in a High-Risk Population. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016;36(2):412-7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306657.
20. Wohlfahrt P, Palous D, Ingrisová M, Krajcoviechová A, Seidlerová J, Galovcová M, Bruthans J, Jozifová M, Adámková V, Filipovsky J, Cifková R. A high ankle-brachial index is associated with increased aortic pulse wave velocity: the Czech post-MONICA study. *Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2011;18(6):790-6. DOI: 10.1177/1741826711398840.
21. van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, Dekker JM, Nijpels G, Henry RM, Stehouwer CD. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;6(63):1739-47. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.041.
22. Кузнецова АС, Мельников ИЮ, Долгушина АИ, Савочкина АЮ, Сумеркина ВА, Емельянова НБ, Василенко АГ. Изучение нарушений липидного обмена и жесткости сосудистой стенки у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью. *Профилактика полипатий в кардиологии* : Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной Национальному году борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Челябинск; 2015:64-6.
23. Ершова АИ, Мешков АН, Калинина МВ, Рожкова ТА, Рогоза АН, Балахонova ТВ, Бойцов СА. Особенности каротидной и аортальной жесткости у больных семейной гиперхолестеринемией. *РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ* : X Научно-практическая конференция 21 – 22 марта 2013. Москва; 2013:31-2.
24. Васюк ЮА, Иванова СВ, Школьник ЕЛ, Котовская ЮВ, Милагин ВА, Олейников ВЭ, Орлова ЯА, Сумин АН, Баранов АА, Бойцов СА,

Галвич АС, Кобалава ЖД, Кожевникова ОВ, Конради АО, Лопатин ЮМ, Мареев ВЮ, Новикова ДС, Оганов РГ. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;5(2):4-19. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.

25. Kubozono T, Ohishi M. Prognostic Significance of Regional Arterial Stiffness for Stroke in Hypertension. *Pulse*. 2015;3(2):98-105. DOI: 10.1159/000381795.

References

1. Winsor T. Influence of arterial disease on the systolic blood pressure gradients of the extremity. *American Journal of the Medical Sciences*. 1950;220(2):117-26. DOI: 10.1097/0000441-195008000-00001.

2. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbau V, Roffi M, Röther J, Sievert H, van Sambeek M. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment. *European Heart Journal*. 2011;32(22):2851-906. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr211.

3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM. 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). *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281-357. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.

4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lochner ML, Løllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N. 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. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(11):1-96. DOI: 10.1177/2047487316653709.

5. Sumin AN, Kolmykova YuA, Kukhareva IN, Ott MV, Sumin DA, Vodopyanova NI, Morkvenas AA, Trubnikova OA, Kovalenko AV. Pathological ABI at patients with acute ischemic stroke: prevalence and factors associated with its presence. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016;2(2):48-57. (In Russian)

6. Sumin AN, Kolmykova YuA, Kukhareva IN, Ott MV, Sumin DA, Vodopyanova NI, Morkvenas AA, Trubnikova OA, Kovalenko AV. Clinical significance of pathological ankle-brachial index in patients with acute ischemic stroke. *The Neurological Journal*. 2016;21(3):158-164. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-3-158-164. (In Russian)

7. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jönsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;111(126):2890-909. DOI: 10.1161/cir.0b013e318276fbcb.

8. Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, Coll JR, Criqui MH. A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(13):292-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.064.

9. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, Ix JH, Burke GL, Liu K, Shea S. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;26(56):1506-12. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.060.

10. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, St Hilaire C, Shanahan C. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *European Heart Journal*. 2014;35(14):1515-25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu163.

11. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R. Use and Utility of Ankle Brachial Index in Patients with Diabetes. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011;41(11):110-6. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.11.062.

12. Couri CE, da Silva GA, Martinez JA, Pereira F de A, de Paula FJ. Mönckeberg's sclerosis - is the artery the only target of calcification? *BMC Cardiovascular Disorder*. 2005;12(5):34. DOI: 10.1186/1471-2261-5-34.

13. Micheletti RG, Fishbein GA, Currier JS, Fishbein MC. Mönckeberg sclerosis revisited: a clarification of the histologic definition of Mönckeberg sclerosis. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2008;132(1):43-7. DOI: 10.1043/1543-2165(2008)132[43:MSRACO]2.0.CO;2.

14. Georgiadis GS, Argyriou C, Antoniou GA, Kantartzis K, Kriki P, Theodoridis M, Thodis E, Lazarides MK. Upper limb vascular calcification score as a predictor of mortality in diabetic hemodialysis patients. *Journal of Vascular Surgery*. 2015;61(6):1529-37. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.01.026.

15. Ladich E, Yahagi K, Romero ME, Virmani R. Vascular diseases: aortitis, aortic aneurysms, and vascular calcification. *Cardiovascular Pathology*. 2016;25(5):432-41. DOI: 10.1016/j.carpath.2016.07.002.

16. Lilly SM, Jacobs DR Jr, Kronmal R, Bluemke DA, Criqui M, Lima J, Allison M, Duprez D, Segers P, Chirinos JA. Arterial compliance across the spectrum of ankle-brachial index: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):691-6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.029.

17. Pan CR, Staessen JA, Li Y, Wang JG. Comparison of three measures of the ankle-brachial blood pressure index in a general population. *Hypertension Research*. 2007;30(6):555-61. DOI: 10.1291/hypres.30.555.

18. Li Q, Zeng H, Liu F, Shen J, Li L, Zhao J, Zhao J, Jia W. High Ankle-Brachial Index Indicates Cardiovascular and Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Angiology*. 2015;66(10):918-24. DOI: 10.1177/0003319715573657.

19. Hendriks EJ, Westerink J, de Jong PA, de Borst GJ, Nathoe HM, Mali WP, van der Graaf Y, van der Schouw YT, Beulens JW. Association of High Ankle Brachial Index With Incident Cardiovascular Disease and Mortality in a High-Risk Population. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016;36(2):412-7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306657.

20. Wohlfahrt P, Palous D, Ingrischová M, Krajcoviechová A, Seidlerová J, Galovcová M, Bruthans J, Jozifová M, Adámková V, Filipovsky J, Cifková R. A high ankle-brachial index is associated with increased aortic pulse wave velocity: the Czech post-MONICA study. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2011;18(6):790-6. DOI: 10.1177/1741826711398840.

21. van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, Dekker JM, Nijpels G, Henry RM, Stehouwer CD. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;6(63):1739-47. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.041.

22. Kuznetsova AS, Melnikov IYu, Dolgushina AI, Savochkina AYu, Sumerkina VA, Emelyanova NB, Vasilenko AG. The study of lipid disorders and vascular stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Prevention of polypathy in cardiology: Materials of All-Russian scientific-practical conference devoted to the National Year of the fight against cardiovascular disease. Chelyabinsk; 2015;64-6. (In Russian)*

23. Ershova AI, Meshkov AN, Kalinina MV, Rozhkova TA, Rogozha AN, Balakhonova TV, Boytsov SA. Features of carotid and aortic stiffness in patients with familial hypercholesterolemia. *Rehabilitation and Secondary Prevention in Cardiology: X Scientific and practical conference on 21-22 March 2013. Moscow; 2013:31-2. (In Russian)*

24. Vasyuk YuA, Ivanov SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE, Orlova YaA, Sumin AN, Baranov AA, Boytsov SA, Galyavich AS, Kobalava ZhD, Kozhevnikova OV, Conradi AO, Lopatin YuM, Mareev VYu, Novikova DS, Oganov R.G. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. (In Russian)

25. Kubozono T, Ohishi M. Prognostic Significance of Regional Arterial Stiffness for Stroke in Hypertension. *Pulse*. 2015;3(2):98-105. DOI: 10.1159/000381795.

Сведения об авторах

Генкель Вадим Викторович, Южно-Уральский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, г. 64; тел.: + (351) 232-73-47; e-mail: henkel-07@mail.ru

Information about the authors

Genkel Vadim Victorovich, South-Ural State Medical University; address: 64, Vorovskogo Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092; Phone: + (351) 232-73-47; e-mail: henkel-07@mail.ru

Поступила 08.02.2017 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

© ГАВРИЛОВА Е. С., ЯШИНА Л. М.

УДК: 616-056.5-06:616.1-053.8-084

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-48-55

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ИХ КОРРЕКЦИИ В МОЛОДЕЖНОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Е. С. Гаврилова, Л. М. Яшина

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск 454092, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить распространенность основных факторов кардиоваскулярного риска среди студентов Южно-Уральского государственного медицинского университета (ЮУГМУ), а также определить эффективность влияния обучения в «школе здоровья» на параметры данных факторов.

Материал и методы. Проведено обследование 1556 студентов выпускных курсов ЮУГМУ, средний возраст $23,2 \pm 1,7$ лет. Оценивались параметры поведенческих и биологических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также тревожно-депрессивной симптоматики. Группа клинического наблюдения ($n=84$) разделена методом простой рандомизации на 2 подгруппы, сопоставимые по полу и возрасту. В первой группе проводилось обучение в «школе здоровья», во второй группе обучение не проводилось; повторная оценка параметров факторов кардиоваскулярного риска в обеих группах выполнялась через 6 месяцев.

Результаты. Среди выпускников медицинского университета выявлена высокая распространенность активного и пассивного курения, употребления алкоголя, нерационального питания, низкой физической активности, абдоминального ожирения. В женской популяции в сравнении с мужской достоверно выше распространенность дефицита массы тела, низкой физической активности, тревоги, и ниже – активного курения, избыточного употребления алкоголя, нерационального питания, преожирения, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии. Риск гиперлептинемии увеличивается при наличииотяоженной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, абдоминального ожирения, избыточной массы тела, дефицита конечных метаболитов оксида азота, гиперурикемии, и уменьшается при нормальном индексе массы тела и среднем балле успеваемости $\geq 4,5$. Обучение студентов 6 курса ЮУГМУ, имеющих факторы кардиоваскулярного риска, в «школе здоровья» приводит к уменьшению индекса массы тела, окружности талии, количества выкуриваемых в сутки сигарет, количества алкоголя, употребляемого в сутки, а также уровня тревоги и депрессии.

Заключение. В популяции выпускников медицинского университета установлена неблагоприятная ситуация по распространенности основных факторов кардиоваскулярного риска. Адекватный контроль над данными факторами достигается обучением студентов в «школе здоровья».

Ключевые слова: фактор риска, сердечно-сосудистые заболевания, лептин, школа здоровья.

Для цитирования: Гаврилова ЕС, Яшина ЛМ. Оценка факторов кардиоваскулярного риска и образовательные технологии их коррекции в молодежной популяции. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(2):48-55. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-48-55

EVALUATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND EDUCATIONAL TECHNOLOGIES OF THE CORRECTION IN YOUTH POPULATION

E. S. Gavrilova, L. M. Yashina

South Ural State Medical University, Chelyabinsk 454092, Russian Federation

The aim of the research. To estimate the prevalence of the main factors of cardiovascular risk among students of the South Ural State Medical University (SUSMU), and also to determine the effectiveness of the influence of training in the "Health School" on the parameters of these factors.

Material and methods. Examination of 1556 graduate students of SUSMU was conducted, the average age was 23.2 ± 1.7 years. The parameters of behavioral and biological risk factors of cardiovascular diseases, as well as anxiety-depressive symptoms were evaluated. The clinical observation group ($n = 84$) was divided by simple randomization into 2 subgroups, comparable in gender and age. In the first group training was in the "Health School", in the second group there was no training; reassessment of the parameters of cardiovascular risk factors in both groups was performed after 6 months.

Results. Among the graduate students of the medical university, a high prevalence of active and passive smoking, alcohol consumption, irrational nutrition, low physical activity, abdominal obesity is revealed. In the female population compared with the male population, the prevalence of body mass deficit, low physical activity, anxiety is significantly higher, and lower - active smoking, excessive alcohol consumption, irrational nutrition, obesity, abdominal obesity, hypertension. The risk of hyperleptinemia increases with the presence of burdened heredity for cardiovascular diseases, abdominal obesity, overweight, deficiency of final metabolites of nitric oxide, hyperuricemia, and decreases with a normal body mass index and an average academic rating of ≥ 4.5 . The training of 6th year students of the SUSMU with cardiovascular risk factors in the "Health School" leads to a decrease in the body mass index, waist circle, the number of cigarettes smoked per day, the amount of alcohol consumed per day, and the level of anxiety and depression.

Conclusion. In the population of the graduates of the Medical University is established the unfavorable situation in the prevalence of the main factors of cardiovascular risk. Adequate control over these factors is achieved by training students in the "Health School".

Key words: risk factor, cardiovascular diseases, leptin, Health School.

Citation: Gavrilova ES, Yashina LM. Evaluation of cardiovascular risk factors and educational technologies of the correction in youth population. Siberian Medical Review. 2017;(2):48-55. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-48-55

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по частоте встречаемости в мире занимают лидирующее место среди всех хронических неинфекционных заболеваний. Ежегодно от них умирает около 17 миллионов человек [1, 2]. Факторы риска (ФР), общие для многих заболеваний, реализуют свое действие в подростковом и молодом возрасте. Популяция студенческой молодежи является особой социальной группой, объединенной условиями обучения в высшем учебном заведении (ВУЗе), в процессе которого происходит значительное напряжение всех резервов организма, и влияние факторов кардиоваскулярного риска становится наиболее значимым [3, 4]. Согласно данным отечественной и зарубежной литературы, поведенческие факторы риска, такие как курение, употребление алкоголя, нерациональное питание, низкая физическая активность (НФА) имеют высокую частоту встречаемости среди лиц молодого возраста [5, 6, 7, 8], что в свою очередь обуславливает высокую распространенность ожирения, артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии (ДЛП) и атеросклероза [9, 10, 11]. В молодежной популяции среди лиц европеоидной расы ожирение ассоциируется с такими факторами, как мужской пол, НФА, наличие высшего/среднего образования, а также возрастом старше 25 лет [12]. Лептин играет важную роль в формировании ожирения, является предиктором метаболического синдрома, эндотелиальной дисфункции, также доказана его связь с развитием, ростом и разрывом атеросклеротической бляшки [13, 14]. Доказана связь метаболического синдрома и его компонентов с маркерами дисфункции эндотелия, системы гемостаза, а также развитием различных соматических заболеваний, в том числе у молодых пациентов [15, 16, 17]. Установлено, что предикторами метаболического синдрома является мужской пол, возраст старше 23 лет, наличие предожирения или ожирения [18]. Депрессия и психосоциальный стресс являются независимыми факторами риска развития ишемической болезни сердца и АГ, занимают 3-е место по значимости среди известных факторов риска ССЗ [19]. Тревожно-депрессивная симптоматика имеет высокую распространенность среди различных групп населения, в том числе лиц молодого возраста [20, 21, 22].

Все вышеизложенное обуславливает необходимость как изучения эпидемиологии данных факторов в популяции студенческой молодежи, так и формирования программы профилактики с целью предупреждения развития сердечно-сосудистых заболеваний у молодых людей.

Цель исследования. Оценить распространенность основных факторов кардиоваскулярного риска среди студентов Южно-Уральского государственного медицинского университета (ЮУГМУ), а также определить эффективность влияния обучения в «школе здоровья» на параметры данных факторов.

Материал и методы

Проведено обследование студентов 6 курса ЮУГМУ в период с 2010 по 2014 гг. Тип исследования – поперечный срез. Всего обследовано 1556 студентов (мужчин – 29,5%, женщин – 70,5%), средний возраст – $23,2 \pm 1,7$ лет. Критерии включения: студенты 6 курса ЮУГМУ; возраст 20-29 лет; согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: беременность, период лактации; наличие группы инвалидности; наличие установленного психического заболевания, тяжелая соматическая патология (сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность, бронхиальная астма).

Оценка факторов риска ССЗ проводилась по опроснику CINDI, ВОЗ [23]. Анкетные данные также включали пол, возраст, семейное положение, средний балл успеваемости. Критерием отягощенного семейного анамнеза по ССЗ считали наличие гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, острого нарушения мозгового кровообращения, внезапной смерти у родственников по женской линии до 65 лет, а по мужской линии до 55 лет. К регулярно курящим относились студенты, выкуривающие хотя бы одну сигарету ежедневно, а также бросившие регулярное курение менее 12 месяцев назад. Проводилась оценка частоты и количества алкогольных напитков, употребляемых в последние 12 месяцев, а также количества чистого этанола, употребляемого за последнюю неделю. Классификация лиц по уровню потребления алкоголя [23]: непьющие; употребляющие в малых дозах – до 20 мл/сут; избыточно употребляющие – 20-39,9 мл/сут для женщин и 20-59,9 мл/сут для мужчин; злоупотребляющие алкоголем – 40 и более мл/сут для женщин и 60 и более мл/сут для мужчин. Низкая физическая активность была установлена у респондентов, которые ответили, что сидят более 5 часов в день и/или ходят в умеренном или быстром темпе менее 30 минут в день и/или выполняют менее 150 минут умеренной или 75 минут интенсивной аэробной нагрузки в неделю, т.е. уровень физической активности ниже рекомендуемого уровня [23, 24]. Статус питания оценивался согласно 12 принципам рационального питания по ВОЗ [23]. Проводилось измерение роста, веса, окружности талии (ОТ), расчет индекса массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$). Оценка ИМТ проводилась по рекомендациям ВОЗ [25]. Абдоминальным ожирением считалась окружность талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин – ≥ 80 см [26]. Наличие АГ оценивали в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2013) [27]. Уровень тревоги и депрессии оценивался согласно госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS [28].

Из основной группы студентов 6 курса ЮУГМУ методом случайных чисел сделана выборка в объеме 217 респондентов и проведено исследование биохимических параметров. Забор крови производили натощак через 14 часов голодания. Критерии включения: студенты 6 курса ЮУГМУ; согласие на участие в исследовании. Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови натощак ($n = 217$) определяли энзиматическим колориметрическим методом, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле Фридвальда. Анализ липидограммы проводился согласно Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2012) [29], а также в соответствии с приказом Минздрава России от 3 февраля 2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» [30]. Термин ДЛП применялся, если хотя бы один из параметров липидограммы превышал целевые уровни. Проведена оценка гликемии натощак ($n = 217$), уровень глюкозы венозной крови считался нормальным при значении показателя $6,0$ ммоль/л и менее. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови ($n = 192$) определялся ферментативным методом, гиперурикемия была выявлена при уровне мочевой кислоты у женщин выше 320 мкмоль/л, у мужчин – выше 420 мкмоль/л. Содержание конечных метаболитов оксида азота (NOобщ, NO₂-, NO₃-) в сыворотке крови ($n = 192$) определялось по методике

Н.Л. Емченко (1994) [31]. Уровень лептина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно рекомендациям фирмы-производителя набора реагентов (DVC, Канада) (n = 204), референсные значения: для женщин – 7,4±3,7 нг/мл, для мужчин – 3,8±1,8 нг/мл.

Далее из популяции студентов 6 курса ЮУГМУ была сформирована группа клинического наблюдения в количестве 84 человек, соответствующих критериям включения и исключения. Критерии включения: наличие одного или нескольких факторов сердечно-сосудистого риска (отягощенная наследственность по ССЗ, избыточная масса тела или ожирение, абдоминальное ожирение, АГ, высокое нормальное артериальное давление (АД), гиперурикемия, ДЛП, гиперлептинемия); согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: лица с тяжелыми соматическими заболеваниями (сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность, бронхиальная астма). Методом простой рандомизации они были разделены на 2 группы по 42 человека: в «группе обучения» средний возраст респондентов составил 23,4±2,2 лет, в «группе сравнения» – 23,4±1,5 лет. В «группе обучения» студенты проходили обучение в «школе здоровья» в течение 1 семестра – 8 занятий (1 занятие в неделю в течение 60 минут) в группах по 7-10 человек. Темы занятий включали принципы здорового образа жизни, рационального питания, адекватного уровня физической активности, а также отказ от вредных привычек (курения и употребления алкоголя); методика проведения занятий основывалась на рекомендациях ГНИЦ Профилактической медицины Минздравсоцразвития России [32, 33, 34]. В «группе сравнения» занятия не проводились. Оценка основных параметров ФР ССЗ проводилась при первичном осмотре и через 6 месяцев.

Статистический анализ материала проводился с помощью программы SPSS 20.0. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и его стандартного отклонения (M±σ) при параметрическом распределении; в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (25-75%)) – при непараметрическом распределении. Для оценки достоверности различий использовались критерии Стьюдента, U-тест Манна-Уитни, Краскала-Уоллиса, а также критерий χ² и точный критерий Фишера; для выявления корреляции – коэффициент Спирмена (rs). Для оценки независимой ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска применялся метод множественной логистической регрессии. Статистически достоверными считали значения при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Среди студентов 6 курса ЮУГМУ распространенность курения составила 25,6%, пассивного курения – 58,1%, употребления алкоголя за последние 12 месяцев – 81,7% (в том числе в малых дозах – 31,4%, избыточно – 3,5%), НФА – 65,2%, нерационального питания – 73,7%. Сравнительный анализ распространенности поведенческих факторов риска ССЗ среди мужчин и женщин представлен на рисунке 1.

Среди мужчин в сравнении с женщинами достоверно выше распространенность курения, избыточного употребления алкоголя, нерационального питания, и ниже частота встречаемости НФА. Установлено, что в мужской популяции в сравнении с женской достоверно больше среднее число сигарет, выкуриваемых в сутки (13,0 (10,0 – 20,0) и 10,0 (6,7 – 10,0) шт. соответственно, p<0,05), а также среднее количество чистого этанола, употребляемого в сутки (7,8 (3,6 – 14,3) и 3,6 (1,4 – 7,1) мл соответственно, p<0,05).

В общей популяции выпускников ЮУГМУ распространенность дефицита массы тела составила 13,5%, предождения – 16,5%, ожирения I степени – 2,6%, абдоминального ожирения – 18,1%. Частота встречаемости высокого нормального АД составила 3,9%, АГ – 3,7%. Распространенность ДЛП составила 18,4%, из них гиперхолестеринемии – 14,3%. Случаев гипергликемии выявлено не было. Гиперурикемия была выявлена у 12,5% участников исследования. Гиперлептинемия была выявлена у 49,0% студентов, гиполептинемия – у 21,6%. Сравнительный анализ распространенности биологических факторов риска ССЗ среди мужчин и женщин представлен на рисунке 2.

Среди мужчин в сравнении с женщинами достоверно выше распространенность предождения, ожирения I степени, абдоминального ожирения, высокого нормального АД, АГ и ниже распространенность дефицита массы тела. Выявлено, что среди мужчин в сравнении с женщинами достоверно больше средние значения ИМТ (23,5 (21,2 – 25,7) и 20,7 (19,3 – 23,0) кг/м² соответственно, p<0,05), ОТ (82,5 (74,2 – 92,0) и 70,0 (65,0 – 77,0) см соответственно, p<0,05), ТГ (1,0 (0,7 – 1,4) и 0,7 (0,6 – 0,9) ммоль/л соответственно, p<0,05), КА (2,1 (1,4 – 2,7) и 1,7 (1,3 – 2,3) соответственно, p<0,05), мочевой кислоты (330,4±73,3 и 247,0±69,5 мкмоль/л соответственно, p<0,05), и ниже – ХС ЛПВП (1,3±0,2 и 1,5±0,2 ммоль/л соответственно, p<0,05), лептина сыворотки крови (5,7 (1,9 – 15,7) и 12,0 (4,4 – 27,4) нг/мл соответственно, p<0,05).

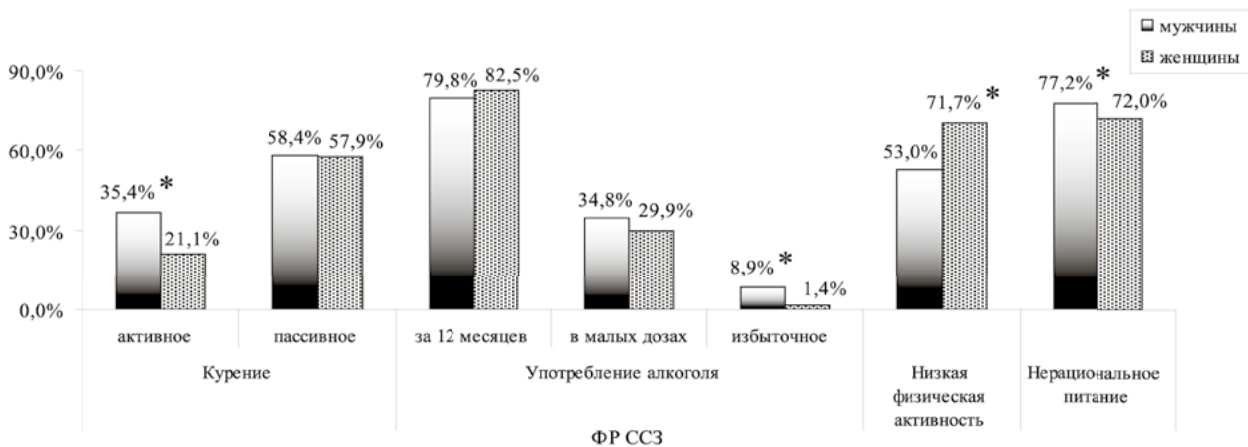


Рисунок 1. Гендерные различия в распространенности основных поведенческих факторов риска (ФР) ССЗ среди студентов 6 курса ЮУГМУ.

Примечание: * – достоверность различий показателей между группами мужчин и женщин по критерию χ² и точному критерию Фишера; различия достоверны при p<0,05.



Рисунок 2. Гендерные различия в распространенности основных биологических факторов риска (ФР) ССЗ среди студентов 6 курса ЮУГМУ.

Примечание: * – достоверность различий показателей между группами мужчин и женщин по критерию χ^2 и точному критерию Фишера; различия достоверны при $p < 0,05$.

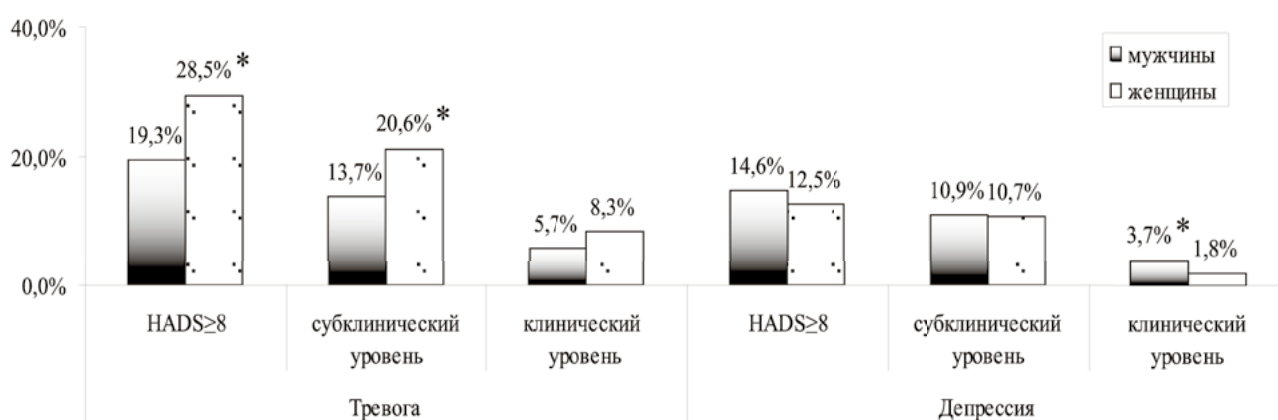


Рисунок 3. Гендерные различия в распространенности тревожно-депрессивной симптоматики среди студентов 6 курса ЮУГМУ.

Примечание: * – достоверность различий показателей между группами мужчин и женщин по критерию χ^2 и точному критерию Фишера; различия достоверны при $p < 0,05$.

Среди студентов 6 курса ЮУГМУ распространенность тревоги составила 26,3% (из них субклинического уровня – 18,8%, клинического уровня – 7,5%), частота встречаемости депрессии – 13,1% (из них субклинического уровня – 10,7%, клинического уровня – 2,4%).

Среди женщин в сравнении с мужчинами достоверно выше распространенность тревоги (HADS ≥ 8), в том числе субклинического уровня, и ниже распространенность синдрома депрессии клинического уровня. Установлено, что среди женщин в сравнении с мужчинами достоверно выше уровень тревоги (5,0 (3,0 – 8,0) и 4,0 (2,0 – 6,0) баллов соответственно, $p < 0,05$), и ниже уровень депрессии (3,0 (2,0 – 5,0) и 4,0 (1,0 – 6,0) баллов соответственно, $p < 0,05$).

Среди лиц с гиперлептеинемией в сравнении с пациентами с гиполептеинемией достоверно выше частота встречаемости предожирения (32,0% и 11,4% соответственно, $p = 0,001$), абдоминального ожирения (35,0% и 9,1% соответственно, $p < 0,0001$), дефицита NOобщ (52,7% и 27,3% соответственно, $p = 0,015$) и NO3- (60,2% и 31,8% соответственно, $p = 0,006$), а также достоверно больше среднее значение ИМТ (23,1 (20,2 – 26,6) и 21,1 (19,7 – 23,3) кг/м² соответственно, $p < 0,05$), ОТ (79,5 (70,0 – 89,5) и 72,5 (66,0 – 78,0) см соответственно, $p < 0,05$), и меньше среднее значение NOобщ (18,2 ± 4,8 и 20,9 ± 5,3 мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$) и NO3- (12,5 (10,4 – 16,0) и 17,1 (12,7 – 19,9) мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$).

Проведена оценки взаимосвязей гиперлептеинемии и факторов риска ССЗ с помощью метода множественной логистической регрессии. Были использованы переменные: пол, курение, употребление алкоголя, низкая физическая активность, нерациональное питание, ИМТ ≥ 25,0 кг/м², ИМТ = 18,5–24,9 кг/м², абдоминальное ожирение, АГ, тревога и депрессия (HADS ≥ 8), параметры липидограммы, дефицит NOобщ, NO2-, NO3-, средний балл успеваемости ≥ 4,5.

Факторы, обладающие независимой ассоциацией с гиперлептеинемией, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Факторы, независимо ассоциированные с гиперлептеинемией (метод множественной логистической регрессии), (n=204)

Фактор	ОШ Exp (B)	95%ДИ	p
Отягощенная наследственность по ССЗ	1,931	1,076 – 3,465	0,027
ИМТ ≥ 25,0 кг/м ²	3,956	1,943 – 8,057	<0,0001
ИМТ 18,5–24,9 кг/м ²	0,361	0,181 – 0,719	0,004
Абдоминальное ожирение	5,195	2,403 – 11,231	<0,0001
Дефицит NO3-	1,816	1,024 – 3,223	0,04
Гиперурикемия	2,421	0,983 – 5,963	0,05
Средний балл успеваемости ≥ 4,5	0,3	0,127 – 0,705	0,006

По результатам множественной логистической регрессии установлено, что факторами, независимо ассоциированными с гиперлептинемией, являются: отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, ИМТ $\geq 25,0$ кг/м², абдоминальное ожирение, дефицит нитрат-аниона, гиперурикемия, высокий средний балл успеваемости. Выявлено, что отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям увеличивает риск гиперлептинемии в 1,9 раз, ИМТ $\geq 25,0$ кг/м² – практически в 3,9 раз, абдоминальное ожирение – в 5 раз, дефицит нитрат-аниона – в 1,8 раз, гиперурикемия – в 2,4 раз. В свою очередь протективный эффект имеют: ИМТ в пределах нормы (18,5-24,9 кг/м²) (ОШ 0,361, 95% ДИ 0,181 – 0,719), уменьшающий вероятность гиперлептинемии в 2,7 раз, а также высокий средний балл успеваемости ($\geq 4,5$), снижающий вероятность гиперлептинемии в 3,3 раза.

Также проводилась оценка независимой ассоциации тревоги и депрессии и факторов сердечно-сосудистого риска методом множественной логистической регрессии. Использованы переменные: пол, курение, употребление алкоголя, НФА, нерациональное питание, ИМТ $\geq 25,0$ кг/м², ИМТ = 18,5-24,9 кг/м², абдоминальное ожирение, АГ, параметры липидограммы, дефицит NOобщ, NO₂-, NO₃-, средний балл успеваемости $\geq 4,0$ (табл. 2 и 3).

Таблица 2

Факторы, независимо ассоциированные с тревогой (метод множественной логистической регрессии), (n=217)

Фактор	ОШ Exp (В)	95%ДИ	p
ДЛП	5,249	1,159 – 23,761	0,031
АГ	6,337	1,491 – 26,9	0,012
Депрессия (HADS ≥ 8)	14,177	4,881 – 41,183	0,0001

По результатам множественной логистической регрессии установлено, что факторами, независимо ассоциированными

с тревожной, являются: ДЛП, АГ, синдром депрессии. Выявлено, что ДЛП увеличивает риск развития синдрома тревоги в 5,2 раза, АГ – в 6,3 раза, депрессия – в 14,2 раза.

Таблица 3

Факторы, независимо ассоциированные с депрессией (метод множественной логистической регрессии), (n=217)

Фактор	ОШ Exp (В)	95%ДИ	p
Средний балл успеваемости $\geq 4,0$	0,212	0,06 – 0,751	0,016
Синдром тревоги (HADS ≥ 8)	18,521	5,741 – 59,744	0,0001

По результатам множественной логистической регрессии установлено, что факторами, независимо ассоциированными с депрессией, являются: средний балл успеваемости $\geq 4,0$, наличие синдрома тревоги. Вероятность наличия депрессии увеличивает наличие тревоги – в 14,5 раз. В свою очередь протективным эффектом обладает высокий средний балл успеваемости ($\geq 4,0$), уменьшающий риск развития депрессии в 4,7 раза.

По результатам корреляционного анализа установлена прямая корреляционная связь между ОТ и ИМТ, САД и ДАД, количеством чистого этанола, потребляемого в сутки. Также выявлена прямая корреляционная связь между индексом пачка/лет и количеством чистого этанола, употребляемым в сутки, и обратная корреляционная связь между индексом пачка/лет и лептином сыворотки крови (рис. 4).

Далее была проведена оценка основных параметров факторов сердечно-сосудистого риска в группах «обучения» (n = 42) и «сравнения» (n = 42) исходно и через 6 месяцев (табл. 4). Достоверных различий между профилями факторов риска СЗЗ на исходном уровне нет.

Установлено, что обучение респондентов в «школе здоровья» сопровождалось достоверным снижением количества выкуриваемых в сутки сигарет, количества чистого этанола, упо-

Таблица 4

Динамика основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в группе «обучения» и «сравнения»

Факторы риска	Группа обучения (N = 42)		Группа сравнения (N = 42)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
Сигарет/сутки, шт. Ме (25-75%)	10,0 (7,0 – 15,0)	5,0 (2,7 – 9,2)*	10,0 (10,0 – 20,0)	10,0 (10,0 – 20,0)
Чистый этанол/сутки, мл Ме (25-75%)	6,7 (2,3 – 9,5)	3,6 (2,1 – 7,1)*	7,1 (1,4 – 10,7)	8,6 (3,1 – 10,7)
Систолическое АД, мм рт. ст. (Ме (25-75%))	120,0 (110,0 – 120,0)	110,0 (110,0 – 120,0)	120,0 (110,0 – 125,0)	120,0 (110,0 – 126,2)
Диастолическое АД, мм рт. ст. (Ме (25-75%))	80,0 (70,0 – 80,0)	80,0 (70,0 – 80,0)	80,0 (70,0 – 80,0)	80,0 (70,0 – 80,0)
ИМТ, кг/м ² (Ме (25-75%))	25,7 \pm 3,8	24,8 \pm 3,2*	25,5 \pm 3,8	25,7 \pm 3,8
ОТ, см (Ме (25-75%))	85,3 \pm 10,3	82,6 \pm 9,2*	85,3 \pm 13,9	85,1 \pm 13,3
Глюкоза, ммоль/л (M \pm σ)	4,6 \pm 0,6	4,5 \pm 0,5	4,9 \pm 0,6	4,8 \pm 0,6
ОХС, ммоль/л (M \pm σ)	4,3 \pm 1,1	4,0 \pm 0,7	4,3 \pm 0,9	4,4 \pm 0,9
ТГ, ммоль/л (Ме (25-75%))	0,9 (0,7 – 1,3)	0,9 (0,7 – 1,2)	0,9 (0,6 – 1,1)	0,9 (0,7 – 1,2)
ХС ЛПВП, ммоль/л (M \pm σ)	1,4 \pm 0,2	1,3 \pm 0,2	1,4 \pm 0,2	1,4 \pm 0,2
ХС ЛПНП, ммоль/л (M \pm σ)	2,4 \pm 1,0	2,2 \pm 0,7	2,5 \pm 0,9	2,5 \pm 0,9
Синдром тревоги, баллы (Ме (25-75%))	4,0 (2,0 – 7,25)	3,0 (2,0 – 5,0)*	6,0 (4,0 – 9,0)	6,0 (4,0 – 8,0)
Синдром депрессии, баллы (Ме (25-75%))	2,5 (1,0 – 5,0)	2,0 (1,0 – 3,0)*	3,5 (1,0 – 5,25)	4,0 (3,0 – 6,0)

Примечание: Ме (25-75%) – медиана и интерквартильный размах; M \pm σ – среднее и среднеквадратичное отклонение; * – значимость различий между показателями в группе обучения исходно и через 6 месяцев по t-критерию и тесту Уилкоксона; различия достоверны при p<0,05.

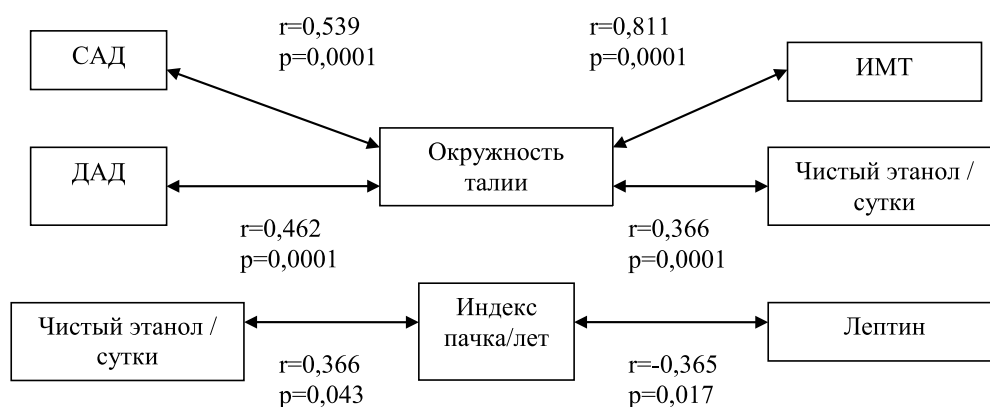


Рисунок 4. Корреляционные связи между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди шестикурсников ЮУГМУ.

требляемого в сутки, уменьшением ИМТ и ОТ, а также уровня тревоги и депрессии (по шкале HADS). Следует отметить, что уровни таких ФР, как систолическое и диастолическое АД, параметры липидограммы в обследованной популяции были в пределах нормы, соответственно положительным результатом можно считать сохранение указанных параметров в пределах референсных значений.

Согласно результатам нашего исследования, выявлена значимая положительная динамика основных факторов кардиоваскулярного риска через 6 месяцев после обучения студентов в «школе здоровья» в сравнении с исходным уровнем, что сопоставимо с данными литературы об эффективности применения образовательных технологий как метода контроля над факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [35,36].

Заключение

По результатам проведенного нами исследования в популяции студентов выпускного курса медицинского университета установлена высокая распространенность таких факторов кардиоваскулярного риска, как курение, употребление алкоголя, нерациональное питание, низкая физическая активность, абдоминальное ожирение, дислипидемия, гиперлептинемия.

Среди женщин в сравнении с мужчинами достоверно выше частота встречаемости дефицита массы тела, низкой физической активности, тревоги, и ниже — активного курения, избыточного употребления алкоголя, нерационального питания, предождения, ожирения I степени, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии.

Риск гиперлептинемии увеличивается при наличии отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, абдоминального ожирения, избыточной массы тела, дефицита конечных метаболитов оксида азота, гиперурикемии, и уменьшается при нормальном ИМТ и среднем балле успеваемости $\geq 4,5$.

Среди студентов выпускного курса медицинского университета распространенность тревоги составила 26,3%, депрессии — 13,1%. В женской популяции достоверно выше распространенность тревоги, в мужской — депрессии клинического уровня. Риск развития тревоги увеличивается при наличии дислипидемии и артериальной гипертензии. Риск депрессивной симптоматики снижается при среднем балле успеваемости $\geq 4,0$.

Обучение студентов 6 курса ЮУГМУ, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, в «школе здоровья», приводит к уменьшению у них индекса массы тела, окружности талии, количества выкуриваемых в сутки сигарет, количества алкоголя, употребляемого в сутки, а также уровня тревоги и депрессии.

Литература

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
2. *Cardiovascular diseases* [Интернет]: Fact sheet N°317. World Health Organization, March 2013. Доступно: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/
3. Раевский РТ, Канишевский СМ. *Здоровье, здоровый и оздоровительный образ жизни студентов*. Одесса: Наука и техника; 2008. 556 с.
4. Sarpong DF, Curry IY, Williams M. Assessment of Knowledge of Critical Cardiovascular Risk Indicators among College Students: Does Stage of Education Matter? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(3):E250. DOI: 10.3390/ijerph14030250.
5. Hung CC, Chang HY, Chiang YC, Wu WC, Yen LL. Factors Associated With Levels of Risky Drinking in Adolescent Alcohol Users in Taiwan: A Secondary Data Analysis. *The Journal of Nursing Research*. 2017;25(2):163–72. DOI: 10.1097/JNR.0000000000000151.
6. Муромцева ГА, Концева АВ, Константинов ВВ, Артамонова ГВ, Гагаинова ТМ, Дупляков ДВ, Ефанов АО, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Конради АО, Либис РА, Минаков ЭВ., Недогода СВ, Ощепкова ЕВ, Романчук СВ, Ротарь ОП, Трубочева ИА, Деев АД, Шальнова СА, Чазов ЕИ, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11.
7. Гаврилова ЕС, Яшина ЛМ, Яшин ДА. Распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и их взаимосвязь с тревожно-депрессивной симптоматикой среди студенческой молодежи. *Врач-аспирант*. 2014;4.1(65):145–51.
8. Яшин ДА, Калев ОФ, Калева НГ, Яшина ЛМ. Рост эпидемии активного и пассивного курения взрослыми и детьми. *Медицинская наука и образование Урала*. 2011;12(4):175–9.
9. Гаврилова ЕС, Яшина ЛМ, Яшин ДА, Сумеркина ВА. Распространенность биологических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и тревожно-депрессивной симптоматики во взаимосвязи с уровнем лептина сыворотки крови среди студенческой молодежи. *Фундаментальные исследования*. 2015;1(3):478–82.
10. Яшин ДА, Калев ОФ, Калева НГ, Яшина ЛМ. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди работников промышленного предприятия по данным многолетних исследований. *Казанский медицинский журнал*. 2012;93(3):529–32.
11. Яшин ДА, Калев ОФ, Калева НГ, Яшина ЛМ. Распространенность артериальной гипертензии в организованных популяциях взрослых и детей по материалам многолетних исследований. *Медицинская наука и образование Урала*. 2011;(3):21–6.

12. Qobadi M, Payton M. Racial Disparities in Obesity Prevalence in Mississippi: Role of Socio-Demographic Characteristics and Physical Activity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(3):E258. DOI: 10.3390/ijerph14030258.

13. Чубенко ЕА, Беляева ОД, Беркович ОА, Баранова ЕИ. Значение лептина в формировании метаболического синдрома. *Проблемы женского здоровья*. 2010;5(1):45–60.

14. Bray GA. Overweight and obesity: the pathogenesis of cardiometabolic risk. *Clinical Cornerstone*. 2009;9(4):30–40.

15. Чулков ВЛС, Сумеркина ВА, Чулков ВС. Маркеры дисфункции эндотелия и содержание адипокинов у молодых женщин с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением. *Уральский медицинский журнал*. 2015;6(129):118–21.

16. Сумеркина ВА, Чулков ВС, Чулков ВС, Ожигина ЕВ. Состояние системы гемостаза и цитокиновый профиль у пациентов с метаболическим синдромом. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(5):728–34. DOI: 10.17750/KMJ2015-728.

17. Чулков ВЛС, Сумеркина ВА, Абрамовских ОС, Чулков ВС. Частота неалкогольной жировой болезни печени у молодых пациентов с абдоминальным ожирением на фоне артериальной гипертензии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;111(11):42–5.

18. Martínez-Torres J, Correa-Bautista JE, González-Ruiz K, Vivas A, Triana-Reina HR, Prieto-Benavidez DH, Carrillo HA, Ramos-Sepúlveda JA, Villa-González E, García-Hermoso A, Ramírez-Vélez R. Cross-Sectional Study of the Prevalence of Metabolic Syndrome and Associated Factors in Colombian Collegiate Students: The FUPRECOL-Adults Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(3):E233. DOI: 10.3390/ijerph14030233.

19. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sittithi-amorn C, Sato H, Yusuf S. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953–62.

20. Шальнова СА, Евстифеева СЕ, Деев АД, Артамонова ГВ, Гагаинова ТМ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Конради АО, Либис РА, Минакова АВ, Негода СВ, Ощепкова ЕВ, Романчук СА, Ротарь ОП, Трубачева ИА, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив*. 2014;(12):52–9.

21. Гаврилова ЕС, Яшина ЛМ, Яшин ДА. Распространенность тревоги и депрессии среди студенческой молодежи и ее ассоциации с основными факторами риска хронических неинфекционных заболеваний [Интернет]. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(5). Доступно: <http://www.science-education.ru/128-22163>.

22. Mucci N, Giorgi G, De Pasquale Ceratti S, Fizz-P rez J, Mucci F, Arcangeli G. Anxiety, Stress-Related Factors, and Blood Pressure in Young Adults. *Frontiers in Psychology*. 2016;(7):1682. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.01682.

23. *Общациональная интегрированная программа профилактики неинфекционных заболеваний (CINDI): протокол и практическое руководство*. ВОЗ. Копенгаген, 1996. 124 с.

24. *Follow-up measures in the context of the Political Declaration of the high-level Meeting of the General Assembly on NCD prevention and control* [Интернет]. Resolution of the 66th session of the world health Assembly, may 27, 2013. App. WHA66.10, Geneva: World Health Organization, 2013. Доступно: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-ru.pdf?ua=1

25. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization; 2000. 252 p.

26. Диагностика и лечение метаболического синдрома. В кн.: *Национальные клинические рекомендации*. Раздел V. 3-е изд. М.: Силиция-Полиграф; 2010:277–316.

27. Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ, Рогоза АН, Данилов НМ, Чихладзе НМ, Жернакова ЮВ. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии*: клинические рекомендации. М.; 2013. 64 с.

28. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67:361–70.

29. *Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации*. В пересмотр. М.; 2012. 50 с.

30. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения: Приказ Минздрава России № 36н от 3 февраля 2015 г. М.; 2015. 21 с.

31. Емченко НЛ, Цыганенко ОИ, Ковалевская ТВ. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1994;(6):19–20.

32. Гамбарян МГ, Калинина АМ. *Оказание медицинской помощи по профилактике и отказу от курения*: метод, рекомендации. М.; 2012. 42 с.

33. Еганян РА, Измайлова ОВ, Карамнова НС, Калинина АМ. *Оказание медицинской помощи по снижению избыточной массы тела: методические рекомендации*. М.; 2012. 52 с.

34. Бойцов СА, ред. *Оказание медицинской помощи взрослому населению по оптимизации физической активности: метод, рекомендации*. М.; 2012. 33 с.

35. Дехарь ВВ, Осипов АГ, Сопотова ИВ, Денисова ДВ, Осипова ИВ. Влияние углубленного профилактического консультирования на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у студенческой молодежи города Барнаула. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014;(3):42.

36. Пырикова НВ, Осипова ИВ, Зальцман АГ, Антропова ОН, Курбатова ИИ. Школа здоровья и индивидуальное профилактическое консультирование как способ сохранения профессионального долголетия работников. *Артериальная гипертензия: от теории к практике*. М., 2015:90–1.

References

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.

2. *Cardiovascular diseases* [Internet]: Fact sheet N°317. World Health Organization, March 2013. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

3. Rayevsky RT, Kanishevsky SM. *Health, wellness and healthy lifestyle of students*. Odessa: Science and technology; 2008. 556 p. (In Russian)

4. Sarpong DF, Curry IY, Williams M. Assessment of Knowledge of Critical Cardiovascular Risk Indicators among College Students: Does Stage of Education Matter? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(3):E250. DOI: 10.3390/ijerph14030250.

5. Hung CC, Chang HY, Chiang YC, Wu WC, Yen LL. Factors Associated With Levels of Risky Drinking in Adolescent Alcohol Users in Taiwan: A Secondary Data Analysis. *The Journal of Nursing Research*. 2017;25(2):163–72. DOI: 10.1097/JNR.000000000000151.

6. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AYU, Zhernakova Yu V, Il'in VA, Konradi AO, Libis RA, Minakov EV, Nedogoda SV, Oshchepkova EV, Romanchuk SV, Rotar' OP, Trubacheva IA, Deev AD, Shal'nova SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, Boytsov SA. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. (In Russian)

7. GavriloVA ES, Yashina LM, Yashin DA. Prevalence of risk factors of chronic noninfectious diseases and their interconnection with anxiety-depressive symptoms among students. *Vrach-aspirant*. 2014;4.1(65):145–51. (In Russian)

8. Yashin DA, Kaleva NG, Kalev OF, Yashina LM. Increase of the epidemic of active and passive smoking by adults and children. *Medical Science and Education in the Urals*. 2011;12(4):175–9. (In Russian)
9. Gavrilova ES, Yashina LM, Yashin DA., Sumerkina VA Prevalence of biological risk factors of chronic noninfectious diseases and anxiety-depressive symptoms in their interconnection with level of blood serum leptin among students. *Fundamental Research*. 2015;1(3):478–82. (In Russian)
10. Yashin DA, Kaleva NG, Kalev OF, Yashina LM. The prevalence of overweight and obesity among workers in an industrial enterprise according to the data of long-term research. *Kazanskii Medical Journal*. 2012;93(3):529–32. (In Russian)
11. Yashin DA, Kaleva NG, Kalev OF, Yashina LM. Prevalence of arterial hypertension in the organized populations of adults and children according to the data of long-term research. *Medical Science and Education in the Urals*. 2011;(3):21-6. (In Russian)
12. Qobadi M, Payton M. Racial Disparities in Obesity Prevalence in Mississippi: Role of Socio-Demographic Characteristics and Physical Activity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(3):E258. DOI: 10.3390/ijerph14030258.
13. Chubenko EA, Belyaeva OD, Berkovitch OA, Baranova EI. Meaning of leptine in forming of metabolic syndrome. Women's health issues. 2010;5(1):45–60. (In Russian)
14. Bray GA. Overweight and obesity: the pathogenesis of cardiometabolic risk. *Clinical Cornerstone*. 2009;9(4):30–40.
15. Chulkov VIS, Sumerkina VA, Chulkov VS. Markers of endothelial dysfunction and adipokines in young women with hypertension and abdominal obesity. *Ural Medical Journal*. 2015;6(129):118–21. (In Russian)
16. Sumerkina VA, Chulkov VIS, Chulkov VS, Ozhigina EV. Hemostatic system state and cytokine profile in patients with metabolic syndrome. *Kazanskii Medical Journal*. 2015;96(5):728–34. DOI: 10.17750/KMJ2015-728. (In Russian)
17. Chulkov VIS, Sumerkina VA, Abramovskikh OS, Chulkov VS. Frequency of nonalcoholic fatty liver disease in young patients with abdominal obesity on a background of an arterial hypertension. *Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология*. 2014;111(11):42–5. (In Russian)
18. Martínez-Torres J, Correa-Bautista JE, González-Ruiz K, Vivas A, Triana-Reina HR, Prieto-Benavidez DH, Carrillo HA, Ramos-Sepúlveda JA, Villa-González E, Garcia-Hermoso A, Ramírez-Vélez R. Cross-Sectional Study of the Prevalence of Metabolic Syndrome and Associated Factors in Colombian Collegiate Students: The FUPRECOL-Adults Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(3):E233. DOI: 10.3390/ijerph14030233
19. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sittih-amorn C, Sato H, Yusuf S. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438):953–62.
20. Shal'nova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AYu, Zhernakova YuV, Konradi AO, Libis RA, Minakova AV, Nedogoda SV, Oshchepkova EV, Romanchuk SA, Rotar' OP, Trubacheva IA, Shliakhto EV, Boitsov SA. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). *Therapeutic Archive*. 2014;(12):52–9. (In Russian)
21. Gavrilova ES, Yashina LM, Yashin DA. Prevalence of anxiety and depression among students and its interconnection with risk factors of chronic noninfectious diseases [Internet]. *Science-education*. 2015;(5). Available from: <http://www.science-education.ru/128-22163>. (In Russian)
22. Mucci N, Giorgi G, De Pasquale Ceratti S, Fiz-Pérez J, Mucci F, Arcangeli G. Anxiety, Stress-Related Factors, and Blood Pressure in Young Adults. *Frontiers in Psychology*. 2016;(7):1682. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.01682.
23. Nationwide integrated programme for the prevention of noninfectious diseases (CINDI): a protocol and practical guide. WHO. Copenhagen, 1996. 124 p. (In Russian)
24. *Follow-up measures in the context of the Political Declaration of the high-level Meeting of the General Assembly on NCD prevention and control* [Internet]. Resolution of the 66th session of the world health Assembly, may 27, 2013. App. WHA66.10, Geneva: World Health Organization, 2013. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-ru.pdf?ua=1.
25. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization; 2000. 252 p.
26. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. In. *National clinical guidelines*. Section V. 3-ed. Moscow: Silicea-Polygraf; 2010:277–316. (In Russian)
27. Chazova IE, Oshchepkova EV, Rogoza AN, Danilov NM, Chikhladze NM, Zhernakova YuV. *Diagnosis and treatment of hypertension*: clinical guidelines. M.; 2013. 64 p. (In Russian)
28. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67:361–70.
29. *Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders to prevent and treat of atherosclerosis*: Russian recommendations. V revision. M.; 2012. 50 p. (In Russian)
30. *About approval of the procedure of carrying out of prophylactic medical examination of certain groups of adult population*: Order of Ministry of Health of Russia №36an from February 3, 2015. M.; 2015. 21 p. (In Russian)
31. Emchenko NL, Tsyganenko OI, Kovalevskaya TV. Universal method for the determination of nitrate in biological environment of the organism. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 1994;6:19–20. (In Russian)
32. Ghambaryan MG, Kalinina AM. *Medical aid for the prevention and cessation of smoking*: methodological recommendations. M.; 2012. 42 p.
33. Eganyan RA, Izmailova OV, Karamnova NA, Kalinina AM. *The provision of medical aid to reduce excess body mass: methodological recommendations*. M.; 2012. 52 p. (In Russian)
34. Boytsov SA, ed. *Medical aid to adult population on optimization of physical activity: methodical recommendations*. M.; 2012. 33 p. (In Russian)
35. Dekhar' VV, Osipov AG, Sopotova IV, Denisova DV, Osipova IV. The impact of immersed preventive counseling on risk factors of cardiovascular diseases in students of Barnaul city. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2014;(3):42. (In Russian)
36. Pyrikova NV, Osipova IV, Zaltsman AG, Antropova ON, Kurbatova AI. Health School and individual preventive counseling as a way to preserve the professional longevity of employees. *Arterial Hypertension: from Theory to Practice*. Moscow, 2015:90–1. (In Russian)

Сведения об авторах

Гаврилова Елена Сергеевна, Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России; адрес: Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; тел.: +7(968)1124711; e-mail: helengavrilova@mail.ru

Яшина Людмила Михайловна, Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России; адрес: Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; тел.: +7(912)7706118; e-mail: dmnyashina@yandex.ru

Authors

Gavrilova Elena Sergeevna, South Ural State Medical University; Address: 64, Voroyskogo Str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092; Phone: +7(968)1124711; e-mail: helengavrilova@mail.ru

Yashina Lydmila Michailovna, South Ural State Medical University; Address: 64, Voroyskogo Str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092; Phone: +7(912)7706118; e-mail: dmnyashina@yandex.ru

Поступила 06.03.2017 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

© АНКУДИНОВ А.С., КАЛЯГИН А.Н., ОМАНА С.С.

УДК: 616.12-008.46-06.616 348-008.8-07

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-56-60

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ВЫСОКОКОМПЛАЕНТНЫХ ПАЦИЕНТОВ

А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин, С.С. Омана

Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск 664003, Российская Федерация

Цель исследования. Выявить клинические параметры, влияющие на оценку прогноза хронической сердечной недостаточности (ХСН) у высококомплаентных больных в зависимости от ее этиологии.

Материал и методы. В исследование включено 260 высококомплаентных пациентов страдающих сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA. Все пациенты, включенные в исследование дали письменное соглашение на исследование. Приверженность пациентов к принимаемой терапии оценивалась с помощью теста Мориски-Грина. Диагноз сердечной недостаточности выставлен на основании оценки уровня мозгового натрийуретического пептида и оценки морфологических изменений миокарда с помощью эхокардиографии, включая оценку параметров трансмитрального потока. Детально проанализирована этиология сердечной недостаточности: у 160 пациентов сердечная недостаточность развилась на фоне ишемической болезни сердца, подтвержденной с помощью коронароангиографии. 100 пациентов страдали ХСН на фоне других причин: гипертоническая болезнь (ГБ), приобретенные пороки сердца, легочное сердце, идиопатическая кардиомиопатия, химиотерапия. Проведен сравнительный анализ клинических данных, а также регрессионный анализ влияния изучаемых параметров на прогноз сердечной недостаточности в течение двухлетнего наблюдения.

Результаты. В ходе исследования были выявлены существенные различия частоты случаев стабильного течения сердечной недостаточности в изучаемых группах и случаев летального исхода. Были отмечены существенные различия причин повторных госпитализаций в исследуемых группах. Получены значимые целевые уровни показателей липидограммы, почечной функции и концентрации тропонина Т, достижение которых положительно влияет на исход сердечной недостаточности.

Заключение. Назначение длительной интенсивной липидоснижающей терапии, возможно, может положительно повлиять на исход сердечной недостаточности при отсутствии коронарной патологии сердца. Выявлено, что наличие сохранной почечной функции также положительно влияет на исход сердечной недостаточности вне зависимости от ее этиологии. Однако данные гипотезы должна быть проверена более длительным сроком наблюдения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь, факторы прогноза, приверженность к лечению, модель.

Для цитирования: Анкудинов АС, Калягин АН, Омана СС. Факторы прогноза хронической сердечной недостаточности у высококомплаентных пациентов. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(2):56-60. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-56-60

FACTORS OF PREDICTION OF CHRONIC HEART FAILURE IN HIGHLY-COMPLIANCE PATIENTS

A.S. Ankudinov, A.N. Kalyagin, S.S. Omana

Irkutsk State Medical University, Irkutsk 664003, Russian Federation

The aim of the research. To identify the clinical parameters that influence to the evaluation of the prognosis of chronic heart failure (CHF) in highly-compliance patients, depending on its etiology.

Material and methods. The study included 260 highly-compliance patients suffering from heart failure III-IV functional class according to NYHA. All patients included in the study gave a written agreement for the study. The adherence of patients to the therapy was assessed using the Moriski-Green test. The diagnosis of heart failure is based on an assessment of the level of the brain natriuretic peptide and evaluation of the morphological changes in the myocardium by echocardiography, including an evaluation of the transmittal flow parameters. The diagnosis of heart failure is based on an assessment of the level of the brain natriuretic peptide and evaluation of the morphological changes in the myocardium by echocardiography, including an evaluation of the transmittal flow parameters. The etiology of heart failure was analyzed in details: in 160 patients heart failure developed against coronary heart disease, confirmed by coronary angiography. 100 patients suffered CHF on the background of other causes: hypertensive disease (HD), acquired heart disease, pulmonary heart, idiopathic cardiomyopathy, chemotherapy. A comparative analysis of clinical data as well as a regression analysis of the studied parameters influence to the prognosis of heart failure during a two-year control.

Results. The study revealed significant differences of the frequency of stable heart failure in the study groups and deaths. Notable differences in the reasons for repeated hospitalizations in the study groups were marked. Significant target levels of lipidogram indices, renal function and troponin T concentration were obtained, the achievement of which positively affects to the outcome of heart failure.

Conclusion. The appointment of prolonged intensive lipid-lowering therapy may possibly have a positive effect on the outcome of heart failure in the absence of coronary heart disease. It was found that the presence of a preserved renal function also positively affects to the outcome of heart failure, regardless of its etiology. However, these hypotheses should be checked by a longer observation period.

Key words: chronic heart failure, ischemic disease, prognostic factors, adherence to treatment, model.

Citation: Ankudinov AS, Kalyagin AN, Omana SS. Factors of prediction of chronic heart failure in highly-compliance patients. Siberian Medical Review. 2017;(2):56-60. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-56-60

Введение

Среди заболеваний, оказывающих влияние на стойкую нетрудоспособность, ухудшение качества жизни и несущими значимый экономический урон на систему здравоохранения сердечная недостаточность является одним из лидирующих заболеваний [1, 2]. Несмотря на повсеместное развитие диагностики и лечения сердечно-сосудистых патологий, частота данной нозологии продолжает неуклонно расти [3, 4]. Основными причинами сердечной недостаточности неизменно остаются ишемия миокарда и повышенное артериальное давление [5]. Точная оценка распространенности данной патологии затруднена ввиду этнических особенностей, различий приверженности к терапии и других факторов [6, 7]. Однако увеличение числа таких пациентов во всем мире происходит повсеместно. В первую очередь это связано с увеличением в популяции лиц, имеющих артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), ожирение, сахарный диабет, а также других социально значимых причин, таких как курение, алкоголизм [8, 9]. Одной из актуальных задач в современном понимании сердечной недостаточности является выявление факторов прогноза заболевания [10, 11]. Известным фактом является значимость почечной функции на процессы ремодуляции миокарда у больных с сердечной недостаточностью. Данная патология также имеет огромное самостоятельное значения, но ее роль в сочетании с сердечной недостаточностью значимо возрастает [12, 13]. Среди факторов, влияющих на прогноз данного заболевания, также стоит выделить натрийуретические пептиды, играющих значение, как в диагностике заболевания, так и в оценке динамики терапии [14]. Широко обсуждаемым вопросом является значение липидснижающей терапии в моделировании прогноза сердечной недостаточности. По мнению авторов статины не имеют самостоятельного значения в улучшении прогноза сердечной недостаточности. Однако необходимо учитывать этиологию. Закономерно полагать, что при наличии ишемии миокарда, которая как правило возникает на фоне атеросклеротических процессов коронарных сосудов статины могут влиять на прогноз основного заболевания и опосредованно оказывать воздействие на модификацию прогноза сердечной недостаточности [15]. Важной нерешенной проблемой современной кардиологии является низкая приверженность пациентов к лечению, что в последующем ведет к увеличению обострений, и частоты регоспитализаций [16, 17]. Однако необходимо помнить, что и при условии соблюдения всех рекомендаций врача, риск ухудшения течения заболевания остается достаточно высоким [18].

Цель данного исследования: определение факторов прогноза сердечной недостаточности у высококомплаентных пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от её этиологии.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 260 пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. Выделено 2 группы: 160 пациентов, страдающих сердечной недостаточностью в результате ИБС, и группа контроля – 100 пациентов с сердечной недостаточностью в результате других причин. Подробная детализация этиологии представлена в таблице 1.

В первой группе участвовало 120 (75±6,8%) мужчин и 40 женщин (25±3,9%). В группе контроля 70 мужчин (70%) и 30 женщин (30%). Средний возраст мужчин в первой группе составил 66 (57; 72) лет, в группе контроля 60 (50; 69). Средний возраст женщин 73 (67; 75) и 62 (51; 67) года соответственно.

Таблица 1

Структура причин сердечной недостаточности в группе контроля

Заболевание	n	%
Клапанные пороки сердца		
Ревматический стеноз митрального клапана	11	85,7
Дегенеративный порок аортального клапана	2	9,5
Пролапс митрального клапана	1	4,8
Артериальная гипертензия	(n=13)	
Идиопатические заболевания миокарда	(n=74)	

Диагноз сердечной недостаточности был подтвержден либо исключен на основании Национальных рекомендаций по диагностике и лечению сердечной недостаточности (четвертый пересмотр), а также рекомендаций Европейского кардиологического общества. Ключевыми методами определения наличия сердечной недостаточности являлись повышенные уровни мозгового натрийуретического пептида и наличие морфологических изменений по данным эхокардиографии, включая оценку параметров скорости трансмитрального потока. Поражение коронарных сосудов было выявлено с помощью коронароангиографии на аппарате Siemens Artiz Zee. Для выполнения поставленной цели была проведена оценка спектра основных лабораторных показателей и оценка их сопряжения с прогнозом для пациентов. Длительность наблюдения за пациентами составила 2 года.

Предварительно при включении в исследование с пациентами проводилось индивидуальное консультирование согласно этическим принципам, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г.

Анализ полученного материала выполнялся на достаточном объеме наблюдений. Обработка проводилась с использованием программы STATISTICA 8.0; в работе представлены статистически значимые результаты. Оценка характера распределения данных производилась с помощью теста Колмогорова – Смирнова.

Количественные данные, имеющие нормальное (Гауссово) распределение, были представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Данные, имеющие признаки, отличающиеся от нормального представлены в виде медиан (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ) (25-й и 75-й процентиля). Статистическая значимость различий средних оценена с помощью критерия Манна – Уитни.

Качественные данные представлены в абсолютных значениях, процентных долях и их стандартных ошибок. Статистическая значимость различий качественных данных оценивалась с помощью Z-критерия.

Для оценки зависимости значения количественного признака от значений двух и более количественных или качественных признаков (факторов) одновременно использовался логистический регрессионный анализ [19].

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнении основных лабораторных показателей отражающих, либо влияющих на течение сердечной недостаточности были выявлены различия в уровнях липопротеидов очень низкой плотности (ХС – ЛПНП); Me (ИИ): 19,3 (9; 50) мг/дл и 18,6 (7; 96) мг/дл, ($p = 0,02$), триглицеридов

(ТГ); Ме (ИИ): 103,7 (43; 248) и 93,9 (35; 73) мг/дл, (p=0,01) соответственно. Также существенная разница отмечалась в уровнях сывороточного креатинина; Ме (ИИ): 148 (32; 390) мкмоль/л против 134,9 (40; 420) мкмоль/л (p=0,01), а также в уровнях тропонина Т; Ме (ИИ): 49 (8; 240) и 29,2 (7; 140) соответственно (p<0,001).

В результате проспективного мониторинга в течение двухлетнего периода было выявлено существенное различие в частоте случаев стабильного течения сердечной недостаточности, т.е. не потребовавшей госпитализации и случаев летального исхода между исследуемыми группами. Подробные данные приведены в таблице 2.

Таблица 2

Оценка летальности и регоспитализации в течение двух лет

Показатель	ХСН и ИБС (n=160)		ХСН без ИБС (n=100)		P
	n	%	N	%	
Стабильное течение	50	31,2±2,4	49	49±4,9	0,005
Повторно поступили	40	25±1,9	21	21±2,1	0,5
Умершие	70	43,7±3,4	30	30±3	0,04

Примечание: оценка статистических различий проведена с помощью z – критерия.

Несмотря на то что, частота регоспитализаций не имела значимых различий в исследуемых группах, при анализе ее причин были получены существенные различия (табл. 3).

Таблица 3

Оценка причин повторной госпитализации за два года

Причины	ХСН и ИБС (n=40)		ХСН без ИБС (n=21)		P
	n	%	n	%	
Пневмония	6	15±2,3	5	23,8±5,1	0,09
Электролитный дисбаланс	6	15±2,3	4	19,04±4,1	0,09
Аритмия	5	12,5±6,3	3	14,2±3,09	0,16
Отек легких	10	25±3,9	3	14,2±3,09	0,05
Дестабилизация почечной недостаточности	13	32,5±5,1	3	14,2±3,09	0,02
Инсульт	3	7,5±1,1	2	9,5±2,07	0,1
Дигиталисная интоксикация	1	2,5±0,3	1	4,7±1,02	0,04

Примечание: оценка статистических различий проведена с помощью z – критерия.

Для определения значимости клинических критериев для определения прогноза в исследуемых группах был проведен регрессионный анализ. В результате было выявлено, что контроль уровня ОХ, креатинина, тропонина Т и ХС – ЛПНП в определенных диапазонах имели прогностическое значение в отношении дестабилизации течения сердечной недостаточности на фоне ишемии миокарда (табл. 4).

При построении подобной модели в группе пациентов, страдающих сердечной недостаточностью на фоне других причин значимые результаты были получены лишь в отношении креатинина и ХС – ЛПНП во влиянии на прогноз заболевания. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 4

Значимость клинических параметров в оценке прогноза сердечной недостаточности на фоне ишемии миокарда

R= 0,42; R ² =0,2; p*=0,0015				
Параметр	M±SD	β	SE β	p
ОХ, мг/дл	31,7±3,8	- 0,25 (- 0,01; - 0,5)	0,01	0,03
ХС – ЛПНП, мг/дл	55±12,03	0,17 (0,08; 0,4)	0,01	0,01
Тропонин Т, пг/мл	49,8±12,1	0,14 (0,06; 0,31)	0,009	0,03
Креатинин, мкмоль/л	99,2±10,8	0,19 (0,09; 0,48)	0,001	0,04

Примечание: R – коэффициент корреляции; R² – коэффициент детерминации; p* – значение p для модели в целом; β – коэффициент уравнения регрессии; SE β – стандартная ошибка β.

Таблица 5

Значимость клинических параметров в оценке прогноза сердечной недостаточности на фоне других причин

R= 0,35; R ² =0,12; p*=0,012				
Параметр	M±SD	β	SE β	p
Креатинин, мкмоль/л	78,4±6,1	- 0,17 (- 0,09; 0,5)	0,009	0,007
ХС – ЛПНП, мг/дл	132±11,6	0,23 (0,1; 0,6)	0,09	0,01

Примечание: R – коэффициент корреляции; R² – коэффициент детерминации; p* – значение p для модели в целом; β – коэффициент уравнения регрессии; SE β – стандартная ошибка β.

Заключение

Таким образом стоит подчеркнуть, что выявление факторов влияющих на прогноз сердечной недостаточности является значимой проблемой современной кардиологии. Эта проблема также касается и пациентов, неуклонно соблюдающих рекомендации своего лечащего врача [20,21].

В проведенном исследовании четко прослеживается связь между достижением целевых значений определенных клинических показателей и исходом сердечной недостаточности. Стоит заметить, что значимость ОХ, тропонина Т, ХС – ЛПНП и креатинина не являются новыми данными в отношении прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью на фоне ишемии миокарда. По нашему мнению, полученные данные можно отнести к категории «ожидаемых результатов». Однако результат влияния ХС – ЛПНП на исход сердечной недостаточности без ишемии миокарда вызывают интерес в отношении разработки мер профилактики дестабилизации сердечной недостаточности. Возможно, данной группе пациентов необходимо назначение длительной и интенсивной липидснижающей терапии. На протяжении длительного времени отсутствовало четкое понимание роли статинов в лечении и профилактике дестабилизации сердечной недостаточности, особенно при отсутствии коронарной патологии [22, 23]. Также необходимо помнить, что снижение уровня ОХ и ХС – ЛПНП не является единственным методом лечения дислипидемии [24, 25]. Следовательно, данное направление требует дальнейшего пристального изучения, а также увеличение длительности проспективного наблюдения за данной группой пациентов.

Литература

- Беленков ЮН, Фомин ИВ, Мареев ВЮ. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН (часть 2). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7(3):3–7.
- Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933–44. DOI:10.1161/cir.0b013e31820a55f5.
- Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *European Journal of Echocardiography*. 2011;12(11):857–64. DOI:10.1093/ejehoccard/jer157.
- Liao JK. Statin therapy for cardiac hypertrophy and heart failure. *Journal of Investigative Medicine*. 2004;52(4):248–53. DOI: 10.2310/6650.2004.04015.
- Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал сердечная недостаточность*. 2013;14(7):379–472.
- Beller GA. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2011;4(4):416–24. DOI:10.1007/s12265-011-9290-2.
- Khand A, Gemmel I, Clark AL. Is the prognosis of heart failure improving. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(7):2284–6. DOI:10.1016/s0735-1097(00)00995-5.
- Калягин АН. Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Определение и эпидемиология (сообщение 1). *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2006;61(3):93–7.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–52. DOI:10.1016/s0140-6736(04)17018-9.
- Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933–44. DOI:10.1161/cir.0b013e31820a55f5.
- Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(5):518–27. DOI:10.1093/eurjhf/hfr021.
- Wouters OJ, O'Donoghue DJ, Ritchie J. Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. *Nature Reviews. Nephrology*. 2015;11(8):491–502. DOI:10.1038/nrneph.2015.85.
- Zile MR. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I; diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105(11):1387–93. DOI:10.1161/hc1102.105289.
- Porapakham P, Zimmel H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Internal Medicine*. 2010;170(6):507–14. DOI:10.1001/archinternmed.2010.35.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI – HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (part I). *Lancet*. 2008;372(9645):1231–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)61240-4.
- Beller GA. Stress myocardial perfusion imaging for assessing prognosis: an update. *JACC. Cardiovascular Imaging*. 2011;4(12):1305–19. DOI:10.1016/j.jcmg.2011.10.003.
- Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2011;54(2):86–96. DOI:10.1016/j.pcad.2011.03.003.
- Khand A, Gemmel I, Clark AL. Is the prognosis of heart failure improving? *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(7):2284–6. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00995-5.
- Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2008. 200 с.
- Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(5):518–27. DOI:10.1093/eurjhf/hfr021.
- Kelder JC, Cramer MJ, Wijngaarden van J. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124(25):2865–73. DOI:10.1161/circulationaha.111.019216.
- Clark AL. Excessive breathlessness in patients with diastolic heart failure. *Heart*. 2006;92(10):1425–9. DOI:10.1136/hrt.2005.081521.
- Ewald B. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Internal Medicine Journal*. 2008;38(2):101–13. DOI:10.1111/j.1445-5994.2007.01454.x.
- Horwich TB, MacLellan R, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(4):642–48. DOI:10.1016/j.jacc.2003.07.049.
- McMurray J.J. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2012;33(14):1787–1847. DOI:10.1093/eurheartj/ehs370.

References

- Belenkov YuN, Fomin IV, Mareev VYu. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation-data AGE – CHF (part 2). *Journal of Heart Failure*. 2006;7(3):3-7. (In Russian)
- Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933–44. DOI:10.1161/cir.0b013e31820a55f5.
- Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *European Journal of Echocardiography*. 2011;12(11):857–64. DOI:10.1093/ejehoccard/jer157.
- Liao JK. Statin therapy for cardiac hypertrophy and heart failure. *Journal of Investigative Medicine*. 2004;52(4):248–53. DOI: 10.2310/6650.2004.04015.
- Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP. National recommendations PRAS cardiology and internal medicine on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal of Heart Failure*. 2013;14(7):379-472. (In Russian)
- Beller GA. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2011;4(4):416–24. DOI:10.1007/s12265-011-9290-2.
- Khand A, Gemmel I, Clark AL. Is the prognosis of heart failure improving. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(7):2284–6. DOI:10.1016/s0735-1097(00)00995-5.
- Kalyagin AN. Chronic heart failure: modern understanding of the problem. Definition and epidemiology (the message 1). *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2006;61(3):93–7. (In Russian)
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–52. DOI:10.1016/s0140-6736(04)17018-9.
- Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933–44. DOI:10.1161/cir.0b013e31820a55f5.
- Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(5):518–27. DOI:10.1093/eurjhf/hfr021.
- Wouters OJ, O'Donoghue DJ, Ritchie J. Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. *Nature Reviews. Nephrology*. 2015;11(8):491–502. DOI:10.1038/nrneph.2015.85.
- Zile MR. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I; diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105(11):1387–93. DOI:10.1161/hc1102.105289.
- Porapakham P, Zimmel H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Internal Medicine*. 2010;170(6):507–14. DOI:10.1001/archinternmed.2010.35.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI – HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (part I). *Lancet*. 2008;372(9645):1231–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)61240-4.
- Beller GA. Stress myocardial perfusion imaging for assessing prognosis: an update. *JACC. Cardiovascular Imaging*. 2011;4(12):1305–19. DOI:10.1016/j.jcmg.2011.10.003.
- Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2011;54(2):86–96. DOI:10.1016/j.pcad.2011.03.003.
- Khand A, Gemmel I, Clark AL. Is the prognosis of heart failure improving? *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(7):2284–6. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00995-5.
- Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2008. 200 с.
- Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(5):518–27. DOI:10.1093/eurjhf/hfr021.
- Kelder JC, Cramer MJ, Wijngaarden van J. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124(25):2865–73. DOI:10.1161/circulationaha.111.019216.
- Clark AL. Excessive breathlessness in patients with diastolic heart failure. *Heart*. 2006;92(10):1425–9. DOI:10.1136/hrt.2005.081521.
- Ewald B. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Internal Medicine Journal*. 2008;38(2):101–13. DOI:10.1111/j.1445-5994.2007.01454.x.
- Horwich TB, MacLellan R, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(4):642–48. DOI:10.1016/j.jacc.2003.07.049.
- McMurray J.J. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2012;33(14):1787–1847. DOI:10.1093/eurheartj/ehs370.

19. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. M.: Media Sphere; 2008. 200 p. (In Russian)

20. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(5):518–27. DOI:10.1093/eurjhf/hfr021.

21. Kelder JC, Cramer MJ, Wijngaarden van J. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124(25):2865–73. DOI:10.1161/circulationaha.111.019216.

22. Clark AL. Excessive breathlessness in patients with diastolic heart failure. *Heart*. 2006;92(10):1425–9. DOI:10.1136/hrt.2005.081521.

23. Ewald B. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Internal Medicine Journal*. 2008;38(2):101–13. DOI:10.1111/j.1445-5994.2007.01454.x.

24. Horwich TB, MacLellan R, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(4):642–48. DOI:10.1016/j.jacc.2003.07.049.

25. McMurray J.J. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2012;33(14):1787–1847. DOI:10.1093/eurheartj/ehs370.

Сведения об авторах

Анкудинов Андрей Сергеевич, Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, г. 1; тел.: +7(3952)229933; email: andruhin.box@ya.ru

Калягин Алексей Николаевич, Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, г. 1; тел.: +7(3952)708661; email: akalagin@yandex.ru

Омана Суман Соман, Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, г. 1; тел.: +7(3952)708661; email: suman_os@yahoo.com

Information about the authors

Ankudinov Andrey Sergeevich, Irkutsk State Medical University; Address: 1, Krasnogo Vosstania Str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +7(3952)229933; e-mail: andruhin.box@ya.ru

Kalyagin Aleksey Nicolaevich, Irkutsk State Medical University; Address: 1, Krasnogo Vosstania Str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +7(3952)708661; e-mail: akalagin@yandex.ru

Omana Suman Soman, Irkutsk State Medical University; Address: 1, Krasnogo Vosstania Str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +7(3952)708661; e-mail: suman_os@yahoo.com

Поступила 08.02.2017 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

© ОРЛОВ А. В., РОТАРЬ О. П., БОЯРИНОВА М. А., АЛИЕВА А. С., МОГУЧАЯ Е. В., ПАСКАРЬ Н. А., СОЛНЦЕВ В. Н., БАРАНОВА Е. А., КОНРАДИ А. О.

УДК 616.1

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-60-66

ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА – СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО МЕЖДУ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИМИ, ПОВЕДЕНЧЕСКИМИ И БИОЛОГИЧЕСКИМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА?

А. В. Орлов¹, О. П. Ротарь¹, М. А. Бояринова¹, А. С. Алиева¹, Е. В. Могучая¹, Н. А. Паскарь¹, В. Н. Солнцев¹,
Е. А. Баранова², А. О. Конради¹

¹Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург 197341, Российская Федерация

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург 197022, Российская Федерация

Цель исследования. Оценка связи поведенческих и биологических факторов риска между собой, а также с тревожно-депрессивными расстройствами в случайной выборке жителей Санкт-Петербурга.

Материал и методы. В рамках поперечного эпидемиологического обсервационного исследования ЭССЕ-РФ была сформирована случайная выборка из 1600 жителей Санкт-Петербурга, стратифицированная по полу и возрасту. Участники заполнили стандартный опросник относительно образа жизни, сопутствующих заболеваний и терапии. Антропометрия, измерение артериального давления, определение липидного спектра и уровня гликемии были выполнены согласно стандартным процедурам. Эмоциональный статус оценивался с использованием Госпитальной шкалы депрессии и тревоги.

Результаты. Повышенный уровень депрессии был отмечен у 334 (20,9 %) участников, тревоги – у 778 (48,7 %), из них клинически значимый уровень депрессии и тревоги отмечен у 103 (30,8 %) и 277 (35,6 %) участников, соответственно. Артериальная гипертензия и ожирение были связаны с депрессией и тревогой. Большая часть поведенческих факторов риска была ассоциирована с тем или иным психологическим расстройством. Депрессия и тревога были ассоциированы с низким доходом (ОШ=2,1 (95 % ДИ 1,4-3,1) и ОШ=2,3 (95 % ДИ 1,7-2,8), соответственно $p<0,001$), гиподинамией (ОШ=1,3 (95 % ДИ 1,2-1,4) и ОШ=1,2 (95 % ДИ 1,1-1,3), соответственно $p<0,05$), недостаточным потреблением овощей и фруктов (ОШ=1,4 (95 % ДИ 1,2-1,7) и ОШ=1,4 (95 % ДИ 1,2-1,6), соответственно $p<0,05$).

Заключение. В случайной выборке жителей Санкт-Петербурга были выявлены некоторые ассоциации социально-экономических, поведенческих и биологических факторов риска между собой, однако множественный регрессионный анализ таковых не показал. Психологические нарушения могут частично объяснить взаимные влияния в данных группах факторов риска, поскольку связаны как с социальными факторами, нездоровым образом жизни и питания, так и с артериальной гипертензией и ожирением.

Ключевые слова: тревога, депрессия, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Орлов А. В., Ротарь О. П., Бояринова М. А., Алиева А. С., Могучая Е. В., Паскарь Н. А., Солнцев В. Н., Баранова Е. А., Конради А. О. Тревожно-депрессивные расстройства – связующее звено между социально-экономическими, поведенческими и биологическими сердечно-сосудистыми факторами риска? *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(2):60-66. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-60-66

ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS - CONNECTING LINK BETWEEN SOCIAL-ECONOMIC, BEHAVIORAL AND BIOLOGICAL CARDIOVASCULAR RISK FACTORS ?

V. Orlov¹, O. P. Rotar¹, M. A. Boyarinova¹, A. S. Alieva¹, E. V. Moguchaja¹, N. N. Paskar¹, V. N. Solntsev¹, E. A. Baranova², A. O. Konradi¹

¹Federal Almazov Medical Research Center, St Petersburg 197341, Russian Federation

²Pavlov First St Petersburg State Medical University, St Petersburg 197022, Russian Federation

The aim of the research. Assessment of the relationship between behavioral and biological risk factors among themselves, as well as with anxiety-depressive disorders in a random sample of residents of St.-Petersburg.

Material and methods. Within the framework of the transverse epidemiological observational study of ESSE-RF, a random sample of 1600 inhabitants of St.-Petersburg, stratified by sex and age, was formed. Participants wrote in a standard questionnaire on lifestyle, concomitant diseases and therapy. Anthropometry, measurement of blood pressure, determination of the lipid spectrum and the level of glycemia were performed according to standard procedures. Emotional status was assessed using the Hospital scale of depression and anxiety.

Results. The increased level of depression was registered in 334 (20.9%) participants, anxiety - in 778 (48.7%), clinically significant level of depression and anxiety was noted in 103 (30.8%) and 277 (35.6%) of participants, respectively. Arterial hypertension and obesity were associated with depression and anxiety. Most of the behavioral risk factors were associated with a particular psychological disorder. Depression and anxiety were associated with low incomes (OR = 2.1 (95% CI 1.4-3.1) and OR = 2.3 (95% CI 1.7-2.8), respectively $p < 0.001$), hypodynamia (OR = 1.3 (95% CI 1.2-1.4) and OR = 1.2 (95% CI 1.1-1.3), respectively, $p < 0.05$), insufficient consumption of vegetables and fruit (OR = 1.4 (95% CI 1.2-1.7) and OR = 1.4 (95% CI 1.2-1.6), respectively, $p < 0.05$).

Conclusion. In a random sample of inhabitants of St.-Petersburg some associations between socio-economic, behavioral and biological risk factors were identified, but multiple regression analysis did not show any. Psychological disorders can partially explain the mutual influences in these groups of risk factors, because they are associated with both social factors, unhealthy lifestyle and nutrition, and with hypertension and obesity.

Key words: anxiety, depression, risk factors, cardiovascular diseases.

Citation: Orlov AV, Rotar OP, Boyarinova MA, Alieva AS, Moguchaja EV, Paskar NN, Solntsev VN, Baranova EA, Konradi AO. Anxiety-depressive disorders — connecting link between social-economic, behavioral and biological cardiovascular risk factors? Siberian Medical Review. 2017;(2):60-66. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-60-66

Введение

В поисках причины различий в заболеваемости неинфекционными заболеваниями (НИЗ) между странами, специалисты по профилактической медицине уделяют значительное внимание поведенческим факторам риска, а также социально-экономическому неравенству. Одним из вопросов, ответ на который по-прежнему остается дискуссионным, это характер взаимосвязи поведенческих (например, гиподинамия, неправильное питание) и биологических факторов риска (дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия). Изучение данной взаимосвязи представляет собой весьма сложную задачу ввиду отсутствия объективных методик оценки компонентов образа жизни, высокой их вариабельности и длительности воздействия на организм, в целом, и сердечно-сосудистую систему, в частности. С одной стороны, такие факторы, как уровень образования, семейное положение, уровень дохода, часто остаются стабильными на протяжении многих лет, и, казалось бы, изучение взаимосвязи этих факторов и риска НИЗ не должно представлять значительных трудностей, однако результаты исследований не всегда совпадают. С другой стороны, характер питания и уровень физической активности могут значительно изменяться в течение жизни, что дополнительно усложняет анализ взаимных влияний поведенческих и биологических факторов риска.

Особое место среди факторов риска развития НИЗ занимают такие состояния, как тревога и депрессия. Они в полной мере не могут быть отнесены ни к поведенческим, ни к биологическим факторами риска. Известно, что гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет могут быть отнесены к списку психосоматических заболеваний. С другой стороны, характер питания может определяться уровнем общей тревожности, а для гиподинамии показана связь с некоторыми депрессивными расстройствами [1]. Мы попытались ответить на вопрос, могут ли тревожно-депрессивные расстройства играть роль связующего звена между поведенческими и биологическими факторами риска. Целью нашего исследования было оценить

связь поведенческих и биологических факторов риска между собой, а также с тревожно-депрессивными расстройствами в случайной выборке жителей Санкт-Петербурга.

Материал и методы

В 2012 году в 13 регионах России, различных по климатогеографическим, экономическим и демографическим характеристикам было проведено исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ). Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра от 08.10.2012 г. (выписка из протокола № 193). Дизайн данного поперечного эпидемиологического исследования подробно изложен ранее [2]. Контингентом для поперечного исследования поведенческих факторов риска выбрано взрослое население в возрасте 25-64 лет (использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка жителей Санкт-Петербурга). Все участники были приглашены утром натошак в ФГБУ «СЗМИЦ» Минздрава России, где подписали информированное согласие и заполнили стандартный вопросник, разработанный на основе адаптированных международных методик, включавший социально-демографическую информацию и информацию о характере питания, физической активности, статусе курения.

Всем участникам было выполнено антропометрическое обследование в соответствии со стандартной процедурой, без обуви и верхней одежды: измерен рост и вес (весы медицинские ВЭМ-150 МАССА-К) с расчетом индекса массы тела (ИМТ); окружность талии (ОТ). Произведено взятие крови натошак с определением липидного спектра, глюкозы (Abbott Architect 8000, Roche-Diagnostics, США).

Поведенческие факторы риска были классифицированы по следующим критериям:

образование — отсутствие высшего образования (куда включалось высшее и незаконченное высшее образование) и расчет суммарной длительности обучения;

потребление соли – избыточным считалось потребление соли у лиц, которые досаливали уже приготовленную пищу и/или чаще, чем ежедневно употребляли соленья;

потребление свежих овощей и фруктов – ежедневное потребление считалось достаточным, более редкое (от «не употребляю» до «1 – 2 раза/нед») считалось недостаточным;

потребление сладостей – ежедневное потребление считалось избыточным, более редкое (от «не употребляю» до «1 – 2 раза/нед») считалось нормальным;

потребление жира – считалось избыточным при выборе животных жиров в качестве приоритетного компонента для приготовления пищи и употребления с хлебом;

двигательная активность – недостаточной считалась длительность ходьбы в свободное от работы время менее 300 мин/нед (согласно методическим рекомендациям Минздрава России [3]);

курение – некурящие (ответ «не курю») и курящие (ответ «курю в настоящее время» или бросившие курить менее года назад);

алкоголь – воздержание от алкоголя регистрировалось при ответе респондентов «не употребляю вовсе», остальные были отнесены к группе потребляющих алкоголь с разной частотой;

уровень дохода – к лицам с низким доходом были отнесены лица с доходом менее 10 тыс. руб. (данные оценивались по состоянию финансовой ситуации в России на 2012 год).

К биологическим факторам риска были отнесены ожирение, дислипидемия, гипергликемия, артериальная гипертензия. Данные показатели были детерминированы следующим образом:

ожирение определяли по различным критериям: согласно ИМТ (при ИМТ ≥ 30 кг/м²) и согласно критерию окружности талии с использованием критериев метаболического синдрома JIS 2009 – ОТ ≥ 94 см для мужчин и 80 см для женщин [4];

гипергликемия – глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или сахароснижающая терапия;

дислипидемия – общий холестерин $\geq 4,9$ ммоль/л; ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л; ЛПВП $< 1,0$ (М) \ 1,3 (Ж) ммоль/л; ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л. или терапия статинами;

артериальная гипертензия – были отнесены лица с уровнем систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст., а также лица, получающие антигипертензивную терапию.

Эмоциональный статус оценивался с использованием Госпитальной шкалы депрессии и тревоги (Hospital Anxiety and

Depression Scale) [5]. Повышенными считались значения выше 8 баллов: 8-10 баллов – субклиническим проявлением, более 11 – клинически значимым.

При статистическом анализе данных для сравнения подгрупп по качественным признакам был использован точный критерий Фишера и метод Ньюкомба сравнения долей и оценки доверительных интервалов их разностей. Для оценки отношения шансов (ОШ) использовалась процедура многофакторной логистической регрессии с расчетом 95% доверительных интервалов для ОШ. При описании подгрупп по качественным показателям использовались численности, процентные доли и их стандартные ошибки. Для описания количественных признаков использовались средние арифметические и средние квадратические отклонения ().

Анализ данных проводился с использованием пакета программ SPSS Statistics 17.0 (USA).

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 1600 жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 25 до 64 лет. Среди обследованных лиц преобладали (64%) женщины, средний возраст мужчин составил $45,1 \pm 11,9$, женщин – $48,1 \pm 11,4$ лет. Подробная характеристика выборки, данные о распространенности поведенческих и биологических факторов риска были представлены ранее [7]. Анализ полученных данных показал некоторые ассоциации социально-экономических, поведенческих и биологических факторов риска между собой, однако множественный регрессионный анализ не подтвердил данных связей.

Повышенный уровень депрессии была отмечен у 334 (20,9%) участников, тревоги – у 778 (48,7%), из них клинически значимый уровень депрессии и тревоги отмечен у 103 (30,8%) и 277 (35,6%) участников, соответственно. При оценке связи между биологическими факторами риска с тревожно-депрессивными расстройствами, таковая была продемонстрирована для артериальной гипертензии (с депрессией), и ожирения (по критерию ИМТ – с депрессией, по ОТ – с обоими типами расстройств). Данные представлены в таблице 1.

Как видно из табл. 1, большая часть компонентов образа жизни, была ассоциирована с тем или иным психологическим расстройством. Следует отметить, что оба компонента тревожно-депрессивных расстройств были ассоциированы с уровнем образования, низким доходом, уровнем физической активности и ожирением (по критерию ОТ).

Таблица 1

Связь поведенческих, социально-экономических и биологических факторов риска с тревогой и депрессией

Показатель	Лица с депрессией (n=334)	Лица без депрессии (n=1264)	p1	Лица с тревогой (n=778)	Лица без тревоги (n=822)	p2
Семейное положение (холост)	125 (37±3%)	455 (36±1%)	NS	300 (39±1%)	280 (34±2%)	0,04
Низкий доход	101 (30±2%)	116 (9±1%)	<0,001	146 (19±2%)	71 (9±1%)	<0,001
Отсутствие высшего образования	170 (51±3%)	491 (39±2%)	<0,001	341 (44±2%)	320 (39±2%)	0,03
Прием алкоголя	259 (78±2%)	1150 (91±1%)	<0,001	662 (85±1%)	747 (91±1%)	<0,001
Низкая ФА	117 (35±3%)	415 (33±1%)	0,04	271 (35±2%)	261 (32±2%)	0,04
Недостаток овощей и фруктов	133 (40±3%)	409 (32±1%)	0,01	277 (36±2%)	265 (32±2%)	NS
Избыточное потребление соли	166 (50±3%)	569 (45±1%)	0,03	373 (48±2%)	362 (44±2%)	NS
Избыточное потребление сладкого	153 (46±7%)	612 (48±2%)	NS	390 (50±3%)	375 (46±3%)	0,02
Ожирение ИМТ ≥ 30 кг/м ²	137 (41±7%)	392 (31±2%)	<0,001	270 (35±3%)	259 (32±3%)	NS
Ожирение ОТ ≥ 80 (Ж)/ ≥ 94 (М), см	231 (69±6%)	724 (57±2%)	<0,001	487 (63±2%)	468 (57±2%)	0,02
АГ	166 (50±7%)	463 (37±2%)	<0,001	295 (38±3%)	334 (41±3%)	NS

Примечание: p1 – значимость различия доли лиц с наличием и отсутствием фактора риска среди участников с депрессией;

p2 – значимость различия доли лиц с наличием и отсутствием фактора риска среди участников с тревогой.

Сокращения: ФА – физическая активность, ОТ – окружность талии, АГ – артериальная гипертензия, NS – различия статистически незначимы.

Множественный логистический регрессионный анализ с поправкой на возраст, пол и ИМТ выявил статистически значимую связь воздержания от приема алкоголя с депрессией, злоупотребления солью с тревогой и обоих психоэмоциональных расстройств с недостаточным потреблением овощей и фруктов, низким доходом и низкой физической активностью. Наличие вышеперечисленных поведенческих факторов риска увеличивало вероятность тревожно-депрессивных расстройств от полутора до трех раз — данные представлены на рисунках 1 и 2. Регрессионный анализ не выявил ассоциации тревоги и депрессии с биологическими факторами.

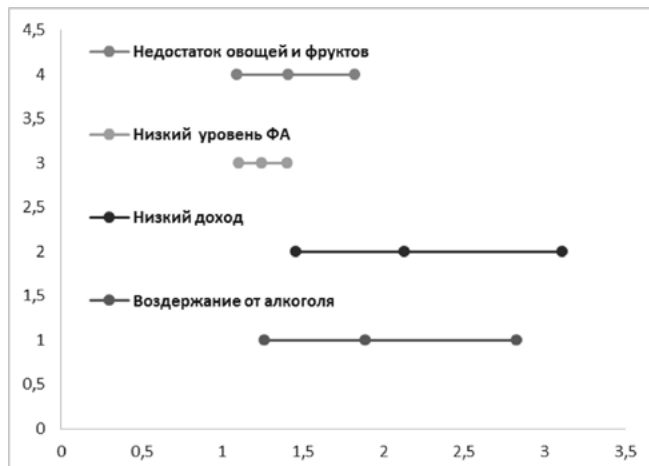


Рисунок 1. Связь поведенческих факторов риска с депрессией (представлены отношения шансов и 95% доверительные интервалы).

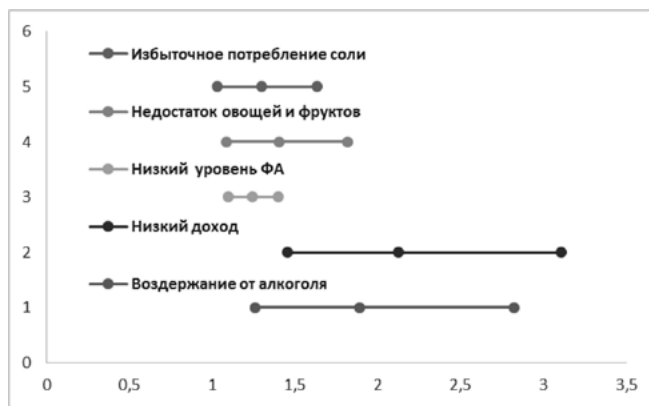


Рисунок 2. Связь поведенческих факторов риска с тревогой (представлены отношения шансов и 95% доверительные интервалы).

В рамках поиска возможной взаимосвязи социально-экономических, поведенческих и биологических факторов риска в случайной выборке жителей Санкт-Петербурга были выявлены некоторые ассоциации между отдельными факторами, однако множественный регрессионный анализ не подтвердил данных связей. С другой стороны, психологические нарушения могут частично объяснить их взаимные влияния, поскольку связаны как с социальными факторами, нездоровым образом жизни и питания, так и с АГ и ожирением по всем критериям.

Образ жизни, как один из определяющих факторов развития неинфекционных заболеваний, является одним из перспективных направлений как для изучения, так и для вмешательства в рамках ослабления «глобального бремени неинфекционных заболеваний». За последние полвека в данной области было проведено немало работ,

как проспективных когортных, так и клинических исследований, однако по-прежнему остается не до конца ясной связь образа жизни и заболеваемости НИЗ. Ряд крупных международных исследований показывает, что неравенство в уровне заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), может быть объяснено социальными факторами. Уровень образования, семейное положение, уровень дохода могут играть роль возможно большую, чем, например, частота употребления алкоголя или богатых животным жиром продуктов.

Так в исследовании НАРПЕЕ [8] более низкий уровень образования, чем высшее, был ассоциирован с большим риском смерти — так для России лица со средним уровнем образования имели на 50% для мужчин и 20% для женщин больший риск смерти от всех причин, что было сопоставимо с данным показателем в других странах восточной Европы. Касательно начального образования — сопоставимыми были показатели смертности в России и Польше — был показан в 2 раза больший риск смерти от всех причин; для мужчин в Чехии и Литве риск смерти в данной группе лиц, с поправкой на возраст, был выше в 3,4 и 2,6 раз, для женщин — в 2,6 и 3,6 раз выше, соответственно. По полученным нами данным, уровень образования не был ассоциирован с уровнем дохода. При сравнении особенностей питания у жителей Санкт-Петербурга и Эстонии, уровень образования также не оказывал влияния на частоту потребления овощей и фруктов, жиров и простых углеводов [9]. Нами была показана связь высшего образования с меньшей распространенностью тревоги и депрессии, однако регрессионный анализ показал, что после поправки на уровень дохода, лишь заработок, близкий к прожиточному минимуму или ниже его, объяснял данную связь. Показанные результаты согласуются с данными крупного долгосрочного наблюдательного исследования Jinjing Li et al. [10], однако полностью идет в разрез с данными M.A. Winkleby et al. [11], которые показали, что именно уровень образования, но не доход, влияет на риск ССЗ.

Роль питания в развитии НИЗ широко изучается последние полвека, однако трудности анализа потребляемых продуктов питания, а как следствие неточности, возникающие при оценке взаимосвязи диеты с развитием сердечно-сосудистых заболеваний оставляют ряд краеугольных вопросов. Так, ряд исследований отводит питанию значительную роль в развитии ССЗ [12-14], другие исследования критикуют данную теорию [15], говоря о неочевидности связи питания и ССЗ. Нами была показана связь низкого потребления овощей и фруктов и избыточного потребления соли с депрессией, а избыточного потребления сладкого — с тревогой, однако по данным многофакторного логистического регрессионного анализа, при введении поправки на пол, возраст и антропометрические характеристики, лишь уровень потребления овощей и фруктов объяснял данную связь, что согласуется с рядом прошлых работ [16-19]. Полученные результаты согласуются с некоторыми отечественными исследованиями, однако идут в разрез с результатами других публикаций [20-21].

Данные крупных метаанализов показывают связь физической нагрузки с меньшей распространенностью артериальной гипертензии, ожирения, нарушений липидного и углеводного обмена, а также тревоги и депрессии [22-24]. Однако ряд последних исследований показывает неоднозначность данных утверждений [10], что так же было продемонстрировано и в нашей работе. С другой стороны, как описательные статистики, так и регрессионный анализ показал связь гиподинамии, тревоги и депрессии.

Результаты нашего исследования показали, что тревога и депрессия, распространенность которых в выборке Санкт-Петербурга была сопоставима с общероссийской (46,3% и 25,6%, соответственно [25]), были ассоциированы как с ожирением (как по критерию ИТМ, так и по ОТ) и артериальной гипертензией, что согласуется с данны-

ми прошлых работ [26], так и с компонентами нездорового образа жизни. Таким образом можно сказать, что потенциальным механизмом взаимного влияния внутри группы поведенческих факторов риска и взаимосвязи образа жизни и неинфекционных заболеваний могут явиться тревожно-депрессивные расстройства. Роль тревоги и депрессии в развитии неинфекционных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, была неоднократно показана в ряде крупных исследований как в Европе и США, так и в восточных странах — среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями частота сопутствующей депрессии составляет 22-33% [27], одновременно с этим, депрессия может также рассматриваться и как фактор риска развития неинфекционных заболеваний [27]. Японскими учеными при анализе данных Japan Gerontological Evaluation Study [28], включившим более 20 тысяч мужчин и женщин, было показано, что даже после поправки на основные биологические факторы риска, у тех, кто не смеялся последние годы, риск сердечной патологии был выше на 21%, а инсульта — на 60%.

Было показано, что негативное влияние тревожно-депрессивных расстройств может реализовываться через ухудшения качества жизни и влияние на работоспособность и сон [29]. Были также опубликованы работы касательно возможных патофизиологических механизмов, лежащих в основе связи тревоги и депрессии и НИЗ — повышение уровня циркулирующих катехоламинов, активация тромбоцитов, а также активация воспалительного каскада — FE van Dooren et al. в рамках популяционного когортного исследования «Maastricht Study» [28], включившем 852 участника, показали большую концентрацию ЦРБ, TNF- α , SAA, sICAM-1, а также эндотелиальную дисфункцию у лиц с тревожной и депрессией.

Заключение

Таким образом, можно заключить, что тревожно-депрессивные расстройства могут являться своего рода мостиком к замыканию порочного круга между компонентами нездорового образа жизни, социальным неравенством и биологическими факторами риска, ведущими к развитию хронических неинфекционных заболеваний.

Литература

- Chen J, Millar WJ. Health effects of physical activity. *Health Reporys*. 1999;11(1):21-31.
- Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;(6):25–34.
- Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6, Прил. 2):2-64.
- Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC. National Heart, Lung and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-70.
- Орлов АВ, Ротарь ОП, Бояринова МА, Алиева АС, Дудорова ЕА, Колесова ЕП, Могучая ЕВ, Паскарь НА, Солнцев ВН, Баранова ЕА, Конради АО. Гендерные особенности распространенности поведенческих факторов риска у жителей Санкт-Петербурга. *Вестник РАМН*. 2015;70(5):585-91. DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1446.
- Vandenheede H, Vikhireva O, Pikhart H, Kubinova R, Maljutina S, Pajak A, Tamosiunas A, Peasey A, Simonova G, Topor-Madry R, Marmot M, Bobak M. Socioeconomic inequalities in all-cause mortality in the Czech Republic, Russia, Poland and Lithuania in the 2000s: findings from the HAPIEE Study. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2014;68(4):297–303. DOI:10.1136/jech-2013-203057.
- Орлов АВ, Ротарь ОП, Могучая ЕВ, Бояринова МА, Конради АО, Boeing H. Особенности питания как фактор риска неинфекционных заболеваний Российской и Эстонской популяций. *Трансляционная медицина*. 2014;(1):82–91. Orlov A, Rotar O, Moguchaya E, Boyarinova M, Erina A, Kolesova E, Konradi A,

- Boeing H. Comparison of nutrition behavior in Russia and Estonia. *Translational Medicine*. 2014;(1):82-91. (In Russ.)
- Jinjing Li, Kinfu Y. Impact of socioeconomic and risk factors on cardiovascular disease and type II diabetes in Australia: comparison of results from longitudinal and cross-sectional designs. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010215. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010215.
- Winkleby MA, Jatulis DE, Frank E, Fortmann SP. Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. *American Journal of Public Health*. 1992;82(6):816-20.
- Ginter E. Cardiovascular risk factors in the former communist countries. Analysis of 40 European MONICA populations. *European Journal of Epidemiology*. 1995;11(2):199–205.
- Zatonski WA, McMichael AJ, Powles JW. Ecological study of reasons for sharp decline in mortality from ischaemic heart disease in Poland since 1991. *BMJ*. 1998;316(7137):1047–51.
- Connor SL, Ojeda LS, Sexton G, Weidner G, Connor WE. Diets lower in folic acid and carotenoids are associated with the coronary disease epidemic in Central and Eastern Europe. *Journal of the American Dietetic Association*. 2004;104(12):1793–9. DOI: 10.1016/j.jada.2004.09.023.
- Kant AK. Dietary patterns and health outcomes. *Journal of the American Dietetic Association*. 2004;104(4):615–35. DOI: 10.1016/j.jada.2004.01.010.
- Singh M. Mood, food, and obesity. *Frontiers in Psychology*. 2014;5:925. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00925.
- Macht M. How emotions affect eating: a five-way model. *Appetite*. 2008;50(1):1–11. DOI: 10.1016/j.appet.2007.07.002.
- Dubé L, LeBel JL, Lu J. Affect asymmetry and comfort food consumption. *Physiology and Behavior*. 2005; 86(4):559-67. DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.08.023.
- Quirk SE, Williams LJ, O'Neil A, Pasco JA, Jacka FN, Housden S, Berk M, Brennan SL. The association between diet quality, dietary patterns and depression in adults: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2013;13:175. DOI: 10.1186/1471-244X-13-175.
- Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, Williams LJ, Hodge AM, O'Reilly SL, Nicholson GC, Kotowicz MA, Berk M. Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. *The American Journal of Psychiatry*. 2010;167(3):305-11. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09060881.
- Jacka FN, Mykletun A, Berk M, Bjelland I, Tell GS. The association between habitual diet quality and the common mental disorders in community-dwelling adults: the Hordaland Health study. *Psychosomatic Medicine*. 2011;73(6):483-90. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318222831a.
- Bauman A, Lewicka M, Schöppe S. The Health Benefits of Physical Activity in Developing Countries [Интернет]. Geneva: World Health Organization, 2005; 57 p. Доступно: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44399/1/9789241599979_eng.pdf
- Cook I, Alberts M, Lambert EV. Relationship between adiposity and pedometer-assessed ambulatory activity in adult, rural African women. *International Journal of Obesity*. 2008;32(8):1327–30. DOI: 10.1038/ijo.2008.26.
- Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2008;15(3):239–46. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3282f55e09.
- Weinberger NA, Kersting A, Riedel-Heller SG, Luck-Sikorski C. Body Dissatisfaction in Individuals with Obesity Compared to Normal-Weight Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Facts*. 2016;9(6):424-41. DOI: 10.1159/000454837.
- Шальнова СА, Евстифеева СЕ, Деев АД, Артамонова ГВ, Гагагонова ТМ, Дуляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Кавешников ВС, Конради АО, Либис РА, Минаков ЭВ, Недогода СВ, Ощепкова ЕВ, Романчук СА, Ротарь ОП, Шляхто ЕВ, Бойцов СА, Чазов ЕИ. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации. *Терапевтический архив*. 2014;(12):52-9.
- Camevali L, Montano N, Statello R, Sgoifo A. Rodent models of depression-cardiovascular comorbidity: Bridging the known to the new. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017 Jan 16. pii: S0149-7634(16)30449-3. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.11.006.
- Hayashi K, Kawachi I, Ohira T, Kondo K, Shirai K, Kondo N. Laughter is the Best Medicine? A Cross-Sectional Study of Cardiovascular Disease Among Older Japanese Adults. *Journal of Epidemiology*. 2016;26(10):546-52. DOI: 10.2188/jea.JE20150196.

28. van Dooren FE, Schram MT, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Henry RM, Dagnelie PC, Schaper NC, van der Kallen CJ, Koster A, Sep SJ, Denollet J, Verhey FR, Pouwer F. Associations of low grade inflammation and endothelial dysfunction with depression - The Maastricht Study. *Brain, Behavior and Immunity*. 2016;56:390-6. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.03.004.

29. Дубинина ЕА, Коростовцева ЛС, Ротарь ОП, Могучая ЕВ, Бояринова МА, Колесова ЕП, Алиева АС Кравченко СО, Паскарь НА, Свиричев ЮВ, Алехин АН, Конради АО. Взаимосвязь субъективных нарушений сна и эмоциональных жалоб (результаты скрининга в репрезентативной выборке взрослых жителей Санкт-Петербурга). *Артериальная гипертензия*. 2014;20(4):269-79. DOI:10.18705/1607-419X-2014-20-4-269-279.

References

1. Chen J, Millar WJ. Health effects of physical activity. *Health Repors*. 1999;11(1):21-31.

2. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). Rationale and study design. *Preventive Medicine*. 2013;(6):25-34. (In Russian)

3. National Guidelines on Cardiovascular Prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6, Issue 2):2-64. (In Russian)

4. Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC. National Heart, Lung and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.

5. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-70.

6. Orlov AV, Rotar' OP, Boyarinova MA, Alieva AS, Dudorova EA, Kolesova EP, Moguchaya EV, Paskar' NA, Solntsev VN, Baranova EA, Konradi AO. Gender features of the prevalence of behavioral risk factors in Saint-Petersburg inhabitants. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(5):585-91. DOI:10.15690/vramn.v70.i5.1446. (In Russian)

7. Vandenheede H, Vikhireva O, Pikhart H, Kubinova R, Maljutina S, Pajak A, Tamosiunas A, Peasey A, Simonova G, Topor-Madry R, Marmot M, Bobak M. Socioeconomic inequalities in all-cause mortality in the Czech Republic, Russia, Poland and Lithuania in the 2000s: findings from the HAPIEE Study. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2014;68(4):297-303. DOI:10.1136/jech-2013-203057.

8. Orlov A, Rotar O, Moguchaya E, Boyarinova M, Erina A, Kolesova E, Konradi A, Boeing H. Peculiarities of nutrition as a risk factor for non-infectious diseases of the Russian and Estonian populations. *Translational Medicine*. 2014;(1):82-91. (In Russian)

9. Jinjing Li, Kinfu Y. Impact of socioeconomic and risk factors on cardiovascular disease and type II diabetes in Australia: comparison of results from longitudinal and cross-sectional designs. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010215. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010215.

10. Winkleby MA, Jatulis DE, Frank E, Fortmann SP. Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. *American Journal of Public Health*. 1992;82(6):816-20.

11. Ginter E. Cardiovascular risk factors in the former communist countries. Analysis of 40 European MONICA populations. *European Journal of Epidemiology*. 1995;11(2):199-205.

12. Zatonski WA, McMichael AJ, Powles JW. Ecological study of reasons for sharp decline in mortality from ischaemic heart disease in Poland since 1991. *BMJ*. 1998;316(7137):1047-51.

13. Connor SL, Ojeda LS, Sexton G, Weidner G, Connor WE. Diets lower in folic acid and carotenoids are associated with the coronary disease epidemic in Central and Eastern Europe. *Journal of the American Dietetic Association*. 2004;104(12):1793-9. DOI: 10.1016/j.jada.2004.09.023.

14. Kant AK. Dietary patterns and health outcomes. *Journal of the American Dietetic Association*. 2004;104(4):615-35. DOI: 10.1016/j.jada.2004.01.010.

15. Singh M. Mood, food, and obesity. *Frontiers in Psychology*. 2014;5:925. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00925.

16. Macht M. How emotions affect eating: a five-way model. *Appetite*. 2008;50(1):1-11. DOI: 10.1016/j.appet.2007.07.002.

17. Dubé L, LeBel JL, Lu J. Affect asymmetry and comfort food consumption. *Physiology and Behavior*. 2005; 86(4):559-67. DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.08.023.

18. Quirk SE, Williams LJ, O'Neil A, Pasco JA, Jacka FN, Housden S, Berk M, Brennan SL. The association between diet quality, dietary patterns and depression in adults: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2013;13:175. DOI: 10.1186/1471-244X-13-175.

19. Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, Williams LJ, Hodge AM, O'Reilly SL, Nicholson GC, Kotowicz MA, Berk M. Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. *The American Journal of Psychiatry*. 2010;167(3):305-11. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09060881.

20. Jacka FN, Mykletun A, Berk M, Bjelland I, Tell GS. The association between habitual diet quality and the common mental disorders in community-dwelling adults: the Hordaland Health study. *Psychosomatic Medicine*. 2011;73(6):483-90. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318222831a.

21. Bauman A, Lewicka M, Schöppe S. The Health Benefits of Physical Activity in Developing Countries [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2005; 57 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44399/1/9789241599979_eng.pdf

22. Cook I, Alberts M, Lambert EV. Relationship between adiposity and pedometer-assessed ambulatory activity in adult, rural African women. *International Journal of Obesity*. 2008;32(8):1327-30. DOI: 10.1038/ijo.2008.26.

23. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2008;15(3):239-46. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3282f55e09.

24. Weinberger NA, Kersting A, Riedel-Heller SG, Luck-Sikorski C. Body Dissatisfaction in Individuals with Obesity Compared to Normal-Weight Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Facts*. 2016;9(6):424-41. DOI: 10.1159/000454837.

25. Shal'nova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AYU, Zhernakova YuV, Kaveshnikov VS, Konradi AO, Libis RA, Minakov EV, Nedogoda SV, Oshchepkova EV, Romanchuk SA, Rotar' OP, Shlyakhto EV, Boitsov SA, Chazov EI. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). *Terapevticheskij Arkhiv*. 2014;(12):52-9. (In Russian)

26. Carnevali L, Montano N, Stalero R, Sgoifo A. Rodent models of depression-cardiovascular comorbidity: Bridging the known to the new. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017 Jan 16. pii: S0149-7634(16)30449-3. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.11.006.

27. Hayashi K, Kawachi I, Ohira T, Kondo K, Shirai K, Kondo N. Laughter is the Best Medicine? A Cross-Sectional Study of Cardiovascular Disease Among Older Japanese Adults. *Journal of Epidemiology*. 2016;26(10):546-52. DOI: 10.2188/jea.JE20150196.

28. van Dooren FE, Schram MT, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Henry RM, Dagnelie PC, Schaper NC, van der Kallen CJ, Koster A, Sep SJ, Denollet J, Verhey FR, Pouwer F. Associations of low grade inflammation and endothelial dysfunction with depression - The Maastricht Study. *Brain, Behavior and Immunity*. 2016;56:390-6. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.03.004.

29. Dubinina EA, Korostovtseva LS, Rotar' OP, Moguchaya EV, Boyarinova MA, Kolesova EP, Alieva AS, Kravchenko SO, Paskar' NA, Sviryaev YuV, Alekhin AN, Konradi AO. Interrelation of subjective sleep disorders and emotional complaints (screening results in a representative sample of adult inhabitants of St.-Petersburg). *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2014;20(4):269-79. DOI:10.18705/1607-419X-2014-20-4-269-279. (In Russian)

Сведения об авторах

Орлов Александр Викторович, Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, г. 2, тел.: +7 (812) 702-37-56; e-mail: orlov_av@almazovcentre.ru

Ротарь Оксана Петровна, Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, г. 2, тел.: +7 (812) 702-37-56; e-mail: rotar@almazovcentre.ru

Бояринова Мария Анатольевна, Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, г. 2, тел.: +7 (812) 702-37-56; e-mail: boyarinova@almazovcentre.ru

Алиева Асият Сайгидовна, Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, г. 2, тел.: +7 (812) 702-37-56; e-mail: alieva_as@almazovcentre.ru

Могучая Екатерина Викторовна, Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, г. 2, тел.: +7 (812) 702-37-56; e-mail: moguchaya@almazovcentre.ru

Паскар Надежда Андреевна, Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, г. 2, тел.: +7 (812) 702-37-56; e-mail: npaskar55@mail.ru

Солнцев Владислав Николаевич, Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, г. 2, тел.: +7 (812) 702-37-56; e-mail: vs5962@gmail.com

Баранова Елена Ивановна, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; адрес: Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, г. 6-8, тел.: +7 (812) 702-37-56; e-mail: eibaranova@yahoo.com

Конради Александра Олеговна, Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, г. 6-8, тел.: +7 (812) 702-37-56; e-mail: konradi@almazovcentre.ru

Information about the authors

Orlov Alexander Viktorovich, Almazov Federal North-West Medical Research Centre; Address: 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022; Phone: +7 (812) 702-37-56; e-mail: orlov_av@almazovcentre.ru

Rotar Oxana Petrovna, Almazov Federal North-West Medical Research Centre; Address: 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022; Phone: +7 (812) 702-37-56; e-mail: rotar@almazovcentre.ru.

Boyarinova Maria Anatol'evna, Almazov Federal North-West Medical Research Centre; Address: 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022; Phone: +7 (812) 702-37-56; e-mail: boyarinova@almazovcentre.ru

Alieva Asiat Sajgidovna, Almazov Federal North-West Medical Research Centre; Address: 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022; Phone: +7 (812) 702-37-56; e-mail: boyarinova@almazovcentre.ru

Moguchaia Ekaterina Viktorovna, Almazov Federal North-West Medical Research Centre; Address: 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022; Phone: +7 (812) 702-37-56; e-mail: boyarinova@almazovcentre.ru

Paskar Nadezhda Andreevna, Almazov Federal North-West Medical Research Centre; Address: 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022; Phone: +7 (812) 702-37-56; e-mail: npaskar55@mail.ru

Solntsev Vladislav Nikolaevich, Almazov Federal North-West Medical Research Centre; Address: 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022; Phone: +7 (812) 702-37-56; e-mail: vs5962@gmail.com

Baranova Elena Ivanovna, Pavlov First St Petersburg State Medical University; Address: 6-8, Lev Tolstoy str., St Petersburg, Russian Federation 197022; Phone: +7 (812) 702-37-56; e-mail: eibaranova@yahoo.com

Konradi Alexandra Olegovna, Almazov Federal North-West Medical Research Centre; Address: 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022; Phone: +7 (812) 702-37-56; e-mail: konradi@almazovcentre.ru

Поступила 20.02.2017 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

© АЛЕКСЕЕВ И. А.

УДК [616.124.2-007.61 + 616.127]-06:616.12-008.331.1-053.9

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-66-71

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЫРАЖЕННОСТИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

И. А. Алексеев

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить выраженность гипертрофии левого желудочка у пациентов старших возрастных групп с артериальной гипертензией.

Материал и методы. Было проведено сравнение эхокардиографических показателей у 535 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 45 до 90 лет, живущих в городе Красноярске. Все пациенты были поделены по полу и возрасту. Средний возраст составил $65,24 \pm 0,43$ года. Из них 246 мужчин (46%, средний возраст $63,56 \pm 0,62$ года) и 289 женщин (54%, средний возраст $66,67 \pm 0,58$ лет). Сравнивались следующие показатели: толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, масса миокарда левого желудочка, фракция выброса.

Результаты. В пожилом и старческом возрасте отмечалось снижение фракции выброса по сравнению с контрольной группой. По размеру левого предсердия отмечались большие значения в старших возрастных группах. По толщине задней стенки левого желудочка и толщине межжелудочковой перегородки у пациентов пожилого и старческого возраста определялись более высокие значения, чем в контрольной группе. По массе миокарда левого желудочка достоверных различий найдено не было.

Заключение. В пожилом и старческом возрасте отмечается более выраженная гипертрофия левого желудочка, чем в контрольной группе. Также в данных возрастных группах отмечались более низкие значения фракции выброса, что может указывать на большую частоту сердечной недостаточности в старших возрастных группах.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лица пожилого и старческого возраста, эхокардиография, гипертрофия левого желудочка.

Для цитирования: Алексеев ИА. Сравнительный анализ выраженности гипертрофии левого желудочка и сократительной функции миокарда у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(2):66-71. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-66-71

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EXPRESSION OF THE LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY AND MYOCARDIAL CONTRACTILE FUNCTION IN ELDERLY AND SENILE PERSONS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

I. A. Alexeev

Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

The aim of the research. To study the expression of left ventricular hypertrophy in patients of older age groups with arterial hypertension.

Material and methods. It was conducted the comparison of echocardiographic parameters in 535 patients with arterial hypertension aged 45 to 90 years old living in Krasnoyarsk. All patients were divided by sex and age. The average age was 65.24 ± 0.43 years. There were 246 men (46%, mean age 63.56 ± 0.62 years) and 289 women (54%, mean age 66.67 ± 0.58 years). The following parameters were compared: the thickness of the back wall of the left ventricle in the diastole, the thickness of the interventricular septum in the diastole, the mass of the myocardium of the left ventricle, the ejection fraction.

Results. In elderly and senile age there was a decrease in the ejection fraction compared to the control group. By the size of the left atrium there were large values in the older age groups. By the thickness of the back wall of the left ventricle and the thickness of the interventricular septum in elderly and senile patients there were determined higher values than in the control group. There were no significant differences in the mass of the myocardium of the left ventricle.

Conclusion. In elderly and senile age there were noted more expressed hypertrophy of the left ventricle than in the control group. Also in these age groups, lower values of the ejection fraction were noted, that may indicate to the higher frequency of heart failure in older age groups.

Key words: arterial hypertension, elderly and senile persons, echocardiography, left ventricular hypertrophy.

Citation: Alexeev IA. Comparative analysis of the expression of the left ventricle hypertrophy and myocardial contractile function in elderly and senile persons with arterial hypertension. *Siberian Medical Review*. 2017;(2):66-71. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-66-71

Введение

По данным Фрамингемского исследования, к 1970 годам стойко повышенным артериальным давлением (АД) страдают около 65 % мужчин и 75 % женщин. В ближайшие годы, по некоторым прогнозам, удельный вес пожилых на первичном осмотре возрастет до 70 % от всего числа больных [1].

По результатам исследований В. М. Яковлева и Н. Х. Хамидова с соавторами, в последние годы интерес к состоянию здоровья пожилых людей значительно повысился. Это связано, прежде всего, с тем, что во всех экономически развитых странах число пожилых людей растёт значительно быстрее общей численности населения. Согласно прогнозу Организации Объединённых Наций (ООН), к 2025 г. численность людей старше 60 лет превысит 2 млрд., что составит 15% всего населения планеты [2, 3].

В «Руководстве по геронтологии» В. Н. Шабалин отмечает, что растущее число пожилых в современном обществе определяет приоритетными задачами проблемы здоровья гериатрического населения [4].

Важность проблемы артериальной гипертонии в пожилом возрасте обусловлена прогрессирующим формированием различных осложнений. По данным Ш. Ф. Одинаева с соавторами, среди осложнений артериальной гипертонии (АГ) у таких больных, настоятельно с клинической точки зрения, являются гипертрофия левого желудочка и формирование сердечной недостаточности [5].

При АГ активация нейрогормонального звена сопровождается повышением общего периферического сопротивления сосудов, возрастанием её после нагрузки и последующим развитием гипертрофии миокарда. Сердечная недостаточность при АГ возникает лишь как результат снижения сократительной функции левого желудочка [6].

Несмотря на успехи в лечении больных с заболеваниями сердца и сосудов, частота внезапной коронарной смерти, по данным эпидемиологических исследований, остается высокой и составляет 1 на 1000 среди взрослого населения старше 35 лет и 1 на 100000 среди детей и подростков [7, 8].

АГ с формированием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), особенно в сочетании с ишемией миокарда, является независи-

мым предиктором развития внезапной коронарной смерти [7, 10]. По мере увеличения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) риск внезапной коронарной смерти может возрастать [7, 11].

По данным М. В. Суровцевой с соавторами, высокая желудочковая эктопическая активность, увеличение частоты сердечных сокращений в покое и при нагрузке, показатели среднесуточной вариабельности ритма сердца и дисперсии интервала QT, систолическая дисфункция миокарда левого желудочка представлены как возможные предикторы внезапной коронарной смерти у больных АГ и ИБС. Взаимосвязь представленных маркеров внезапной кардиальной смерти с ГЛЖ известна, но их значимость по мере повышения ИММЛЖ изучена недостаточно [7].

Причинами такой неблагоприятной статистики является не только недостаточная эффективность немедикаментозных и лекарственных мер в ее профилактике, но и трудности в стратификации риска развития внезапной коронарной смерти среди больных, имеющих множественные факторы риска и коморбидную патологию [7, 9].

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) у пациентов с артериальной гипертонией является важной составляющей концепции «поражения органов-мишеней», усугубляющей клинические проявления данной патологии и негативно влияющей на прогноз заболевания [12].

При развитии ГМЛЖ происходит гипертрофия кардиомиоцитов, повышение количества коллагена, фиброз миокарда. Это приводит к повышению потребности миокарда в кислороде, развитию его ишемии и аритмий, способствует развитию систолической и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка с последующим развитием хронической сердечной недостаточности [13].

Не вызывает сомнения, что распространенность отдельных признаков гипертензионного поражения органов-мишеней в старших возрастных группах выше, чем у больных молодого и среднего возраста [14, 15]. Поэтому можно предположить, что диагностическое и прогностическое значение результатов отдельных исследований различаются у пациентов, страдающих АГ, в зависимости от возраста.

Особенности ауторегуляции в условиях нарушенной перфузии зависят от сердечного выброса, с одной стороны, и нарушения тонуса мозговых сосудов – с другой. Артериальная гипертензия вызывает поражение сосудистой стенки, включая церебральные и брахиоцефальные артерии, что является одной из главных причин цереброваскулярных заболеваний [16, 17, 18, 19].

Актуальным представляется дальнейшее уточнение распространенности основных стратификационных признаков поражения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ)), их взаимосвязи и клинического значения у лиц пожилого возраста с АГ, что, возможно, позволит улучшить тактику их ведения [15].

Согласно обзору М. П. Задорожной и В. В. Разумова, доказательства связи ГЛЖ с риском сердечно-сосудистых осложнений, смертности, снижение рисков при уменьшении массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) на фоне длительной гипотензивной терапии объясняют необходимость первичного определения ММЛЖ и в динамике, что отражено в рекомендациях последних лет по диагностики и лечению пациентов с АГ [20, 21, 22, 23].

По данным А. В. Барсукова с соавт., регресс ГЛЖ, достигаемый при помощи современных подходов к лечению, ассоциируется с достоверным улучшением прогноза пациентов с АГ [24, 25, 26].

Изменение структурно-морфологических и функциональных изменений левого желудочка имеет сочетанный характер и определяется, как ремоделирование миокарда, и в первую очередь приводит к усилению жесткости миокарда. Жесткость увеличивается при фиброзе миокарда, инфильтрации, нарушении структуры мышечных волокон. Диастолическое наполнение зависит от структурно-морфологических свойств ЛЖ, характера его предыдущего сокращения, энергетической обеспеченности и многих других факторов [27, 28, 30].

Хроническая перегрузка ЛЖ при артериальной гипертензии приводит к возникновению структурно-морфологической перестройки миокарда, объединенной понятием «ремоделирования», для которого характерно наличие гипертрофии, дилатации и изменения геометрии полостей сердца и миокарда в целом, а также ультраструктуры миокарда. Ремоделирование миокарда является тем неотъемлемым субстратом, определяющим возникновение и прогрессирование сердечной недостаточности [29, 30].

По данным исследования Ю. Э. Терегулова с соавт. были выявлены возрастные отличия у больных АГ без ремоделирования и с ремоделированием левого желудочка. Пациенты с нормальной геометрией левого желудочка были достоверно моложе больных с ремоделированием. [31].

Известно, что частота ГЛЖ прогрессивно увеличивается с возрастом, часто вне зависимости от уровня артериального давления и веса [32, 34]. В исследовании М. В. Суровцевой с соавт. также установлено, что выраженность ГЛЖ, оцененная по ИММЛЖ, ассоциируется с более старшим возрастом больных и более длительным анамнезом АГ. Увеличение частоты ГЛЖ с возрастом и большей продолжительностью АГ связывают со снижением растяжимости артерий и утолщением стенок ЛЖ, что приводит к увеличению постнагрузки и напряженности стенки миокарда, являющихся важными факторами развития и прогрессирования ГЛЖ [32, 33, 34].

Цель исследования. Изучить с помощью эхокардиографии выраженность развития гипертрофии левого желудочка у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих артериальной гипертензией.

Материал и методы

В наше исследование было включено 535 пациентов в возрасте от 45 до 90 лет ККБ №2 города Красноярск, страдающих

артериальной гипертензией II-III стадии. Все пациенты были поделены по полу и возрасту. Средний возраст составил $65,24 \pm 0,43$ года. Из них 246 мужчин (46%, средний возраст $63,56 \pm 0,62$ года) и 289 женщин (54%, средний возраст $66,67 \pm 0,58$ лет).

Средний возраст мужчин в группе сравнения (45-59 лет) $53,79 \pm 0,36$ года, женщин $54,15 \pm 0,39$ года, $p = 0,841$. В группе пожилого возраста (60-74 года) средний возраст мужчин $66,42 \pm 0,4$ лет, женщин $66,86 \pm 0,38$ лет, $p = 0,709$. В группе старческого возраста средний возраст мужчин $79,88 \pm 0,78$ лет, женщин $79,68 \pm 0,48$ лет, $p = 0,992$.

Проводилось сравнение между всеми возрастными группами среди мужчин и женщин вне зависимости от стадии и стажа артериальной гипертензии. Сравнивались следующие показатели: толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, масса миокарда левого желудочка, фракция выброса. Масса миокарда левого желудочка вычислялась по следующей формуле: $1,04 \times [(ТМЖП, см + ТЗС, см + КДР, см)^3 - (КДР, см)^3] - 13,6$, где ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, КДР – конечный диастолический размер.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета SPSS Statistics 20.0. Для определения значимости различий применялся однофакторный дисперсионный анализ Краскелла-Уоллиса. При наличии достоверности проводилось парное сравнение с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Было проведено сравнение между всеми возрастными группами с учётом распределения по полу. Сравнивались следующие показатели: диаметр аорты (Ао), размер левого предсердия (ЛП), толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), фракция выброса (ФВ). Средние значения с уровнем значимости указаны в таблице 1 и таблице 2.

Таблица 1

Значения эхокардиографических показателей у лиц мужского пола

Показатель ЭхоКГ	Группа сравнения мужчины (n=92)	Группа мужчины пожилого возраст (n=120)	Группа мужчины старческого возраст (n=34)
Ао, см	$3,53 \pm 0,03$ $p^{1,3} = 0,388$	$3,57 \pm 0,03$ $p^{1,2} = 0,733$	$3,66 \pm 0,07$ $p^{2,3} = 0,517$
ЛП, см	$3,91 \pm 0,05$ $p^{1,3} = 0,000$	$4,15 \pm 0,05$ $p^{1,2} = 0,001$	$4,43 \pm 0,17$ $p^{2,3} = 0,005$
ТЗСЛЖд, см	$1,02 \pm 0,02$ $p^{1,3} = 0,007$	$1,09 \pm 0,01$ $p^{1,2} = 0,000$	$1,1 \pm 0,03$ $p^{2,3} = 0,763$
ТМЖПд, см	$1,09 \pm 0,02$ $p^{1,3} = 0,000$	$1,17 \pm 0,02$ $p^{1,2} = 0,003$	$1,25 \pm 0,04$ $p^{2,3} = 0,059$
ММЛЖ, г	$268,35 \pm 6,35$ $p^{1,3} = 0,458$	$282,51 \pm 7,49$ $p^{1,2} = 0,375$	$292,17 \pm 16,1$ $p^{2,3} = 0,894$
ФВ, %	$64,5 \pm 0,55$ $p^{1,3} = 0,523$	$61,63 \pm 0,74$ $p^{1,2} = 0,009$	$63 \pm 1,28$ $p^{2,3} = 0,23$

Примечание: $p^{1,3}$ – уровень статистической значимости различий между пациентами старческого возраста и группы сравнения; $p^{1,2}$ – уровень значимости отличий между пациентами пожилого возраста и группы сравнения; $p^{2,3}$ – уровень значимости отличий между пациентами пожилого и старческого возраста.

Среди мужчин по диаметру аорты достоверных различий выявлено не было. У женщин по данному параметру определялись достоверные различия между группами сравнения и старческого возраста (группа сравнения: $3,19 \pm 0,34$ см, группа старческого возраста: $3,35 \pm 0,05$ см, $p = 0,007$).

Таблица 2
Значения эхокардиографических показателей у лиц женского пола

Показатель ЭхоКГ	Группа сравнения женщины (n=74)	Группа женщины пожилой возраст (n=146)	Группа женщины старческий возраст (n=69)
Ао, см	3,19±0,34 P ^{1,3} =0,007	3,27±0,03 P ^{1,2} =0,112	3,35±0,05 P ^{2,3} =0,118
ЛП, см	3,69±0,05 P ^{1,3} =0,000	3,96±0,04 P ^{1,2} =0,000	4,27±0,07 P ^{2,3} =0,000
ТЗСЛЖд, см	1±0,02 P ^{1,3} =0,000	1,06±0,01 P ^{1,2} =0,002	1,1±0,02 P ^{2,3} =0,02
ТМЖПд, см	1,06±0,03 P ^{1,3} =0,000	1,12±0,02 P ^{1,2} =0,006	1,2±0,02 P ^{2,3} =0,004
ММЛЖ, г	222,36±8,29 P ^{1,3} =0,059	235,38±6,3 P ^{1,2} =0,12	240,97±8,63 P ^{2,3} =0,514
ФВ, %	66,36±0,63 P ^{1,3} =0,000	65,32±0,52 P ^{1,2} =0,069	62,88±0,97 P ^{2,3} =0,019

Примечание: p^{1,3} – уровень статистической значимости различий между пациентами старческого возраста и группы сравнения; p^{1,2} – уровень значимости отличий между пациентами пожилого возраста и группы сравнения; p^{2,3} – уровень значимости отличий между пациентами пожилого и старческого возраста.

По размеру ЛП были найдены различия между всеми возрастными группами как у мужчин, так и у женщин. У мужчин определялись достоверные различия между группой сравнения и группой пожилого возраста (группа сравнения: 3,91±0,05, группа пожилого возраста: 4,15±0,05, p=0,001). Также были различия между группой пожилого и группой старческого возраста (группа пожилого возраста: 4,15±0,05, группа старческого возраста: 4,43±0,17, p=0,005) и между группой сравнения и пожилого возраста (p=0,000).

У женщин по размеру ЛП найдены достоверные различия между группой сравнения и группой пожилого возраста (группа сравнения: 3,69±0,05, группа пожилого возраста: 3,96±0,04, p=0,000). Были также выявлены различия между группой пожилого и группой старческого возраста (группа пожилого возраста: 3,96±0,04, группа старческого возраста: 4,27±0,07, p=0,000) и между группой сравнения и пожилого возраста (p=0,000). Таким образом, в старших возрастных группах данный показатель был достоверно выше.

Были найдены достоверные различия по ФВ между мужчинами пожилого возраста и группы сравнения (группа сравнения: 64,5±0,55%, группа пожилого возраста: 61,63±0,74%, p=0,009). Также достоверные различия обнаружены у женщин группы сравнения с женщинами старческого возраста (группа сравнения: 66,36±0,63%, группа старческого возраста: 62,88±0,97, p=0,000) и между женщинами пожилого и старческого возраста (группа пожилого возраста: 65,32±0,52, группа старческого возраста: 62,88±0,97, p=0,019). ФВ у женщин группы старческого возраста была достоверно ниже по сравнению с группой сравнения и группой пожилого возраста.

ТЗСЛЖ была достоверно ниже у мужчин группы сравнения (1,02±0,02 см), чем пожилого (1,09±0,01 см, p=0,000) и старческого возраста (1,1±0,03 см, p=0,007). Также ТЗСЛЖ оказалась ниже у женщин группы сравнения (1±0,02 см), чем в группах пожилого (1,06±0,01 см, p=0,000) и старческого возраста (1,1±0,02 см, p=0,02). У женщин группы пожилого возраста ТЗСЛЖ была достоверно ниже, чем у женщин группы старческого возраста (p=0,02).

Показатели ТМЖП оказались достоверно ниже у мужчин из группы сравнения (1,09±0,02 см), чем у групп пожилого (1,17±0,02 см, p=0,003), и старческого возраста (1,25±0,04 см, p=0,000). Также ТМЖП была ниже у женщин группы сравнения (1,06±0,03 см), чем в группах пожилого (1,12±0,02 см, p=0,006) и старческого возраста

(1,2±0,02 см, p=0,000). У женщин группы пожилого возраста ТМЖП была достоверно ниже, чем у женщин группы старческого возраста (p=0,04). Данные результаты по исследованию ТЗСЛЖ и ТМЖП могут свидетельствовать о более выраженной ГЛЖ у лиц старческого возраста.

Достоверных различий по ММЛЖ ни среди мужчин, ни среди женщин не было выявлено.

Таким образом, у мужчин и у женщин размер левого предсердия в пожилом и старческом был достоверно выше, чем в группе сравнения. ТЗСЛЖ и ТМЖП достоверно выше у лиц пожилого возраста, чем у представителей группы сравнения. Также ТМЖП была достоверно выше у женщин пожилого возраста, чем у женщин старческого возраста. У мужчин пожилого возраста ФВ была достоверно ниже, чем в группе сравнения. У женщин старческого возраста ФВ достоверно ниже, чем в пожилом возрасте и группе сравнения. Достоверных различий по ММЛЖ выявлено не было.

Заключение

Результаты проведенного исследования выявили, что с возрастом отмечается повышение показателей ТЗСЛЖ и ТМЖП, это может свидетельствовать в пользу более выраженного развития ГЛЖ у лиц пожилого и старческого возраста.

По ФВ более низкие значения наблюдались у лиц пожилого и старческого возраста, что может косвенно свидетельствовать о большем снижении систолической функции миокарда у данной группы лиц.

Более выраженная ГЛЖ у лиц пожилого и старческого возраста может также быть связана с большим стажем АГ у данных пациентов.

Литература

- Chandbry KM, Chavez PA. Hypertension in the elderly: some practical considerations. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2012;79(10):694-704.DOI: 10.3949/ccjm.79a.12017.
- Хамидов НХ, Аминджанова СС, Хурсанов НМ. Влияние гипотензивной терапии на липиды крови у больных старших возрастов с изолированной систолической артериальной гипертензией. *Вестник Авиценны*. 2012;(3):102-6.
- Яковлев ВМ, Хайт ГЯ. *Основы гериатрической кардиологии*: рук. для практикующих врачей. М.: Видар; 2011.424 с.
- Шабалин ВН. *Руководство по геронтологии*: учеб. для мед. вузов. М.: Цитадель-трейд; 2005.800 с.
- Одинаев ШФ, Рафиев ХА, Асадуллаев СХ. Частота возникновения осложнений от артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. *Вестник Авиценны*. 2012;(1):84-8.
- Малов ЮС, Куликов АН. Дисфункция миокарда у больных артериальной гипертензией. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012;39(3):91-96.
- Суровцева МВ, Козилова НА, Чернявина АИ, Шатунова ИМ. Анализ маркеров повышенного риска внезапной сердечной смерти у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2012;97(5):52-7.
- Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation*. 2012;125(8):1043-52.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023846.
- Erbel R, Budoff M. Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: the memory of lifetime risk factor exposure. *European Heart Journal*. 2012;33(10):1201-13.DOI: 10.1093/eurheartj/ehs076.
- Barison A, Vergaro G, Pastormerlo LE, Ghiadoni L, Emdin M, Passino C. Markers of arrhythmogenic risk in hypertensive subjects. *Current Pharmaceutical Design*. 2011;17(28):3062-73.
- Paoletti E, Specchia C, Di Maio G, Bellino D, Damasio B, Cassottana P, Cannella G. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2004;19(7):1829-34.DOI: 10.1093/ndt/gfh288.

12. Bang CN, Gerds E, Aurigemma GP, Boman K, de Simone G, Dahlöf B, K ber L, Wachtell K, Devereux RB. Four-group classification of left ventricular hypertrophy based on ventricular concentricity and dilatation identifies a low-risk subset of eccentric hypertrophy in hypertensive patients. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2014;7(3):422-9. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001275.

13. Venkatesh BA, Volpe GJ, Donekal S, Mewton N, Liu ChY, Shea S, Liu K, Burke G, Wu C, Bluemke DA, Lima JAC. Association of longitudinal changes in left ventricular structure and function with myocardial fibrosis: the multi-ethnic study of atherosclerosis study. *Hypertension*. 2014;64(3):508-15. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03697.

14. Ребров АП, Никитина НМ, Кароли НА, Магдеева НА, Харитонов ИА, Кондакова ДА. Жесткость артерий в зависимости от наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2009;(3):54-7.

15. Рябихин ЕА, Можейко МЕ, Капустина ТЕ, Назарова ОА. Структурные изменения миокарда и эластические свойства сосудистой стенки у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014;19(1):34-7.

16. Киреев ТР, Сафуанова ГШ, Загидуллин ИМ. Состояние мозгового кровотока у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013;8(5):53-6.

17. Голованова ЕД, Силаева НН, Ковалев ДЮ. Сравнительная оценка показателей церебрального кровотока у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией и постинфарктным кардиосклерозом. *Клиническая геронтология*. 2008;14(9):73-4.

18. Малинова ЛИ, Саджая ЛА, Тихонова ЛА. Динамическая регуляция церебрального кровотока и ее клинико-лабораторные маркеры у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(4):842-5.

19. Сторожаков ГИ, Червякова ЮБ, Верещагина ГС, Малышева НВ. Эластические свойства артериальной стенки у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. *Клиническая геронтология*. 2006;(10):33-8.

20. Gardin JM, Lauer MS. Left ventricular hypertrophy: the next treatable, silent killer? *JAMA*. 2004;292(19):2396-8. DOI: 10.1001/jama.292.19.2396.

21. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.

22. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(1):7-94.

23. Задорожная МП, Разумов ВВ. Разнообразие эхокардиографических критериев определения гипертрофии миокарда левого желудочка (аналитический обзор). *Современные тенденции развития науки и техники*. 2015;(7):77-85.

24. Барсуков АВ, Зобнина МП, Таланцева МС. Гипертрофия левого желудочка и прогноз: данные пятилетнего ретроспективного наблюдения за пациентами с эссенциальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2012;8(5):385-97.

25. Larstorp ACK, Okin PM, Devereux RB. Regression of ECG-LVH is associated with lower risk of new-onset heart failure and mortality in patients with isolated systolic hypertension; the LIFE study. *American Journal of Hypertension*. 2012;25(10):1101-9. DOI: 10.1038/ajh.2012.86

26. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, Hoppe UC. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(10):901-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.034.

27. Zile MR, Le Winter MM. Left ventricular end diastolic volume is normal in patients with heart failure and a normal ejection fraction: a renewed consensus in diastolic heart failure. *Journal American College Cardiology*. 2007;49(9):982-985.

28. Shammas RL, Khan NU, Nekkanti R, Movahed A. Diastolic heart failure and left ventricular diastolic dysfunction: what we know, and what we don't know! *International Journal Cardiology*. 2007;115(3):284-292.

29. Davenport A, Anver SD, Mebazaa A. ADQI 7th: the clinical management of the cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25:2094-2106.

30. Демихова НВ, Власенко МА. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных ренопаренхиматозной артериальной гипер-

тонией с сохраненной функцией почек. *Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна*. 2012;(1024):18-22.

31. Терегулов ЮЭ, Маянская СД, Латипова ЗК, Абзалова ГФ, Садриева АА, Терегулова ЕТ, Мангушева ММ. Оценка показателей гемодинамики у больных артериальной гипертензией при различных типах ремоделирования левого желудочка. *Практическая медицина*. 2014;6(82):88-94.

32. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ. *Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению*. Москва; 2007. 432.

33. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370:591-603.

34. Суровцева МВ, Козиолова НА, Ельцова МА, Чернявина АИ. Клинико-патогенетические особенности больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка. *Здоровье семьи-21 век*. 2012;2(2):1-17.

References

1. Chandbry KM, Chavez PA. Hypertension in the elderly: some practical considerations. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2012;79(10):694-704. DOI: 10.3949/ccjm.79a.12017.

2. Khamidov HN, Amindzhanova SS, Khursanov NM. Influence of hypotensive therapy on blood lipids at patients of older ages with the isolated systolic arterial hypertension. *Avicenna's Messenger*. 2012;(3):102-106. (In Russian).

3. Yakovlev VM, Khayt GYa. *Fundamentals of geriatric cardiology: a guide for the practicing doctors*. Moscow: Vidar; 2011. 424 p. (In Russian).

4. Shabalin VN. *Guide on gerontology: the textbook for medical higher education institutions*. Moscow: Tsitadel-trade; 2005. 800 p. (In Russian).

5. Odinaev ShF, Rafiyev KhA, Asadullayev SKh. Frequency of complications from arterial hypertension at elderly people. *Avicenna's Messenger*. 2012;(1):84-8. (In Russian).

6. Malov YuS, Kulikov AN. Disfunction of the myocardium in patients with arterial hypertension. *Vestnik Rossijskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2012;39(3):91-6. (In Russian).

7. Surovtseva MV, Koziolova NA, Chernyavina AI, Shatunova IM. The analysis of markers of the increased risk of sudden heart death in patients with stable stenocardia and arterial hypertension depending on expressiveness of the left ventricle hypertrophy. *Russian Cardiology Journal*. 2012;97(5):52-7. (In Russian).

8. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation*. 2012;125(8):1043-52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023846.

9. Erbel R, Budoff M. Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: memory of lifetime risk factor exposure. *European Heart Journal*. 2012;33(10):1201-13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs076.

10. Barison A, Vergaro G, Pastormerlo LE, Ghiadoni L, Emdin M, Passino C. Markers of arrhythmogenic risk in hypertensive subjects. *Current Pharmaceutical Design*. 2011;17(28):3062-73.

11. Paoletti E, Specchia C, Di Maio G, Bellino D, Damasio B, Cassottana P, Cannella G. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: 10 year survey. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2004;19(7):1829-34. DOI: 10.1093/ndt/gfh288.

12. Bang CN, Gerds E, Aurigemma GP, Boman K, de Simone G, Dahlöf B, K ber L, Wachtell K, Devereux RB. Four-group classification of left ventricular hypertrophy based on ventricular concentricity and dilatation identifies a low-risk subset of eccentric hypertrophy in hypertensive patients. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2014;7(3):422-9. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001275.

13. Venkatesh BA, Volpe GJ, Donekal S, Mewton N, Liu ChY, Shea S, Liu K, Burke G, Wu C, Bluemke DA, Lima JAC. Association of longitudinal changes in left ventricular structure and function with myocardial fibrosis: multi-ethnic study of atherosclerosis study. *Hypertension*. 2014;64(3):508-15. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03697.

14. Rebrov AP, Nikitina NM, Karoli NA, Magdeeva NA, Kharitonova IA, Kondakova DA. Rigidity of arteries depending on existence of risk factors of cardiovascular diseases development. *The Therapeutic Archive*. 2009;(3):54-7. (In Russian).

15. Ryabikhin EA, Mozheyko ME, Kapustina TE, Nazarova OA. Structural changes of myocardium and elastic properties of the vascular wall in patients of older and senile age with arterial hypertension. *The Messenger of Ivanovo Medical Academy*. 2014;19(1):34-7. (In Russian).

16. Kireev TR, Safuanova GSh, Zagidullin IM. Condition of the brain blood-groove in patients of older age with arterial hypertension. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2013;8(5):53-6. (In Russian).
17. Golovanova ED, Silayeva NN, Kovalyov DYU. A comparative assessment of indicators of cerebral blood-groove in patients of older and senile age with arterial hypertension and postinfarction atherosclerosis. *Clinical Gerontology*. 2008;14(9):73-4. (In Russian).
18. Malinova LI, Sadzhaya LA, Tikhonova LA. Dynamic regulation of the cerebral blood-groove and its clinico-laboratory markers in patients of older age with arterial hypertension. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2011;7(4):842-5. (In Russian).
19. Storozhakov GI, Chervyakova YuB, Vereshchagina GS, Malysheva NV. Elastic properties of the arterial wall in patients with arterial hypertension of older age. *Clinical Gerontology*. 2006;(10):33-8. (In Russian).
20. Gardin JM, Lauer MS. Left ventricular hypertrophy: next treatable, silent killer? *JAMA*. 2004;292(19):2396-8. DOI: 10.1001/jama.292.19.2396.
21. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
22. Guidelines for the treatment of arterial hypertension of ESH/ESC 2013. *Russian Cardiology Journal*. 2014;(1):7-94. (In Russian).
23. Zadorozhnaya MP, Razumov VV. Variety of echocardiographic criteria of definition the left ventricle myocardium hypertrophy (analytical review). *Modern Tendencies of Development of Science and Technics*. 2015;(7):77-85. (In Russian).
24. Barsukov AV, Zobnina MP, Talantseva MS. Left ventricle hypertrophy and prognosis: data of five years' retrospective supervision over patients with essentiality hypertension. *Arterial Hypertension*. 2012;8(5):385-97. (In Russian).
25. Larstorp ACK, Okin PM, Devereux RB. Regression of ECG-LVH is associated with lower risk of new-onset heart failure and mortality in patients with isolated systolic hypertension; LIFE study. *American Journal of Hypertension*. 2012;25(10):1101-9. DOI: 10.1038/ajh.2012.86.
26. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, Hoppe UC. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(10):901-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.034.
27. Zile MR, Le Winter MM. Left ventricular end diastolic volume is normal in patients with heart failure and a normal ejection fraction: a renewed consensus in diastolic heart failure. *Journal American College Cardiology*. 2007;49(9):982-985.
28. Shammam RL, Khan NU, Nekkanti R, Movahed A. Diastolic heart failure and left ventricular diastolic dysfunction: what we know, and what we don't know! *International Journal of Cardiology*. 2007;115(3):284-292.
29. Davenport A, Anver SD, Mebazaa A. ADQI 7th: the clinical management of the cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25:2094-2106.
30. Demikhova NV, Vlasenko MA. Features of remodeling of the left ventricle in patients with a renoparenchymatous arterial hypertension with the preserved renal function. *The Messenger of the KNU named after V. N. Karazin*. 2012;(1024):18-22.
31. Teregulov YuE, Mayanskaya SD, Latipova ZK, Abzalova GF, Sadriyeva AA, Teregulova ET, Mangusheva MM. An assessment of indicators of haemodynamics in patients with arterial hypertension at various types of remodeling of the left ventricle. *Practical medicine*. 2014;6(82):88-94.
32. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV. *Arterial hypertension: keys to diagnostics and treatment*. Moscow: ;2007.432.
33. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370:591-603.
34. Surovtseva MV, Koziolova NA, Eltsova MA, Chernyavina AI. Clinicopatogenetic features of patients with stable angina pectoris and arterial hypertension depending on expressiveness of the left ventricle hypertrophy. *Health of a family-21 century*. 2012;2(2):1-17.

Сведения об авторах

Алексеев Игорь Александрович, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. +7(913)5152549; e-mail: alexeevia@mail.ru

Information about the authors

Alexeev Igor Alexandrovich, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone +8(913)5152549; e-mail: alexeevia@mail.ru

Поступила 20.02.2017 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

© РУБАНЕНКО О.А.

УДК 616.125-008.313:615.273.53

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-71-76

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ГОСПИТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ)

О.А. Рубаненко

Самарский государственный медицинский университет, Самара 443099, Российская Федерация

Цель исследования. Ретроспективно изучить особенности выбора антикоагулянтной терапии у коморбидных пациентов с разными формами фибрилляции предсердий (ФП) в реальной госпитальной практике.

Материал и методы. Обследовано 1716 пациентов, находящихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении СОККД с января 2013 по июль 2014 г. Из них выявлено 502 больных (29,3 %) с ФП (303 мужчины и 199 женщин, средний возраст составил $68,7 \pm 10,7$ лет). Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от формы ФП: I группа – больные с пароксизмальной формой, II – с персистирующей, III – с постоянной.

Результаты. Большая часть пациентов с ССЗ, представленная мужчинами, имела постоянную форму ФП. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта наблюдались с одинаковой частотой во всех трех категориях. Коморбидная патология (перенесенный инфаркт миокарда (ПИМ), перенесенное нарушение мозгового кровообращения (НМК), заболевания органов дыхания и мочевого выделения) отмечалась преимущественно у пациентов с постоянной формой ФП. NYHA III и NYHA IV встречались достоверно чаще в III группе.

Как показал анализ применения антикоагулянтной терапии, в I группе был назначен варфарин 65 больным, ривароксабан – 20, дабигатран этексилат – 12; во II группе варфарин - 93 больным, ривароксабан – 17, дабигатран – 4; в III группе варфарин 111 пациентам, ривароксабан – 24, дабигатран – 8. В большинстве случаев причинный фактор отсутствия антикоагулянта в терапии ФП не указан. Низкий комплаенс выявлен у 3,9 % пациентов.

Заключение. В нашем исследовании среди пациентов с ССЗ преобладали больные с постоянной формой ФП, в большинстве случаев представленные мужским полом, с различной коморбидной патологией. Антикоагулянтная терапия, в основном варфарин, назначена у 53,6 % пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистые заболевания, антикоагулянты.

Для цитирования: Рубаненко ОА. Антикоагулянтная терапия у коморбидных пациентов с разными формами фибрилляции предсердий (ретроспективный госпитальный анализ). Сибирское медицинское обозрение. 2017;(2):71-76. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-71-76

ANTICOAGULANT THERAPY IN COMORBIDAL PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF FIBRILLATION OF AURICLES (RETROSPECTIVE HOSPITAL ANALYSIS)

O.A. Rubanenko

Samara State Medical University, Samara 443099, Russian Federation

The aim of the research. To study retrospectively the features of the choice of anticoagulant therapy in comorbid patients with different forms of atrial fibrillation in real hospital practice.

Material and methods. A total of 1716 patients in the cardiac department of the SOKKD from January 2013 to July 2014 were examined. There were 502 patients (29.3 %) among them with AF (303 men and 199 women, the average age was 68.7 ± 10.7 years). Patients were divided into 3 groups depending on the form of AF: group I - patients with paroxysmal form, II - with persistent, III - with constant.

Results. Most of the patients with CVD, represented by men, had a permanent form of AF. Arterial hypertension, diabetes mellitus, diseases of the gastrointestinal tract were observed with the same frequency in all three categories. The comorbid pathology (previous myocardial infarction (PMI), cerebral circulation disorder (CCD), respiratory and urinary diseases) was noted mainly in patients with a permanent form of AF. NYHA III and NYHA IV were significantly more common in group III.

As per analysis of the use of anticoagulant therapy, in the I group were prescribed warfarin to 65 patients, rivaroxaban - 20, dabigatran etexilate - 12; in the II group warfarin - 93 patients, rivaroxaban - 17, dabigatran - 4; in the III group warfarin 111 patients, rivaroxaban - 24, dabigatran - 8. In most cases, the causative factor of anticoagulant absence in therapy of AF is not indicated. Low compliance was found in 3.9 % of patients.

Conclusion. In our study among patients with CVD, patients with a constant form of AF were prevailed, most of them were of male sex, with different comorbid pathology. Anticoagulant therapy, mainly warfarin, was prescribed in 53.6 % of patients.

Key words: atrial fibrillation, cardiovascular diseases, anticoagulants.

Citation: Rubanenko OA. Anticoagulant therapy in comorbidal patients with different forms of fibrillation of auricles (retrospective hospital analysis). Siberian Medical Review. 2017;(2): . DOI: 10.20333/2500136-2017-2-

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – распространенная аритмия, частота которой увеличивается с возрастом. Неклапанная ФП является актуальной проблемой в клинической медицине, поскольку сопровождается увеличением случаев госпитализации и летальных исходов вследствие тромбоэмболических осложнений, появления и прогрессирования сердечной недостаточности при левожелудочковой дисфункции, снижением переносимости физической нагрузки среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1,2]. Серьезным последствием является тяжелая инвалидизация больных с фибрилляцией предсердий при органических поражениях сердца. Смертность больных с ФП увеличивается вдвое независимо от наличия других известных факторов риска [3].

Фибрилляция предсердий повышает риск инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта, большинство из которого связаны с тромбоэмболией в церебральные артерии вследствие тромбоза ушка левого предсердия [4]. Ишемический инсульт у больных с ФП чаще заканчивается смертью по сравнению с инсультом другой природы, приводит к наиболее выраженному нарушению ментальной функции и чаще рецидивирует [5]. Существует несоответствие между рекомендациями по антикоагулянтной терапии и частотой ее назначения в клинической практике [6].

Цель исследования. Ретроспективно изучить особенности выбора антикоагулянтной терапии у коморбидных пациентов с разными формами фибрилляции предсердий в реальной госпитальной практике.

Материал и методы

Обследовано 1716 пациентов, находящихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении СОККД с января 2013

по июль 2014 гг. Из них выявлено 502 больных (29,3%) с ФП (303 мужчины и 199 женщин). Средний возраст составил $68,7 \pm 10,7$ лет. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от формы ФП: I группа – больные с пароксизмальной, II – с персистирующей, III – с постоянной формой.

У всех пациентов проводился сбор жалоб, анамнеза, физикальное исследование. Для определения функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) выполнялся тест 6-минутной ходьбы. Измерение артериального давления (АД) осуществлялось методом Н.С. Короткова с помощью сертифицированного ртутного сфигмоманометра.

Выполнялись общеклинические исследования. В числе инструментальных методов всем пациентам проводились электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое триплексное сканирование артерий брахиоцефального ствола. Исследования осуществлялись на ультразвуковых сканерах Logiq – 5;7 (США) мультисекторным линейным датчиком 4-10 МГц и мультисекторным конвексным датчиком 2,5-5 МГц.

Оценка риска тромбоэмболических осложнений проводилась по шкале CHA₂DS₂Vasc, риска кровотечений – HASBLED. Для подтверждения диагноза ишемическая болезнь сердца осуществлялось нагрузочное тестирование, по показаниям коронарография.

Критерии не включения: пациенты с клапанной патологией, в т.ч. протезированными клапанами, с тромбоэмболией легочной артерии, мио- и перикардитами, с заболеваниями щитовидной железы.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Оценка полученных данных произведена методами параметрической статистики при подчинении данных закону нормального

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ФП (n, %)

Показатель	I	II	III
Пациенты (мужчины, n (%))	172 (102, 59,3%)	145 (95, 65,5%)	185 (106, 57,3%)
Средний возраст (лет)	65±10,8	69,3±9,2	73±10,5**
Стенокардия стабильная	28 (16,3%)	14 (9,7%)	42 (22,7%)*
Стенокардия нестабильная	30 (17,4%)	23 (15,9%)	31 (16,8%)
Инфаркт миокарда с з.О	36 (20,9%)	16 (11,0%)*	21 (11,4%)*
Инфаркт миокарда без з.О	15 (8,7%)	9 (6,2%)	19 (10,3%)
Перенесенный инфаркт миокарда	48 (28,6%)	31 (21,4%)	58 (31,4%)
Артериальная гипертония	149 (86,6%)	134 (92,4%)	165 (89,2%)
Средний ф.кл. NYHA	2,6±0,4	2,6±0,3	3,0±0,3
NYHA I	3 (1,8%)	3 (2,1%)	-
NYHA II	117 (68,0%)	105 (72,4%)	88 (47,6%)*
NYHA III	49 (28,4%)	32 (22,0%)	86 (46,5%)*
NYHA IV	3 (1,8%)	5 (3,4%)	11 (6,0%)*
Желудочковая экстрасистолия	53 (30,8%)	42 (30,0%)	43 (23,2%)
Перенесенное нарушение мозгового кровообращения	28 (16,7%)	18 (12,4%)	38 (20,5%)*
Сахарный диабет	45 (26,2%)	34 (23,4%)	52 (28,1%)
Заболевания органов дыхания	12 (7,0%)	8 (5,5%)	21 (11,4%)
Заболевания органов мочевого выделения	30 (17,4%)	33 (22,8%)	41 (22,2%)
Заболевания желудочно – кишечного тракта	48 (27,9%)	48 (33,0%)	46 (25,0%)

Примечание: * – p<0,05 I-II группы, ** – p<0,05 I-III группы, *** – p<0,05 II-III группы.

распределения. Среди методов непараметрической статистики использовался критерий Манни - Уитни. Значения представлены в виде M ± SD. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов с разными формами ФП представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, большая часть пациентов с ССЗ, представленная мужчинами, имела постоянную форму ФП. Если пароксизмальная и персистирующая формы ФП чаще встречались у больных до 70 лет, то постоянная форма ФП в более старших возрастных группах.

ССЗ включали различные формы ишемической болезни сердца: стенокардию стабильную и нестабильную, инфаркт миокарда. Кардиоваскулярная патология отмечалась в среднем до 20% случаев каждая в разных группах. Артериальная гипертония, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта наблюдались с одинаковой частотой во всех трех категориях. Коморбидная патология (перенесенный инфаркт миокарда (ПИМ), перенесенное нарушение мозгового кровообращения (НМК), заболевания органов дыхания и мочевого выделения) отмечалась преимущественно у пациентов с постоянной формой ФП. NYHA III и NYHA IV встречались достоверно чаще в III группе.

Данные гемодинамических параметров представлены в таблице 2.

Таблица 2

Эхокардиографические показатели

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
ЛП, мм	43,6±6	44±7	47±6
МЖП, мм	11,6±4	12,6±3	12,8±2
ЗСЛЖ, мм	11,6±3	12,3±3	12,5±2
КДО, мл	122±41	141±69*	157±71***
КДР, мм	52,4±8	54,6±9	55,8±5
КСО, мл	61,2±23	69,8±48	74±19**
КСР, мм	39±10	41±10	49,5±5
ПП, мм	44,8±11	44,6±7	49±3
ПЖ, мм	28±4	28,6±5	30±7
Давление в ЛА, мм.рт.ст.	20,3±8	31±8*	38±9**
ФВ ЛЖ, %	58±10	53,6±13*	47±11***
ИММЛЖ, г/м2	122±31	128±40	142±65***

Примечание: * – p<0,05 I-II группы, ** – p<0,05 I-III группы, *** – p<0,05 II-III группы.

Не было выявлено достоверных различий между группами по толщине межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), при этом наблюдалось увеличение данных показателей во всех когортах. Отмечалось увеличение диаметра левого предсердия (ЛП) в представленных группах, однако данные не достигли статистической значимости. Конечно-диастолический объем (КДО) и конечно-систолический объем (КСО), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) были значимо больше в III группе. Конечно-диастолический размер (КДР) и конечно-систолический размер (КСР) постепенно нарастали с I по III группу. Давление в легочной артерии (ЛА) было достоверно выше в группе с персистирующей и постоянной формами ФП по сравнению с пароксизмальной. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с каждой группой уменьшалась статистически значимо. Средний размер правого желудочка (ПЖ) изменялся в указанных категориях недостоверно.

Для решения вопроса о назначении антикоагулянтной терапии проводилась оценка риска инсульта и кровотечения по соответствующим шкалам (табл. 3).

Таблица 3

Распределение пациентов по шкалам CHA₂DS₂Vasc и HASBLED (n, %)

Шкалы	I	II	III
CHA ₂ DS ₂ Vasc 0	8	10	6
CHA ₂ DS ₂ Vasc 1	25	26	16
CHA ₂ DS ₂ Vasc ≥2	139	109	163
Hasbled ≥3	58	52	105
Hasbled <3	114	93	80

Как показал анализ применения антикоагулянтной терапии, выявлено, что в I группе был назначен варфарин 65 больным, ривароксабан – 20, дабигатрана этексилат – 12; во II группе варфарин – 93 больным, ривароксабан – 17, дабигатран – 4; в III группе варфарин 111 пациентам, ривароксабан – 24, дабигатран – 8.

В таблице 4 указаны причины, при которых не назначалась антикоагулянтная терапия.

Таблица 4
**Причинные факторы отсутствия
 антикоагулянтной терапии**

Факторы	№ пациентов (%)
Неконтролируемая артериальная гипертензия	2 (0,4%)
Невозможность контроля МНО	17 (3,4%)
Самостоятельная отмена препарата	19 (3,9%)
Терминальная хроническая болезнь почек	6 (1,2%)
Повышение уровня АлАТ, АсАТ выше трех верхних границ нормы	7 (1,4%)
Эрозивный гастрит или язвенная болезнь в стадии обострения	11 (2,2%)
Аллергическая реакция на антикоагулянты	1 (0,2%)
Макрогематурия	6 (1,2%)
Анемия тяжелой степени	5 (1,0%)
Положительный анализ кала на скрытую кровь	3 (0,6%)
Опухолевые заболевания	4 (0,8%)
Причина не указана	67 (13,3%)

Таким образом, в большинстве случаев причинный фактор отсутствия антикоагулянта в терапии ФП не выявлен. Низкий комплаенс пациентов остается актуальной проблемой, что требует проведения школ по ведению больных с аритмией.

В нашей работе продемонстрировано, что с возрастом увеличивается число больных с постоянной формой ФП, что наблюдается в других исследованиях [7,8]. Однако после 80 лет наблюдается резкий спад, что, возможно, обусловлено средней продолжительностью жизни в России (в среднем 69,8 лет, у мужчин 64 года, у женщин 75,6 лет). Постоянная форма аритмии отмечалась несколько чаще других форм, что отличает нашу работу от данных литературы [7]. У большинства пациентов с ФП наблюдалась коморбидная и симультиантная патология, включая артериальную гипертензию, перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет, поражение органов дыхания, мочевого выделения. Перенесенное НМК и НУНА III-IV чаще встречались в группе пациентов с постоянной формой ФП, что согласуется с результатами J.D. Jones et al. (2013) [9]. S. Lara-Vaca (2014) отразил, что больные с ФП и контролем частоты сердечных сокращений были старше (68 ± 13 лет), чаще имели клапанную патологию (42%), выраженную сердечную недостаточность (35%), дисфункцию левого желудочка (33%), сахарный диабет (25%), и вероятность развития инсульта у них была выше по сравнению с пациентами с ФП и контролем ритма [10].

Нами выявлено, что до 20% больных каждой группы перенесли НМК. E. Shantsila (2015) показал, что из 2259 пациентов с ФП большинство имели высокий риск возникновения инсульта, при этом наблюдение в течение года продемонстрировало развитие НМК в 67 (3%) случаях и в 214 (9,5%) случаях – летальный исход [11].

В нашем исследовании в группе больных с постоянной формой ФП отмечался наибольший размер ЛП, КСО, КДО, давление в ЛА, ИММЛЖ, низкая ФВ ЛЖ. Увеличение данных параметров обусловлено, в первую очередь, наличием артериальной гипертензии, острым ИМ и ПИМ, что ведет к перегрузке левых камер сердца со снижением сократительной функции ЛЖ. H.C. Misirli (2015) в своей работе приходит к выводу, что дилатация ЛП является важным маркером цереброваскулярных заболеваний, и если она сопровождается возникновением ФП, то становится еще более значимым показателем [12].

Прямые пероральные антикоагулянты (ПАК) также эффективны и не менее безопасны, чем варфарин. Поскольку ПАК не

требуют регулярного мониторинга специфических параметров сыворотки крови, взаимодействие пациентов с работниками здравоохранения может быть уменьшено. Ряд авторов изучали приверженность пациентов с ФП к терапии ПАК [13,14]. В настоящее время разработана модифицированная шкала CHA₂DS₂-Vasc, которая учитывает возраст от 50 до 74 лет и способствует, по мнению авторов, лучшему контролю антитромбоцитарной терапии [15]. Калькулятор ATRIA более достоверно позволяет оценить риск инсульта по сравнению со шкалой CHA₂DS₂-Vasc, что предотвращает чрезмерное назначение антикоагулянтов [16]. G.F. Polenz et al. (2015) показал, что CHA₂DS₂-Vasc прогнозирует риск неблагоприятных исходов, в том числе инсульт и смертность, у больных без ФП [17]. Новая шкала ABC, основанная на трех параметрах (возраст, история кровотечения, лабораторные показатели), определяет риск кровотечений значимо чаще [18].

В работе X.C. Yao et al. (2016) приверженность к антикоагулянтам в реальной практике была снижена. Удовлетворительный комплаенс отмечался при применении ПАК, не требующих контроля показателей крови [19]. Частота назначения препаратов увеличивается при наличии по шкале CHA₂DS₂-Vasc более 2 баллов [20]. Наблюдается недостаточное использование антагонистов витамина К в лечении больных с ФП [21]. У 40% больных, принимающих варфарин, в последующие 12 месяцев выявляется несвоевременный контроль МНО [22].

По нашим данным, антикоагулянтная терапия у больных с ФП назначалась в преобладающем большинстве, что согласуется со сведениями других авторов. В работе M.W. Cullen (2013) варфарин получали 71% пациентов, в то время как дабигатран получали только 5% пациентов, при этом частота назначения антикоагулянтов значительно увеличилась среди пациентов с наличием более двух баллов по шкале CHADS₂ (от 53% для CHADS₂=0 до 80% для CHADS₂≥2 (p<0,001) [23].

В нашем исследовании в 13,3% случаев причина неприменения антикоагулянтов не указана. Отмечалась уменьшение комплаенса в 3,9% случаев. В работе S.I. Patel (2017), проводившейся в 2011-2013 гг., продемонстрировано, что только 34% больных были привержены к терапии антикоагулянтами [24]. При этом комплаенс среди больных, принимающих ПАК и варфарин, был сопоставим, несмотря на необходимость контроля МНО. По нашим данным отсутствие антикоагулянтов встречалось преимущественно среди больных с пароксизмальной формой ФП и острым ИМ. Y. Dai (2017) в исследовании CAMI 2013-2014 гг. выявил в группе пациентов с ИМ, у которых развилась ФП, высокий риск госпитальной смертности и других побочных осложнений. Однако при выписке наблюдалась недостаточная частота рекомендованной терапии варфарином [25]. M.S. Virdee (2017) отмечал, что 523 пациента (31% выявленных больных с ФП и CHA₂DS₂-Vasc ≥1 / ≥2 (мужчина / женщина)) не получали антикоагулянты (26 впоследствии умерли, осталось 497 больных). После результатов диагностических исследований и заключений специалистов 202 (41%) пациента должны были принимать антикоагулянты, 251 (51%) не имели право на получение антикоагулянтов, 103 (21%) назначены антикоагулянты (56 варфарина, 47 ПАК) [26]. В нашей работе большая часть больных (269 человек) принимали варфарин.

E. Shantsila (2015) и ранее нами показано, что назначение пероральных антикоагулянтов значительно снижало частоту возникновения инсульта (отношение шансов (ОШ) – 0,60, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,45-0,81) и смерти (ОШ=0,54, 95% ДИ 0,38-0,75, p<0,001) среди пациентов с умеренным или высоким риском инсульта, что диктует необходимость использования препаратов с целью своевременного предотвращения неблагоприятных событий [11,27].

Заключение

В нашем исследовании среди пациентов с ССЗ преобладали больные с постоянной формой ФП, в большинстве случаев представленные мужским полом, с различной коморбидной патологией. Антикоагулянтная терапия, в основном варфарин, назначена у 53,6% пациентов.

Литература

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370–5.
- McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, Lewis BS, Gersh BJ, van Diepen S, Amerena J, Bartunek J. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circulation. Heart Failure*. 2013;6(3):451-60.DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143.
- Le Heuzey JY, Paziand O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Guize L. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: The COCAF study. *American Heart Journal*. 2004;147(1):121–36.
- Рубаненко АО, Шукин ЮВ. Факторы, ассоциированные с развитием тромбоза ушка левого предсердия у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. *Клиническая медицина*. 2014;92(11):29-34.
- McGrath ER, Kapral MK, Fang J, Eikelboom JW, Conghaile Ao, Canavan M, O'Donnell MJ; Investigators of the Ontario Stroke Registry. Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke. *Neurology*. 2013;81(9):825-32.DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a2cc15.
- Vanbeselaere V, Truyers C, Elli S, Buntinx F, De Witte H, Degryse J, Henard S, Vaes B. Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016(16):61.DOI: 10.1186/s12872-016-0235-1.
- Буланова НА, Стажадзе ЛЛ, Алексеева ЛА. Распространенность фибрилляции предсердий у больных, наблюдаемых в условиях поликлиники. *Кардиология*. 2011(12):29-35.
- Рубаненко АО, Шукин ЮВ, Терешина ОВ. Распространенность аритмий у пациентов пожилого возраста терапевтического профиля. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2015(3-2):134-7.
- Jones JD, Khand AU, Douglas H, Ashrafi R, Shaw M, Cleland JG. The intersection of atrial fibrillation and heart failure in a hospitalised population. *Acta Cardiologica*. 2013;68(4):395-402.
- Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, Martínez-Flores E, Iturralde-Torres P. The Mexican Registry of Atrial Fibrillation (ReMeFa). *Gaceta Médica de México*. 2014;150(1):48-59.
- Shantsila E, Wolff A, Lip GY, Lane DA. Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. *The British Journal of General Practice*. 2015;65(630):e16-23.DOI: 10.1111/ijcp.12625.
- Misirli HC, Yanar HT, Erdogan SN, Akkilic EC, Ozkan D, Bayram T, Araz O. Frequency of left atrial dilatation in ischemic stroke. *Northern Clinics of Istanbul*. 2015;2(1):7-12.DOI: 10.14744/nci.2015.83007.
- Chiang CE, Wang KL, Lin SJ. Asian strategy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(2):ii31-9.DOI: 10.1093/europace/euv231.
- Testa S, Tripodi A, Legnani C, Pengo V, Abbate R, Dellanoce C, Carraro P, Salomone L, Panizza R, Paoletti O, Poli D, Palareti G; START-Laboratory Register. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. *Thrombosis Research*. 2016;137:178-83.DOI: 10.1016/j.thromres.2015.12.001.
- Chao TF, Lip GY, Liu CJ, Tuan TC, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chen TJ, Chiang CE, Chen SA. Validation of

a Modified CHA2DS2-VASc Score for Stroke Risk Stratification in Asian Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Stroke*. 2016;47(10):2462-9.DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013880.

16. van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, Leufkens HG, van Staa TP. Comparative Performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a National Primary Care Database. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(17):1851-9.DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.033.

17. Polenz GF, Leiria TL, Essebag V, Kruse ML, Pires LM, Nogueira TB, Guimarães RB, Santanna RT, DE Lima GG. CHA2DS2 VASc Score as a Predictor of Cardiovascular Events in Ambulatory Patients without Atrial Fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2015;38(12):1412-7. DOI: 10.1111/pace.12744.

18. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387(10035):2302-11.DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8.

19. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Shah ND, Noseworthy PA. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(2):e003074.DOI: 10.1161/JAHA.115.003074.

20. Carter L, Gardner M, Magee K, Fearon A, Morgulis I, Doucette S, Sapp JL, Gray C, Abdelwahab A, Parkash R. An Integrated Management Approach to Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(1):e002950.DOI: 10.1161/JAHA.115.002950.

21. Barón-Esquivias G, Gómez S, Brufau H, García L, Amo C, Gutierrez JM, Wu L, Salmerón F, Pinilla S, López V. Care Indicators in Patients With Atrial Fibrillation: Assessment of Sex Differences and Management of Clinical Problems. *Revista Española de Cardiología (English ed.)*. 2016;69(4):384-91.DOI: 10.1016/j.rec.2015.08.021.

22. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, Vargas D, García N. Anticoagulation Control in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Attended at Primary Care Centers in Spain: The PAULA Study. *Revista Española de Cardiología (English ed.)*. 2015;68(9):769-76.DOI: 10.1016/j.rec.2015.04.017.

23. Cullen MW, Kim S, Piccini JP Sr, Ansell JE, Fonarow GC, Hylek EM, Singer DE, Mahaffey KW, Kowey PR, Thomas L, Go AS, Lopes RD, Chang P, Peterson ED, Gersh BJ; ORBIT-AF Investigators. Risks and Benefits of Anticoagulation in Atrial Fibrillation: Insights From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013;6(4):461-9.DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000127.

24. Patel SI, Cherington C, Scherber R, Barr K, McLemore R, Morisky DE, Cha S, Mookadam F, Shamoun F. Assessment of Patient Adherence to Direct Oral Anticoagulant vs Warfarin Therapy. *Journal of the American Osteopathic Association*. 2017;117(1):7-15.DOI: 10.7556/jaoa.2017.002.

25. Dai Y, Yang J, Gao Z, Xu H, Sun Y, Wu Y, Gao X, Li W, Wang Y, Gao R, Yang Y. Atrial fibrillation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: analysis of the china acute myocardial infarction (CAMI) registry. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):2.DOI: 10.1186/s12872-016-0442-9.

26. Virdee MS, Stewart D. Optimizing the use of oral anticoagulant therapy for atrial fibrillation in primary care: a pharmacist-led intervention. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2017;Jan 3:..DOI: 10.1007/s11096-016-0419-x. [Epub ahead of print].

27. Рубаненко ОА. Прогнозирование и профилактика кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. *Российский медицинский журнал*. 2015(6):5-8.

References

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national

- implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370–5.
2. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, Lewis BS, Gersh BJ, van Diepen S, Amerena J, Bartunek J. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circulation*. 2013;6(3):451-60.DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143.
 3. Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Guize L. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: The COCAF study. *American Heart Journal*. 2004;147(1):121–36.
 4. Rubanenko AO, Shchukin YuV. Factors associated with thrombosis of the left atrial appendage in patients with chronic atrial fibrillation. *Klinicheskaja Medicina*. 2014;92(11):29-34. (In Russian)
 5. McGrath ER, Kapral MK, Fang J, Eikelboom JW, Conghaile Aó, Canavan M, O'Donnell MJ; Investigators of the Ontario Stroke Registry. Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke. *Neurology*. 2013;81(9):825-32.DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a2cc15.
 6. Vanbeselaere V, Truyers C, Elli S, Buntinx F, De Witte H, Degryse J, Henrard S, Vaes B. Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016(16):61.DOI: 10.1186/s12872-016-0235-1.
 7. Bulanova NA, Stazhadze LL, Alekseeva LA, Dubrovina EV, Dorofeeva EV. Prevalence of atrial fibrillation among patients under observation by an outpatient clinic. *Kardiologiya*. 2011;51(12):29-35. (In Russian)
 8. Rubanenko AO, Shchukin YuV, Tereshina OV. Prevalence of arrhythmias in elderly therapeutic patients. *Sovremennye Tendencii Razvitiya Nauki i Tehnologij*. 2015(3-2):134-7. (In Russian)
 9. Jones JD, Khand AU, Douglas H, Ashrafi R, Shaw M, Cleland JG. The intersection of atrial fibrillation and heart failure in a hospitalised population. *Acta Cardiologica*. 2013;68(4):395-402.
 10. Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, Martínez-Flores E, Iturralde-Torres P. The Mexican Registry of Atrial Fibrillation (ReMeFa). *Gaceta Médica de México*. 2014;150(1):48-59.
 11. Shantsila E, Wolff A, Lip GY, Lane DA. Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. *The British Journal of General Practice*. 2015;65(630):e16-23.DOI: 10.1111/ijcp.12625.
 12. Misirli HC, Yanar HT, Erdogan SN, Akkiliç EC, Ozkan D, Bayram T, Araz O. Frequency of left atrial dilatation in ischemic stroke. *Northern Clinics of Istanbul*. 2015;2(1):7-12.DOI: 10.14744/nci.2015.83007.
 13. Chiang CE, Wang KL, Lin SJ. Asian strategy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(2):ii31-9.DOI: 10.1093/europace/euv231.
 14. Testa S, Tripodi A, Legnani C, Pengo V, Abbate R, Dellanocce C, Carraro P, Salomone L, Paniccchia R, Paoletti O, Poli D, Palareti G; START-Laboratory Register. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. *Thrombosis Research*. 2016;137:178-83.DOI: 10.1016/j.thromres.2015.12.001.
 15. Chao TF, Lip GY, Liu CJ, Tuan TC, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chen TJ, Chiang CE, Chen SA. Validation of a Modified CHA2DS2-VASc Score for Stroke Risk Stratification in Asian Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Stroke*. 2016;47(10):2462-9.DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013880.
 16. van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, Leufkens HG, van Staa TP. Comparative Performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a National Primary Care Database. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(17):1851-9.DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.033.
 17. Polenz GF, Leiria TL, Essebag V, Kruse ML, Pires LM, Nogueira TB, Guimarães RB, Santanna RT, DE Lima GG. CHA2DS2 VASc Score as a Predictor of Cardiovascular Events in Ambulatory Patients without Atrial Fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2015;38(12):1412-7. DOI: 10.1111/pace.12744.
 18. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387(10035):2302-11.DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8.
 19. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Shah ND, Noseworthy PA. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(2):e003074.DOI: 10.1161/JAHA.115.003074.
 20. Carter L, Gardner M, Magee K, Fearon A, Morgulis I, Doucette S, Sapp JL, Gray C, Abdelwahab A, Parkash R. An Integrated Management Approach to Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(1):e002950.DOI: 10.1161/JAHA.115.002950.
 21. Barón-Esquivias G, Gómez S, Brufau H, García L, Amo C, Gutiérrez JM, Wu L, Salmerón F, Pinilla S, López V. Care Indicators in Patients With Atrial Fibrillation: Assessment of Sex Differences and Management of Clinical Problems. *Revista Española de Cardiología (English ed.)*. 2016;69(4):384-91.DOI: 10.1016/j.rec.2015.08.021.
 22. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, Vargas D, García N. Anticoagulation Control in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Attended at Primary Care Centers in Spain: The PAULA Study. *Revista Española de Cardiología (English ed.)*. 2015;68(9):769-76.DOI: 10.1016/j.rec.2015.04.017.
 23. Cullen MW, Kim S, Piccini JP Sr, Ansell JE, Fonarow GC, Hylek EM, Singer DE, Mahaffey KW, Kowey PR, Thomas L, Go AS, Lopes RD, Chang P, Peterson ED, Gersh BJ. Risks and Benefits of Anticoagulation in Atrial Fibrillation: Insights From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013;6(4):461-9.DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000127.
 24. Patel SI, Cherington C, Scherber R, Barr K, McLemore R, Morisky DE, Cha S, Mookadam F, Shamoun F. Assessment of Patient Adherence to Direct Oral Anticoagulant vs Warfarin Therapy. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017;117(1):7-15.DOI: 10.7556/jaoa.2017.002.
 25. Dai Y, Yang J, Gao Z, Xu H, Sun Y, Wu Y, Gao X, Li W, Wang Y, Gao R, Yang Y. Atrial fibrillation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: analysis of the china acute myocardial infarction (CAMI) registry. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):2.DOI: 10.1186/s12872-016-0442-9.
 26. Virdee MS, Stewart D. Optimizing the use of oral anticoagulant therapy for atrial fibrillation in primary care: a pharmacist-led intervention. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2017 Jan 3:..DOI: 10.1007/s11096-016-0419-x. [Epub ahead of print].
 27. Rubanenko OA. The prognostication and prevention of cardioembolic stroke in patients with atria fibrillation. *Medical Journal of Russian Federation*. 2015(6):5-8. (In Russian)

Сведения об авторах

Рубаненко Олеся Анатольевна, Самарский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 443099, Самара, ул. Чапаевская, г. 89; тел.: +7(937)1887780; e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

Information about the authors

Rubanenko Olesya Anatolevna, Samara State Medical University; Address: 89, Chapaevskaya Str., Samara, Russian Federation 443099; Phone: +7(937)1887780; e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

Поступила 08.02.2017 г.
Принята к печати 26.04.2017 г.

© БАЗДЫРЕВ Е. Д., ПОЛИКУТИНА О. М., КАЛИЧЕНКО Н. А., СЛЕПЫНИНА Ю. С., БАРБАРАШ О. Л.

УДК : 616.12-005.4 + 616.2.008]-07

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-77-84

НАРУШЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПЕРЕД ПЛАНОВЫМ ПРОВЕДЕНИЕМ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Е. Д. Баздырев¹, О. М. Поликутина¹, Н. А. Каличенко², Ю. С. Слепынина¹, О. Л. Барбараш^{1,3}

¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово 650002, Российская Федерация ²Кемеровский кардиологический диспансер, Кемерово 650002, Российская Федерация

³Кемеровский государственный медицинский университет

Цель исследования. Выявить основные типы респираторных нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), поступивших для планового проведения коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. Обследованы пациенты с ИБС, поступившие для планового проведения КШ. Формирование групп основывалось как на наличии в анамнезе, так и выявленной респираторной патологии на дооперационном этапе. С целью выявления респираторных нарушений проведен комплекс исследований включающих спирометрию, бодиплетизмографию и определение диффузионной способности легких на бодиплетизмографе EliteDI-220v (MedicalGraphicsCorporation, США).

Результаты. У пациентов всех обследованных групп параметры дыхания были в пределах должных значений, за исключением индекса Тиффно – у пациентов с впервые выявленной патологией респираторной системы, который был ниже и уровня диффузионной способности легких – у пациентов с наличием патологии респираторной системы (как известной ранее, так и выявленной на этапе поступления на КШ) по сравнению с изолированной ИБС. Среди всех типов вентиляционных расстройств, преобладающим – была обструкция дыхательных путей. Признаки формирования «воздушной ловушки» встречались чаще, чем гиперинфляции легочной ткани.

Заключение. Признаки дисфункции респираторной системы верифицированы у большинства пациентов с ИБС поступивших для кардиохирургического лечения. Среди всех типов вентиляционных расстройств обструктивный паттерн был преобладающим.

Ключевые слова: респираторная система, ишемическая болезнь сердца, типы респираторных нарушений, коронарное шунтирование.

Для цитирования: Баздырев ЕД, Поликутина ОМ, Каличенко НА, Слепынина ЮС, Барбараш ОЛ. Нарушение респираторной функции легких у пациентов с ишемической болезнью сердца перед плановым проведением коронарного шунтирования. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(2):77-84. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-77-84

DISORDERS OF RESPIRATORY FUNCTION OF LUNGS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE BEFORE PLANNING CORONARY BYPASS GRAFTING

E. D. Bazdyrev¹, O. M. Polikutina¹, N. A. Kalichenko², Yu. S. Slepynina¹, O. L. Barbarash^{1,3}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo 650002, Russian Federation

²Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo 650002, Russian Federation

³Kemerovo State Medical University, Kemerovo 650029, Russian Federation

The aim of the research. To identify the main types of respiratory disorders in patients with coronary heart disease (CHD) that came for routine coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. Patients with CHD that had come to the planned CABG were examined.

The formation of groups was based both on the presence in the anamnesis, and the revealed respiratory pathology at the preoperative stage. In order to identify respiratory disorders, a set of studies including spirometry, bodipletizmography and determination of the diffusivity of the lungs on the EliteDI-220v bodipletizmograph (MedicalGraphicsCorporation, USA) was performed.

Results. In patients of all the examined groups, respiratory parameters were within the proper values, with the exception of the Tiffno index - in patients with a newly diagnosed pathology of the respiratory system that was lower and the level of diffusivity of the lungs - in patients with a respiratory system pathology (as previously known and revealed at the stage of admission to the CABG) in comparison with isolated CHD. Among all types of ventilation disorders, the predominant one was respiratory tract obstruction. Signs of the formation of the "air trap" were more common than the hyperinflation of lung tissue.

Conclusion. Signs of dysfunction of the respiratory system have been verified in the majority of patients with CHD admitted for cardiac surgery. Among all types of ventilation disorders, the obstructive pattern was prevalent.

Key words: respiratory system, ischemic heart disease, types of respiratory disorders, coronary bypass grafting.

Citation: Bazdyrev ED, Polikutina OM, Kalichenko NA, Slepynina YuS, Barbarash OL. Disorders of respiratory function of lungs in patients with ischemic heart disease before planning coronary bypass grafting. Siberian Medical Review. 2017;(2):77-84. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-77-84

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет занимает лидирующее место среди причин смертности во многих экономически развитых странах [1, 2]. Коморбидность

– сочетание у одного пациента нескольких заболеваний становится закономерной характеристикой современного больного. Пациенты с наличием одновременно нескольких заболеваний в настоящее время являются больше правилом, чем исключени-

ем [3,4]. В кардиологической и кардиохирургической практике коморбидность увеличивает риск развития осложнений основного заболевания и сопряжена с более высокими показателями госпитальной летальности [5]. Согласно проведенному анализу регистрового исследования (2000-2009 гг.), Л.А. Эфрос и И.В. Самородская пришли к выводу о высокой частоте выявления таких сопутствующих заболеваний как, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), заболевания желудочно-кишечного тракта и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) у пациентов с ИБС, поступивших для проведения коронарного шунтирования (КШ) [5]. Авторы сделали предположение о том, что частота коморбидности ИБС в общей популяции еще выше, обосновывая это более жестким отбором пациентов для кардиохирургического вмешательства [5].

В настоящее время тема коморбидности обсуждается с позиции сочетания ИБС, прежде всего, с такими заболеваниями как, АГ, СД, нарушение функции почек [5,6]. Появились исследования, в которых авторы устанавливают характер и степень взаимного отягощения ИБС и ХОБЛ, в том числе влияние ХОБЛ на результаты КШ [7].

Известно, что изменения показателей функции дыхания могут регистрироваться у пациентов с ИБС даже и при отсутствии коморбидной патологии респираторной системы. При этом маркеры респираторной дисфункции у данной категории пациентов могут выступать независимыми предикторами неблагоприятного прогноза [8,9]. Причины такой закономерности связаны, прежде всего, с проявлениями недостаточности кровообращения и степенью ее выраженности, закономерно влияющими на ряд показателей дыхания.

Кроме того, в настоящее время дисфункция респираторной системы как один из органов мишеней рассматривается при многих соматических заболеваниях, в том числе ИБС, АГ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), СД, хроническая болезнь почек (ХБП), ожирение, являясь отражением системной природы этих заболеваний [10,11,12,13,14].

Однако, исследования, посвященные выявлению различных типов вентиляционных расстройств у пациентов с ИБС, немногочисленны, что и определяет актуальность данной работы.

Цель исследования – выявить основные типы респираторных нарушений у пациентов с ИБС, поступивших для планового проведения КШ.

Материал и методы

Методом сплошной выборки в исследование включены 662 пациента с ИБС, поступившие в клинику Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (ФГБНУ НИИ КПССЗ) в период 2010-2012 гг. для проведения планового КШ. До включения в исследование пациенты подписывали информированное согласие установленной формы, одобренной локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ.

Всем пациентам независимо от указаний на наличие в анамнезе сопутствующей патологии легких проводилось исследование, включавшее спирометрию, бодиплетизмографию и определение диффузионной способности легких. Оценка респираторной функции исследуемых групп осуществлялась в несколько этапов. Первый этап заключался в сборе анамнеза, согласно которому были выделены группы с наличием и отсутствием в анамнезе патологии респираторной системы (табл. 1). По данным представленной медицинской документации хронические заболевания респираторной системы наблюдались у 74 (11,2%) из 662 пациентов: у 50 (7,5%) пациентов ранее был верифицирован хронический бронхит, причем у 4 (0,6%) с обструктивным типом вентиляционных расстройств. У 22 (3,3%) пациентов в соответ-

ствии с критериями «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD, 2009), имела место ХОБЛ [I стадия – у 8 (36,4%); II стадия – у 10 (45,4%); III стадия – у 4 (18,2%)] и у 2 (2,7%) пациентов – бронхиальная астма (БА) без признаков обструктивных нарушений.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИБС

Клинико-anamnestические факторы	n=662
Средний возраст, лет, Me [Lq; Uq]	59,0 (55,0;64,0)
Мужчины, n (%)	466 (70,4)
ИМТ, кг/м ² , Me [Lq; Uq]	28,1 (25,6;31,2)
Наличие АГ, n (%)	612 (92,4)
Стенокардия, n (%)	528 (79,8)
ФК стенокардии (средний), Me [Lq; Uq]	3,0 (2,0;3,0)
Перенесенный ИМ в анамнезе, n (%)	504 (76,1)
Нарушения ритма, n (%)	274 (41,4)
Нарушения проводимости, n (%)	18 (2,7)
ФК ХСН (средний), Me [Lq; Uq]	2,0 (2,0;3,0)
Заболевания респираторной системы, n (%)	74 (11,2)
СД 2-го типа в анамнезе, n (%)	162 (24,5)
Перенесенное ОНМК в анамнезе, n (%)	30 (4,5)
Отягощенный пылевой анамнез, n (%)	68 (10,3)
Длительность пылевого воздействия, лет, Me [Lq; Uq]	19,1 (12,0;30,0)
Отягощенный химический анамнез, n (%)	18 (2,7)
Длительность химического воздействия, лет, Me [Lq; Uq]	9,2 (4,5;17,0)
Статус курения	
Активные курильщики, n (%)	174 (26,3)
Бывшие курильщики, n (%)	250 (37,8)
Не курили, n (%)	238 (35,9)
ИКЧ, Me [Lq; Uq]	120,0 (170,0;240,0)
ИПЛ, Me [Lq; Uq]	10,1 (9,0;30,0)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИКЧ – индекс курящего человека; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ИПЛ – индекс пачко/лет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Обследованные пациенты принимали стандартную терапию, состоявшую из антиагрегантов [636 (96,1%)], статинов [293 (44,3%)], бета-адреноблокаторов [629 (95%)], ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [575 (86,9%)]. Из 26 пациентов с ранее установленным ХОБЛ и хроническим бронхитом, имеющих различной степени выраженности обструктивные нарушения, лечение получали лишь 10 (38,5%). Терапия в большинстве случаев не соответствовала современным стандартам, несмотря на то, что уровень объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV₁) у данных пациентов был в пределах 44-78% от должного. При этом пациенты использовали лишь терапию короткодействующими бронхолитиками по требованию.

Пациенты с БА получали базисную комбинированную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) и β₂-агонистами продленного действия. Доза ИГКС по беклометазону дипропионату была средней (200-400мгк/сут.). Потребность в β₂-агонистах короткого действия была не более 3 доз в день.

Следующий этап обследования включал проведение спирометрии с регистрацией и анализом петли потока-объема. В ходе проведения теста определялись и оценивались: форсированная жизненная емкость легких (FVC), FEV₁, индекс Тиффно (FEV₁/FVC). Спирометрия проводилась с пробой на обратимость. У всех обследованных пациентов, за исключением пациентов с БА

данный тест был отрицательным: через 15 минут после последней ингаляции короткодействующего 400мкг. β_2 -агониста прирост FEV₁ составил 7,8% (3,2; 10,4) и 90 мл. (34,9; 112,3).

Далее оценивали результаты бодиплетизмографии с последующим определением жизненной емкости легких (SVC), общей емкости легких (TLC), внутригрудного объема (TGV) и остаточного объема легких (RV). Кроме того определяли диффузионную способность легких (Dlco) методом однократной задержки дыхания. При проведении данного исследования рассчитывалась Dlco, скорректированная по уровню гемоглобина (Dlco cor),

Все исследования респираторной функции легких проводили на бодиплетизмографе EliteDI-220v (MedicalGraphicsCorporation, США) в соответствии с критериями ATS/ERS [15,16,17,18,19]. Расчет показателей осуществлялся автоматически по прилагаемой к оборудованию компьютерной программе «BreezeSuite 6.2».

Результаты исследования функции легких представлены в процентах, интерпретацию полученных данных осуществляли на основании отклонений полученных величин от должных значений, что упрощает сравнение групп, исключая из процедуры стандартизацию по возрасту, весу, росту и полу [20]. За норму, а также отклонения показателей исследования респираторной функции были приняты параметры, предложенные Р.Ф. Клементовым с соавт. (1984), Л. Л. Шиком и Н. Н. Канаевым (1985), для оценки Dlco рекомендации ATS/ERS (2005).

Для оценки основных типов вентиляционных расстройств (обструктивный, рестриктивный и смешанный) использовались классические критерии. Гиперинфляция легких диагностировалась на основании увеличения TGV, RV и RV/TLC. Заключение о наличии «воздушных ловушек» строилось при наличии признаков бронхиальной обструкции и увеличении RV [21,22].

Курящими в настоящее время считались пациенты, которые выкуривали хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки или бросившие курить менее года назад. «Бывшими» курильщиками считались пациенты, отказавшиеся от курения за год и более до включения в данное исследование, некурящими считали тех, кто никогда ранее не курил [23].

Кроме того, оценивались индексы курения – индекс курящего человека (ИК) и индекс пачка/лет (ИПЛ). ИК вычисляется как количество выкуренных в день сигарет, умноженное на число месяцев в году, которые человек курил. Индекс пачка/лет рассчитывался как число выкуренных сигарет за сутки, умноженное на длительность курения в годах.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для оценки и анализа полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные показатели были представлены в виде медианы (Me) и межквартильного расстояния (25%; 75%) (Me (Lq; Uq)), для анализа данных использовались непараметрические критерии. Для выявления различий в трех группах применялся критерий Краскела-Уолиса. Качественные показатели представлены в виде частот (n, %), различия оценивались с использованием критерия χ^2 Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принимался $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с ИБС (табл. 1) большинство были лица мужского пола в возрасте 59 (55,0;64,0) лет. Обращают на себя внимание высокая распространенность АГ, СД, частота ранее перенесенного ИМ и ОНМК. У 13% пациентов с ИБС анамнез был отягощен по воздействию промышленных аэроплютантов, а 64,1% всех пациентов либо курили в прошлом, либо являлись

активными курильщиками на момент включения в исследование. Согласно расчету ИКЧ и оценке длительности курения – ИПЛ данные пациенты относятся к высокому риску развития ХОБЛ.

Проведение всем пациентам с ИБС исследований функции легких, сопоставление данных инструментальных исследований с клиникой и анамнезом позволили впервые верифицировать ХОБЛ в соответствии с критериями (GOLD, 2009) у 222 из 588 пациентов, не имевших ранее указаний в анамнезе на какое-либо заболевание бронхо-легочной системы.

Таким образом, в целом у 296 (44,7%) пациентов тщательная оценка клинических проявлений, анамнеза и показателей спирометрии, бодиплетизмографии и исследования Dlco позволила выявить сопутствующую патологию бронхо-легочной системы, причем у 248 (37,5%) – наличие бронхообструктивного синдрома.

В последующем, анализу подверглись три группы пациентов, 1-я – 74 (11,2%) больных с известными ранее в анамнезе сопутствующими заболеваниями бронхо-легочной системы, во 2-ю группу вошли 222 (33,5%) пациента с впервые выявленной патологией системы дыхания и в 3-ю – 366 (55,3%) пациентов без заболеваний и инструментальных признаков поражения респираторной системы.

При анализе показателей (табл.2), полученных при проведении спирометрии, бодиплетизмографии и определения Dlco, было установлено, что во всех обследованных группах основные показатели были в пределах должных значений. Исключение составили индекс Тиффно, который у пациентов с впервые выявленной патологией легких составил 74% (70,0; 78,0) и уровня Dlco в 1-й и

Таблица 2

Показатели спирометрии, бодиплетизмографии, трансфер-фактора для оксида углерода пациентов с ИБС до проведения коронарного шунтирования (Me (Lq; Uq))

Показатели	I группа, n=74 (11,2%)	II группа, n=222 (33,5%)	III группа, n=366 (55,3%)	Уровень достоверности
FVC (% от должного)	93,0 (84,0;100,0)	91,5 (84,0;102,0)	95,0 (87,0;104,0)	1-2-3 $\geq 0,05$
FEV ₁ (% от должного)	91,0 (82,0;100,0)	90,0 (83,0;98,0)	96,0 (85,0;106,0)	1-2-3 $< 0,05$ 1-2 $\geq 0,05$ 1-3 $\geq 0,05$ 2-3 = 0,004
FEV ₁ /FVC (%)	75,0 (69,0;77,0)	74,0 (70,0;78,0)	77,0 (72,0;81,0)	1-2-3 $< 0,05$ 1-2 $\geq 0,05$ 1-3 = 0,018 2-3 = 0,001
SVC (% от должного)	94,5 (86,0;104,0)	95,0 (87,0;104,0)	98,0 (89,0;106,0)	1-2-3 $\geq 0,05$
TGV (% от должного)	102,0 (85,0;118,0)	101,0 (90,5;122,5)	98,0 (87,0;116,0)	1-2-3 $\geq 0,05$
TLC (% от должного)	94,0 (90,0;107,0)	100,0 (90,5;111,0)	100,0 (94,0;110,0)	1-2-3 $< 0,05$ 1-2 $\geq 0,05$ 1-3 = 0,034 2-3 $\geq 0,05$
RV (% от должного)	99,0 (73,0;119,0)	103,0 (83,0;139,0)	101,0 (84,0;124,0)	1-2-3 $\geq 0,05$
Dlco cor (% от должного)	71,0 (53,0;84,0)	77,5 (64,0;89,0)	82,0 (67,0;99,0)	1-2-3 $< 0,05$ 1-2 = 0,037 1-3 = 0,004 2-3 $\geq 0,05$

Примечание: Dlco cor – диффузионная способность легких, скорректированная по уровню гемоглобина; FEV₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; FEV₁/FVC – индекс Тиффно; FVC – форсированная жизненная емкость легких; RV – остаточный объем легких; SVC – жизненная емкость легких; TGV – внутригрудной объем легких; TLC – общая емкость легких.

2 – группах [1-я группа 71% (53,0; 84,0); 2-я группа 77,5% (64,0 89,0)]. Несмотря на то, что у пациентов с известным ранее респираторным анамнезом не наблюдалось различий с другими группами по уровню RV, пациенты этой группы имели статистически более низкий уровень TLC и Dlco, по сравнению с остальными.

Признаки различных вариантов вентиляционных расстройств были верифицированы у 361 (54,5%) из 662 пациентов с ИБС, в том числе и у пациентов без патологии бронхо-легочной системы (табл.3).

Таблица 3

Выявленные нарушения функции легких в предоперационном периоде у пациентов с ИБС

Показатели	I группа, n=74 (11,2%)	II группа, n=222 (33,5%)	III группа, n=366 (55,3%)	Уровень достоверности
Признаки нарушения вентиляционной функции, n (%)	34 (45,9)	222 (100)	105 (28,7)	1-2-3 <0,05 1-2= 0,001 1-3= 0,024 2-3= 0,001
Обструктивный тип вентиляционных расстройств, n (%)	26 (35,1)	174 (78,4)	0 (0,0)	1-2-3 <0,05 1-2= 0,001 1-3= 0,001 2-3= 0,001
Рестриктивный тип вентиляционных расстройств, n (%)	6 (8,1)	0 (0,0)	105 (28,6)	1-2-3 <0,05 1-2= 0,001 1-3= 0,003 2-3= 0,001
Смешанный тип вентиляционных расстройств, n (%)	2 (2,7)	48 (21,6)	0 (0,0)	1-2-3 <0,05 1-2= 0,003 1-3= 0,001 2-3= 0,001
Признаки формирования воздушных ловушек в сочетании с одним из типов вентиляционных нарушений, n (%)	12 (16,2)	178 (80,2)	0 (0,0)	1-2-3 <0,05 1-2= 0,001 1-3= 0,001 2-3= 0,001
Гиперинфляция легочной ткани в сочетании с одним из типов вентиляционных нарушений, n (%)	20 (27,0)	56 (25,2)	0 (0,0)	1-2-3 <0,05 1-2= 0,05 1-3= 0,001 2-3= 0,001
Изменение уровня Dlco cor				
В сочетании с одним из типов вентиляционных нарушений, n (%)	32 (43,2)	176 (79,3)	96 (26,2)	1-2-3 <0,05 1-2= 0,001 1-3= 0,034 2-3= 0,001
Изолированное снижение Dlco [менее 80% от должного], n (%)	20 (27,0)	0 (0,0)	64 (17,5)	1-2-3 <0,05 1-2= 0,001 1-3= 0,044 2-3= 0,001
Изолированное повышение Dlco [более 120% от должного], n (%)	2 (2,7)	0 (0,0)	4 (1,1)	1-2-3 <0,05 1-2= 0,014 1-3= 0,05 2-3= 0,05

Таким образом, проявления нарушений функции респираторной системы свойственны не только пациентам с известными ранее и впервые выявленными заболеваниями бронхо-легочной системы, но и пациентам с изолированной ИБС.

Обсуждая представленные результаты, следует отметить, что по механизмам развития недостаточность внешнего дыхания

может быть связана с нарушением вентиляции альвеол-вентиляционная недостаточность (обструктивного, рестриктивного и смешенного типов), нарушением соотношения вентиляции и кровотока на уровне альвеол, а также нарушением диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану (АКМ) [21,24]. Так, обструктивный тип вентиляционных нарушений имел место у 200 (55,4%), признаки рестрикции – у 111 (30,7%) и смешенный тип вентиляционных нарушений – у 50 (13,8%) пациентов.

Доказано, что обструктивный тип связан с нарушением прохождения воздушного потока по верхним и нижним дыхательным путям за счет увеличения сопротивления дыхательных путей потоку воздуха [21,24]. При проведении исследования выявлено, что преобладающим типом вентиляционных нарушений закономерно была обструкция дыхательных путей у пациентов с заболеванием бронхо-легочной системы (как у имеющихотяженный респираторный анамнез, так и при впервые выявленных нарушениях на этапе предоперационного обследования).

Рестриктивный тип нарушения вентиляции легких, как правило, обусловлен абсолютным уменьшением количества функционирующей легочной ткани [21,24]. Среди обследованных пациентов с ИБС признаки рестриктивного вентиляционного дефекта (как изолированного, так и в качестве компонента смешанного типа) достоверно чаще были выявлены в 3-й группе пациентов [1-я группа – 8 (10,8%); 2-я группа – 48 (21,6%); 3-я группа – 105 (28,6%); p от 0,017 до 0,048].

Смешанные нарушения легочной вентиляции наблюдаются при сужении просвета дыхательных путей на фоне низких легочных объемов, то есть при наличии признаков как обструктивного, так и рестриктивного нарушений дыхания [21,24]. Данный тип вентиляционных нарушений логично наблюдался только среди пациентов, имеющих патологию респираторной системы, и достоверно чаще регистрировался у пациентов с впервые установленной патологией легких в сравнении с пациентами, имеющими заболевание бронхо-легочной системы в анамнезе (21,6% против 2,7%, p=0,003).

Нарушение бронхиальной проходимости ведет к развитию так называемой «воздушной ловушки». Развитие «воздушной ловушки» связано с потерей эластичности легочной ткани и закономерно возникающим в этой связи экспираторным коллапсом воздухоносных путей малого калибра, а также холинергической бронхоконстрикцией. В результате опорожнение альвеол замедляется, и в них после выдоха остается воздух. Закономерным следствием «воздушной ловушки» является гиперинфляция легких, усугубляющаяся по мере повышения сопротивления дыхательных путей и снижения эластической тяги легких. Этот механизм развития одышки имеет место у всех больных с патологией легких с выраженной бронхиальной обструкцией [25,26]. Инструментальные признаки формирования «воздушной ловушки» наблюдалось у 76 (25,7%) пациентов, признаки гиперинфляции легких – у 190 (64,2%) пациентов с ИБС, имеющих заболевания респираторной системы, причем частота «воздушных ловушек» была выше у пациентов с впервые выявленной патологией респираторной системы (80,2% против 16,2%, p=0,001), тогда как по верификации легочной гиперинфляции различий между этими двумя группами не наблюдалось.

Газообмен через АКМ является ключевым моментом для обеспечения тканевого метаболизма. Поэтому исследование диффузионной способности легких – это один из наиболее важных и часто используемых в клинической практике тестов, который позволяет судить о способности легких обеспечивать свою основную функцию – газообмена между воздухом и кровью [21,24,27]. Согласно проведенному исследованию Dlco, нарушение способности АКМ к газообмену наблюдалась у 394 (59,5%) у пациентов,

причем его снижение выявлено среди 388 (58,6%), а повышение – у 6 (0,9%) обследованных пациентов. Необходимо отметить, что нарушение уровня $Dlco$ сог было выявлено больше в группе пациентов с респираторной патологией [1-я группа – 54 (72,9%) и 2-я группа – 176 (79,3%), $p \geq 0,05$] в сравнении с пациентами с изолированной ИБС [160 (47,3%), p от 0,001 до 0,003].

Согласно данным литературы, функция легких может быть предиктором как ожидаемой продолжительности жизни, так и ранней смерти, т.е. универсальным маркером прогноза. Так, в 30-летнем наблюдении H. Schunemann и коллег риск смерти определялся степенью изменений нарушением функции легких. Данная закономерность наблюдалась у всех исследуемых, а не только у лиц с диагностированными заболеваниями легких [14,28].

Анализируя публикации о прогностической роли отдельных показателей исследования респираторной функции легких, необходимо отметить, что SVC является не только предиктором сердечно-сосудистой смертности, но и некардиальной [14]. Исследование проведенное в США, показало, что индекс Тиффно (FEV_1/FVC) менее 70% от должных значений ассоциировался с повышенной общей смертностью [14]. А в исследовании NHANES I была показана взаимосвязь уровня $Dlco$ с общей смертностью при моделировании пропорциональных рисков Кокса, в данную модель были включены: возраст, пол, расовая принадлежность, курение, систолическое артериальное давление, уровень холестерина в сыворотке крови, употребление алкоголя, ИМТ, процент от прогнозируемого нормального значения FVC и FEV_1/FVC [14].

Кроме того ряд длительных исследований показал, что снижение функций легких ассоциируется с последующим повышением АД, развитием желудочковых нарушений и даже с развитием СД [14,29].

Действительно, СД является системой патологией. Согласно результатам исследований по изучению функции легких у больных с СД без сопутствующей патологии бронхо-легочной системы показано снижение скоростных, объемных показателей и уровня $Dlco$ по сравнению с показателями здоровых добровольцев соответствующего возраста [10]. Высказано обоснованное предположение, что среди факторов, оказывающих влияние на показатели газообмена у пациентов с СД, важную роль играют хроническая гипергликемия, длительность и тяжесть СД, хроническое воспаление, сердечная недостаточность [10, 30], а также наличие у больных микро- и макрососудистых осложнений. По мнению ряда авторов, поражение респираторной системы может быть обусловлено утолщением АКМ за счет микроангиопатических изменений и неэнзиматического гликозилирования белков, что в конечном итоге приводит к изменению базальной мембраны альвеол и легочных капилляров [10]. Наряду с этим имеется предположение, что поражение АКМ при СД является проявлением нарушения микроциркуляции, в основе которого лежит эндотелиальная дисфункция [10]. Не исключается и ускорение склерозирования бронхиальных артерий как отражение системного процесса, а окклюзия бронхиальных артерий может быть обусловлена эмфиземой, фиброзом и повышением внутрилегочного воспаления, что объясняет изменения легочных объемов и скоростей [10,31]. Приведенные факты подтверждают, то, что легкие могут быть рассмотрены как орган-мишень при многих заболеваниях.

Доказано, что изменения параметров дыхания, наблюдаемые у пациентов с ИБС, особенно с проявлением ХСН, обусловлены, прежде всего, развитием левожелудочковой недостаточности и застоем крови в легких. При увеличении объема крови в малом круге кровообращения (МКК) возрастает объем экстраваскулярной жидкости в легких, потенцируется развитие легочной гипертензии, отека слизистой оболочки бронхов. На данном фоне

отмечается избыточная секреция бронхиальных желез, нарушаются бронхиальная проходимость и $Dlco$. Клинически данный процесс проявляется появлением или усилением одышки, кашля, аускультативно – хрипами в легких, при исследовании параметров дыхания обнаруживаются изменения показателей функции внешнего дыхания (ФВД), уровня TLC, TGV, бронхиальной проходимости, вентиляционно-перфузионных соотношений [32].

Задержка жидкости в МКК обуславливает, прежде всего, развитие рестриктивных нарушений, проявляющихся характерным изменением легочных объемов и уменьшением эластических свойств легочной ткани за счет отека интерстиция, что и обуславливает снижение газообменной функции легкого. Адекватное лечение ИБС обычно благоприятно влияет и на показатели внешнего дыхания [33].

Кроме того, в ряде работ рассматривается корреляционная зависимость между выраженностью нарушений ФВД и количеством пораженных коронарных артерий [14]. По мере прогрессирования коронарного атеросклероза прогрессирует миокардиальная недостаточность и значительно уменьшается жизненная емкость легких [14], что может быть связано со снижением эластичности легочной ткани. Кроме того, наблюдается рост величины RV и его соотношения с TLC. Увеличение RV ассоциируется с ухудшением газообмена, следствием чего является несоответствие между вентиляцией и перфузией, ведущее в итоге к гипоксии. Увеличение отношения RV к TLC может быть одной из причин гипервентиляции легких [14].

Исследования, проведенные нами ранее, позволили прийти к выводу о том, что наличие гипертонической болезни при отсутствии коморбидности с патологией респираторной системы и отягощения по факту курения определяет снижение основных показателей вентиляции (FEV_1 , FVC, пиковой скорости выдоха при прохождении проксимальных и дистальных бронхов) и диффузии в легких ($Dlco$), а выраженность данных нарушений увеличивалась по мере увеличения степени и стадии заболевания [34,35,36].

При избыточной массе тела и ожирении закономерно формируется рестриктивный тип нарушения вентиляции – за счет уменьшения объемов легких вследствие отложения жира на диафрагме и внутренней стенке грудной клетки и как следствие формирование несоответствия вентиляционно-перфузионных процессов с развитием относительной гипоксии [37,38].

Таким образом, нарушения параметров дыхания у пациентов с ИБС без сопутствующей патологии бронхо-легочной системы могут быть обусловлены, с одной стороны, гемодинамическими нарушениями, обусловленными проявлением ХСН, а с другой – коморбидной патологией (АГ, СД, ХБП, ожирением и др.). Разнообразный характер (обструкция, рестрикция или смешанный вид нарушений) дисфункции бронхо-легочной системы у пациентов с ИБС и коморбидной патологией, готовящихся для проведения КШ, обусловлен более высоким риском развития прежде всего респираторных осложнений, которые являются лидирующими.

Заключение

Результаты настоящего исследования позволили прийти к выводу, что инструментальные признаки различных вариантов вентиляционных расстройств имеются у преобладающего числа (54,5%) пациентов с ИБС, поступивших для планового проведения КШ. Но несмотря на это, средние значения показателей углубленного исследования функции респираторной системы были в пределах должных значений за исключением индекса Тиффно у пациентов с впервые выявленной патологией легких и уровня $Dlco$ сог во всех трех группах. А пациенты с известным ранее респираторным анамнезом имели статистически более низкий уровень TLC и $Dlco$ сог. Больше половины пациентов (55,4%) с ИБС имели обструктивный паттерн вентиляционных нарушений,

а одним из усугубляющих механизмов развития и/или усиления одышки у пациентов с ИБС может быть формирование «воздушных ловушек» и гиперинфляции легких.

Литература

- Каменская ОВ, Клиноква АС, Ломиворотова ВВ, Пономарев ДН, Чернявский АМ, Караськов АМ. Риск развития осложнений при коронарном шунтировании с учетом эффективности легочной вентиляции. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;19(3):68-73.
- Бойцов СА, Никулина НН, Якушин СС, Акинина СА, Фурменко ГИ. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2011;(2):59-64.
- Поликутина ОМ, Слепынина ЮС, Баздырев ЕД, Каретникова ВН, Барбараш ОЛ. Впервые выявленная хроническая обструктивная болезнь легких и ее клиническая значимость у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):14-9.
- Поликутина ОМ, Слепынина ЮС, Баздырев ЕД, Каретникова ВН, Барбараш ОЛ. ХОБЛ – маркер неблагоприятного отдаленного прогноза инфаркта миокарда. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016;(1):48-55. DOI 10.20333/25000136-2016-1-48-55.
- Эфрос ЛА, Самородская ИВ. Особенности структуры и влияние сопутствующих заболеваний на долговременный прогноз после коронарного шунтирования. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2013;14(1):33-41.
- Эфрос ЛА, Самородская ИВ. Факторы, оказывающие влияние на отдаленную выживаемость после коронарного шунтирования. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2013;28(2):7-14.
- Зафираки ВК, Скалецкий КВ, Космачева ЕД, Шульженко ЛВ, Рамазанов ДМ, Омаров АА. Реваскуляризация миокарда у больных хроническими формами ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2016;56(1):51-5. DOI: 10.18565/cardio.2016.1.51-55
- Назаров БМ, Зыков КА, Ратова ЛГ, Агапова ОЮ, Долгушева ЮА, Чазова ИЕ. Нужна ли спирометрия при сердечно-сосудистых заболеваниях? *Системные гипертензии*. 2013;(2):69-74.
- Баздырев ЕД, Байракова ЮВ, Казачек ЯВ, Безденежных НА, Поликутина ОМ, Слепынина ЮС, Барбараш ОЛ. Патология респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012;112(5):46-50.
- Баздырев ЕД, Байракова ЮВ, Каличенко НА, Поликутина ОМ, Слепынина ЮС, Барбараш ОЛ. Функция легких у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. *Сердце*. 2013;12(4):219-22.
- Щербань НА, Ландышев ЮС, Путинцев ДВ. Патология бронхолегочной системы при хронической болезни почек. *Амурский медицинский журнал*. 2013;(1):22-5.
- Chen SC, Liu WC, Lee CH., Chang JM, Chen HC. Nephrotic syndrome complicated by life-threatening pulmonary embolism in an adult patient. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2010;26(2):89-95.
- Daneschvar HL, Seddighzadeh A, Piazza G, Goldhaber SZ. Deep vein thrombosis in patients with chronic kidney disease. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008;99(6):1035-9. DOI: 10.1160/TH08-02-0107.
- Поликутина ОМ, Слепынина ЮС, Баздырев ЕД, Каретникова ВН. Функция легких и сердечно-сосудистые заболевания. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012;112(5):14-8.
- Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. General considerations for lung function testing. *European Respiratory Journal*. 2005;26(1):153-61.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. 2005;26(2):319-38.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *European Respiratory Journal*. 2005;26(3):511-22.
- MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal*. 2005;26(4):720-35.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):948-68. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205
- Косарев ВВ, Бабанов СА. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких. *Врач*. 2015;(7):2-7.
- Чучалина АГ, ред. *Функциональная диагностика в пульмонологии: практическое руководство*. М.: Атмосфера; 2009. 192 с.
- Богуметизмография: Теоретические и клинические аспекты: методические рекомендации*. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2014. 45 с.
- Балланова ЮА, Концевая АВ, Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Конради АО, Либис РА, Минаков АВ, Недогода СВ, Оганов РГ, Ощепкова ЕВ, Романчук СА, Ротарь ОП, Трубачева ИА, Шляхто ЕВ, Бойцов СА, Муромцева ГА, Евстифеева СЕ, Капустина АВ, Константинов ВВ, Мамедов МН, Баранова ЕИ, Назарова ОА, Шутемова ОА, Фурменко ГИ, Бабенко НИ, Азарин ОГ, Бондарцов ЛВ, Хвостикова АЕ, Ледяева АА, Чумачек ЕВ, Исаева ЕН, Басырова ИР, Кондратенко ВЮ, Лопина ЕА, Сафонова ДВ, Скрипченко АЕ, Индукаева ЕВ, Черкас НВ, Максимов СА, Данильченко ЯВ, Мулерова ТА, Шалаев СВ, Медведева ИВ, Шава ВП, Сторожок МА, Толпаров ГВ, Астахова ЗТ, Тогузова ЗА, Кавешников ВС, Карпов РС, Серебрякова ВН. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014;(5):42-52.
- Стручков ПВ, Дроздов ДВ, Лукина ОФ. *Спирометрия: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 96 с.
- Пашкова ТЛ. Применение тиотропиум бромида при хронической обструктивной болезни легких и его влияние на гиперинфляцию и физическую работоспособность. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;27:45-52.
- Авдеев СН. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ. *Практическая пульмонология*. 2006;(2):11-17.
- Неклюдова ГВ, Черняк АВ. Клиническое значение исследования диффузионной способности легких. *Практическая пульмонология*. 2013;(4):54-59.
- Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJB, Winkelstein W, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000;118(3):656-64.
- Engström G, Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study. *Diabetic Medicine*. 2002;19(2):167-70.
- Masmoudi K, Choyakh F, Zouari N. Ventilatory mechanics and alveolo-capillary diffusion in diabetes. *Tunisie Medicale*. 2002;80(9):524-30.
- Королева ОС, Затеишиков ДА. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления. *Фарматека*. 2007;(8/9):30-6.
- Kremser CB, O'Toole MF, Leff AR. Oscillatory hyperventilation in severe congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*. 1987;59(8):900-5.
- McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000;83:596-602. DOI:10.1136/heart.83.5.596

34. Баздырев ЕД, Байракова ЮВ, Поликутина ОМ, Безденежных НА, Слепынина ЮС, Барбараш ОЛ. Взаимосвязь респираторной функции легких и структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2015;55(1):4-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.1.4-8>

35. Барбараш ОЛ, Рутковская НВ, Смакотина СА, Чеснокова ЮЛ, Баздырев ЕД, Чернявская ЕЮ, Кудрявцева ИА. Поражение легких у пациентов с гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2010;(3):31-6.

36. Барбараш ОЛ, Рутковская НВ, Смакотина СА. Функция легких у пациентов молодого и среднего возраста с гипертонической болезнью. *Сибирское медицинское обозрение*. 2009;(2):19-27.

37. Баздырев ЕД, Иванов СВ, Павлова ВЮ, Барбараш ОЛ. Профилактика респираторных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца при проведении планового коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;(1):37-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2016-1-37-50>

38. Панова ЕИ, Мартышина ОВ, Данилов ВА. Ассоциированная с ожирением патология: частота, характер и некоторые механизмы формирования. *Современные технологии в медицине*. 2013;5(2):108-15.

References

1. Kamenskaya OV, Klinkova AS, Klimovotova VV, Ponomarev DN, Cherniavsky AM, Karas'kov AM. Risks of complications in coronary artery bypass grafting taking into account efficiency of pulmonary ventilation. *Patologija Krovnoobrashhenija i Kardiohirurgija*. 2015;19(3):68-73. (In Russian)

2. Boytsov SA, Nikulina NN, Yakushin SS, Akinina SA, Furmenko GI. Sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: results of the Russian multi-centre epidemiological Study of mortality, morbidity, and diagnostics and treatment quality in acute CHD (RESONANCE). *Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal*. 2011;(2):59-64. (In Russian)

3. Polikutina OM, Slepynina YuS, Bazdyrev ED, Karetnikova VN, Barbarash OL. New-onset chronic obstructive pulmonary disease and its clinical significance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Terapevticheskij arhiv*. 2014;86(3):14-9. (In Russian)

4. Polikutina OM, Slepynina YuS, Bazdyrev ED, Karetnikova VN, Barbarash OL. COPD - marker of negative long-term prognosis of myocardial infarction. *Siberian Medical Review*. 2016;(1):48-55. DOI 10.20333/25000136-2016-1-48-55. (In Russian)

5. Efros LA, Samorodskaya IV. Features of structure and influence of concomitant diseases on long-term prognosis after coronary bypass grafting. *Bulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-Sosudistye Zabolevanija*. 2013;14(1): 33-41. (In Russian)

6. Efros LA, Samorodskaya IV. Factors affecting long-term survival after coronary artery bypass surgery. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Tomsk)*. 2013;28(2):7-14. (In Russian)

7. Zafiraki VK, Skaletsky KV, Kosmacheva ED, Shulzhenko LV, Ramazanov JM, Omarov AA. Myocardial revascularization in patients with chronic ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologija*. 2016;56(1):51-5. DOI: 10.18565/cardio.2016.1.51-55. (In Russian)

8. Nazarov BM, Zykov KA, Ratova LG, Agapova OYu, Dolgusheva YuA, Chazova IE. Is it necessary to do spirometry for patients with cardiovascular diseases? *Sistemnye Gipertenzii*. 2013;(2):69-74. (In Russian)

9. Bazdyrev ED, Bayrakova YuV, Kazachek YaV, Bezdenezhnykh NA, Polikutina OM, Slepynina YuS, Barbarash OL. Respiratory pathology in ischemic heart disease patients. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2012;112(5):46-50. (In Russian)

10. Bazdyrev ED, Bayrakova YuV, Kalichenko NA, Polikutina OM, Slepynina YuS, Barbarash OL. Lung function in patients with coronary heart disease and diabetes. *Serdce*. 2013;12(4):219-22. (In Russian)

11. Scherban' NA, Landyshev YuS, Putintsev DV. Pathology of bronchopulmonary system in chronic kidney disease. *Amurskij medicinskij zhurnal*. 2013;1:22-5. (In Russian)

12. Chen SC, Liu WC, Lee CH, Chang JM, Chen HC. Nephrotic syndrome complicated by life-threatening pulmonary embolism in an adult patient. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2010;26(2):89-95.

13. Daneschvar HL, Seddighzadeh A, Piazza G, Goldhaber SZ. Deep vein thrombosis in patients with chronic kidney disease. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008;99(6):1035-9. DOI: 10.1160/TH08-02-0107.

14. Polikutina OM, Slepynina YuS, Bazdyrev ED, Karetnikova VN. Pulmonary function and cardiovascular diseases. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2012;112(5):14-8. (In Russian)

15. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. General considerations for lung function testing. *European Respiratory Journal*. 2005;26(1):153-61.

16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. 2005;26(2):319-38.

17. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, Macintyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *European Respiratory Journal*. 2005;26(3):511-22.

18. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal*. 2005;26(4):720-35.

19. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):948-68. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205

20. Kosarev VV, Babanov SA. Occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Vrach*. 2015;(7):2-7. (In Russian)

21. Chuchalina AG, ed. *Functional diagnostics in Pulmonology: a practical guide*. Moscow : Atmosfera; 2009. 192 p. (In Russian)

22. *Body plethysmography: Theoretical and clinical aspects: guidelines*. Moscow : GVKG im. N.N. Burdenko; 2014. 45 p. (In Russian)

23. Ballanova YuA, Kontsevaya AV, Shal'nova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AYU, Zhernakova YuV, Il'in VA, Konradi AO, Libis RA, Minakov AV, Nedogoda SV, Oganov RG, Oshchepkova EV, Romanchuk SA, Rotar' OP, Trubacheva IA, Shlyakhto EV, Boitsov SA, Muromtseva GA, Evstifeeva SE, Kapustina AV, Konstantinov VV, Mamedov MN, Baranova EI, Nazarova OA, Shutemova OA, Furmenko GI, Babenko NI, Azarin OG, Bondartsov LV, Khvostikova AE, Ledyeva AA, Chumachek EV, Isaeva EN, Basyrova IR, Kondratenko VYu, Lopina EA, Safonova DV, Skripchenko AE, Indukaeva EV, Cherkass NV, Maksimov SA, Danil'chenko YaV, Mulerova TA, Shalaev SV, Medvedeva IV, Shava VP, Storozhok MA, Tolparov GV, Astahova ZT, Toguzova ZA, Kaveshnikov VS, Karpov RS, Serebryakova VN. The prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population according to the study ESSE-RF. *Profilakticheskaja Medicina*. 2014;(5):42-52. (In Russian)

24. Struchkov PV, Drozdov DV, Lukina OF. Spirometry: a guide for physicians. Moscow : GJeOTAR-Media; 2015. 96 p. (In Russian)

25. Pashkova TL. The use of tiotropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease and its effect on hyperinflation and physical performance. *Jeftivnaja Farmakoterapija*. 2010;27:45-52. (In Russian)

26. Avdeev SN. Pulmonary hyperinflation in COPD patients. *Prakticheskaja Pul'monologija*. 2006;(2):11-17. (In Russian)

27. Neklyudova GV, Chernyak AV. The clinical significance of the study of the diffusion capacity of the lungs. *Prakticheskaja Pul'monologija*. 2013;(4):54-9. (In Russian)

28. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJB, Winkelstein W, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000;118(3):656-64.

29. Engström G, Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study. *Diabetic Medicine*. 2002;19(2):167-70.

30. Masmoudi K, Choyakh F, Zouari N. Ventilatory mechanics and alveolo-capillary diffusion in diabetes. *Tunisie Medicale*. 2002;80(9):524-30.

31. Koroleva OS, Zateyshchikov DA. Biomarkers in cardiology: registration of intravascular inflammation. *Farmateka*. 2007;(8/9):30-6. (In Russian)

32. Kremser CB, O'Toole MF, Leff AR. Oscillatory hyperventilation in severe congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*. 1987;59(8):900-5.

33. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000;83:596-602. DOI:10.1136/heart.83.5.596

34. Bazdyrev ED, Bayrakova YuV, Polikutina OM, Bezdenezhnykh NA, Slepynina YuS, Barbarash OL. Relationship between respiratory function and myocardial structure and function in patients with type 2 diabetes mellitus and ischemic heart disease. *Kardiologija*. 2015;55(1):4-8. DOI: http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.1.4-8 (In Russian)

35. Barbarash OL, Rutkovskaya NV, Smakotina SA, Chesnokova YuL, Bazdyrev ED, Chernyavskaya EYu, Kudryavtseva IA. Lung injury in patients with hypertensive disease. *Kardiologija*. 2010;(3):31-6. (In Russian)

36. Barbarash OL, Rutkovskaya NV, Smakotina SA. Lung function in young and middle-aged patients with hypertensive disease. *Siberian Medical Review*. 2009;(2):19-27. (In Russian)

37. Bazdyrev ED, Ivanov SV, Pavlova VYu, Barbarash OL. Prevention of respiratory complications in patients with coronary heart disease when performing planned coronary artery bypass grafting. *Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistyh Zabolevanij*. 2016;(1):37-50. DOI: http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2016-1-37-50 (In Russian)

38. Panova EI, Martyshina OV, Danilov VA. Associated pathology with obesity: frequency, character and some formation mechanisms. *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2013;5(2):108-15. (In Russian)

Сведения об авторах

Баздырев Евгений Дмитриевич, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(906)9249350; e-mail: edb624@mail.ru

Поликутина Ольга Михайловна, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(905)9002055; e-mail: ompol@rambler.ru

Каличенко Надежда Анатольевна, Кемеровский кардиологический госпиталь; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(904)9979032; e-mail: ms.kalichenko@mail.ru

Слепынина Юлия Сергеевна, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(905)9625954; e-mail: Yulia42@rambler.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; Кемеровский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, г. 22а; тел.: +7 (3842) 643308; e-mail: olb61@mail.ru

Information about the authors

Bazdyrev Evgeny Dmitrievich, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation; Phone: +7(906)9249350; e-mail: edb624@mail.ru

Polikutina Olga Mikhailovna, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation; Phone: +7(905)9002055; e-mail: mailto:ompol@rambler.ru

Kalichenko Nadezhda Anatolievna, Kemerovo Cardiology Dispensary; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation; Phone: +7(904)9979032; e-mail: ms.kalichenko@mail.ru

Slepynina Yulia Sergeevna, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation; Phone: +7(905)9625954; e-mail: Yulia42@rambler.ru

Barbarash Olga Leonidovna, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation; Kemerovo State Medical University; Address: 22a, Voroshilov Str., Kemerovo, Russian Federation 650029; Phone: +7 (3842) 643308; e-mail: olb61@mail.ru

Поступила 25.01.2017 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

Экология человека



© РЕВИЧ Б. А., ШАПОШНИКОВ Д. А.

УДК 504.75

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-84-90

ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВОЛН ХОЛОДА И ЖАРЫ НА СМЕРТНОСТЬ В ГОРОДАХ С РЕЗКО-КОНТИНЕНТАЛЬНЫМ КЛИМАТОМ

Б. А. Ревич, Д. А. Шапошников

Институт народнохозяйственного прогнозирования Российской академии наук, Москва 117418, Российская Федерация

Цель исследования. Выбор наилучшего предиктора смертности во время волн жары и холода в условиях резко-континентального климата. Стратификация рисков смертности во время таких волн в Красноярске по основным причинам и возрастным группам для выявления основных температурных факторов повышенной смертности. Сравнение рисков с аналогичными результатами, полученными в южных городах России.

Материал и методы. Метеоданные по 6 выбранным городам Сибири с резко-континентальным климатом получены с сайта Росгидромета. Для анализа воздействия продолжительных периодов экстремальных температур воздуха на смертность выбран Красноярск как крупнейший из изученных городов; данные о ежедневной смертности в Красноярске предоставлены Росстатом. Для вычисления относительных рисков смертности во время волн жары и холода использовалась Пуассоновская регрессионная модель суточной смертности с поправками на многолетние и сезонные тенденции смертности, день недели и суточный перепад температур.

Результаты. За период 1999-2014 гг. в Братске, Барнауле, Иркутске, Кемерово, Красноярске и Чите идентифицировано суммарно 73 волны жары и 83 волны холода. Для жары эффективная температура воздуха является лучшим предиктором смертности, чем температура сухого термометра, а для холода наилучшим предиктором является ветро-холодовой индекс. Для большинства изученных показателей получены статистически достоверные оценки приростов смертности как во время волн жары, так и во время волн холода и показано, что во время жары они более значительны.

Заключение. Основной вклад в повышенную смертность во время экстремальных температур дают цереброваскулярные заболевания. Риски от воздействия волн жары в Красноярске менее выражены, чем в южных городах Европейской части России; по волнам холода достоверных различий не выявлено.

Ключевые слова: здоровье, цереброваскулярные заболевания, болезни органов дыхания, Красноярск, резко-континентальный климат, планы действий во время жары.

Для цитирования: Ревич БА, Шапошников ДА. Особенности воздействия волн холода и жары на смертность в городах с резко-континентальным климатом. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(2):84-90. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-84-90

INFLUENCE FEATURES OF COLD AND HEAT WAVES TO THE POPULATION MORTALITY - THE CITY WITH SHARPLY CONTINENTAL CLIMATE

B. A. Revich, D. A. Shaposhnikov

Institute of Economic Forecasting of Russian Academy of Sciences, Moscow 117418, Russian Federation

The aim of the research. The choice of the best predictor of mortality during the heat and cold waves in a sharply continental climate. Stratification of mortality risks during such waves in Krasnoyarsk for the main reasons and age groups for revealing the main temperature factors of increased mortality. Comparison of risks with similar results obtained in the southern cities of Russia.

Material and methods. Meteorological data for 6 selected cities in Siberia with sharply continental climate were obtained from the site of Roshydromet. To analyze the impact of long periods of extreme air temperatures on mortality, Krasnoyarsk was chosen as the largest of the studied cities; data on the daily mortality in Krasnoyarsk were provided by Rosstat. To calculate the relative risks of mortality during heat and cold waves, the Poisson regression model of daily mortality was used, corrected for the long-term and seasonal mortality trends, day of the week and daily temperature difference.

Results. For the period 1999-2014 in Bratsk, Barnaul, Irkutsk, Kemerovo, Krasnoyarsk and Chita, a total of 73 waves of heat and 83 cold waves were identified. For heat, the effective air temperature is a better predictor of mortality than the temperature of a dry thermometer, and for the cold, the best predictor is the wind-cold index. For the majority of the studied indicators, statistically reliable estimates of the death rate increases were obtained both during the heat waves and during the cold waves and it was shown that during the heat they were more significant.

Conclusion. The main contribution to increased mortality during extreme temperatures is provided by cerebrovascular diseases. The risks from heat waves in Krasnoyarsk are less pronounced than in the southern cities of the European part of Russia; on the waves of cold there were no significant differences.

Key words: health, cerebrovascular diseases, respiratory diseases, Krasnoyarsk, sharply continental climate, action plans during the heat wave.

Citation: Revich BA, Shaposhnikov DA. Influence features of cold and heat waves to the population mortality — the city with sharply continental climate. Siberian Medical Review. 2017;(2):84-90. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-84-90

Введение

Во всех климатических зонах мира происходит потепление, сопровождаемое увеличением частоты волн жары и холода, т.е. периодов с экстремально высокой и низкой температурой. В России в ближайшие 30-40 лет произойдет дальнейшее потепление климата, причем «его скорость существенно превышает среднюю скорость мирового потепления» [1]. Негативные последствия воздействия изменений климата на здоровье человека стало причиной формирования нового направления деятельности ВОЗ — создания планов действий по адаптации систем здравоохранения к климатическим изменениям, разработка профилактических мер по защите здоровья от воздействия этого фактора. В исследованиях по общественному здоровью, эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний оценивается как воздействие климатических изменений на распространенность инфекционных заболеваний, в первую очередь малярии, других геморрагических лихорадок, клещевого энцефалита, так и воздействие температурных волн жары и холода на показатели здоровья населения крупных городов. Многоэтажная застройка мегаполисов, интенсивная транспортная нагрузка, недостаточная площадь зеленых насаждений ведет к формированию в мегаполисах нагревающего микроклимата, приводящего во время волн жары к значительным нарушениям системы кровообращения, провоцируя развитие инсультов [2]. Значительные нарушения здоровья во время жары приводят не только к тяжелым утратам здоровья, происходит и снижение числа здоровых лет жизни, что отражается и на экономических показателях — страновом и региональном валовом продукте. Для своевременной мобилизации и координации действий различных секторов городского

управления при наступлении температурных волн необходимы определенные численные критерии — температурные пороги для идентификации волн жары и холода. Целесообразно установить такие пороги не с синоптических позиций, а исходя из опасности жары и холода для здоровья населения. В ряде мультицентровых исследований [3-6], проведенных в различных странах мира, определены такие температурные пороги, превышение которых приводит к дополнительной смертности населения, особенно старших возрастов. Планы действий по защите здоровья населения от воздействия климатических изменений разработаны во многих странах мира и для европейских стран обобщены в публикации ВОЗ [7]. В России работы в этом направлении были нами начаты 15 лет назад и были определены пороги волн жары и холода в городах с умеренно континентальным климатом (Москва, Архангельске, четырех южных городах) и в Якутске [8-12]. Результаты этих работ были использованы при разработке плана действий по адаптации системы здравоохранения к климатическим изменениям в Архангельской области в рамках проекта ВОЗ и в Москве после аномального жаркого лета 2010 г.

Особенности резко-континентального климата многих городов Сибири, оказывающего значительное влияние на состояние здоровья населения, послужили причиной проведения данного исследования, при этом оценивалось не только влияние температуры воздуха, но и совместное воздействие жары, влажности, инсоляции и ветра через эффективную температуру, агрегирующую эти четыре переменные. Этот показатель был предложен Стедменом [13] на основе изучения скорости испарения влаги с поверхности тела человека и в дальнейшем усовершенствован Ротфуцом [14] и Андерсоном [15]. Идентификация волн жары с

использованием критерия эффективной температуры воздуха сегодня является стандартным методом во многих зарубежных работах [16, 17].

Еще одной задачей данного исследования была оценка информативности ветро-холодового индекса в качестве предиктора дополнительной смертности населения во время волн холода. Для учета влияния ветра во время морозов метеорологи Великобритании, США и Канады в 2001г. согласились использовать формулу (1) для вычисления ветро-холодового индекса; исчерпывающий обзор различных подходов к вычислению этого индекса см. в [18]. Этот индекс сейчас используется в Канаде (вместо обычной температуры) для предупреждения населения о возможных рисках для здоровья во время сильных холодов [19]. В данной работе использован этот показатель для оценки опасности волн холода, как было ранее предложено [20-22].

Материал и методы

Идентификация температурных волн. Города для данного исследования выбирались нами как из соображений характерного для них климата, так и численности населения — мы были заинтересованы в крупнейших городах для целей последующей оценки риска. Температурные волны были изучены в четырех городах Восточной Сибири (Братск, Чита, Красноярск, Иркутск) и двух городах Западной Сибири (Барнаул и Кемерово). Для всех выбранных городов характерен резко-континентальный климат (табл. 1). Данные 8-срочных наблюдений температуры и влажности воздуха, а также скорости ветра за период исследования, который составил 16 лет с 1999 г. по 2014 г., были выкопированы с вебсайта ВНИИГМИ <http://aisori.meteo.ru/ClimateR> и прошли простейшие процедуры контроля качества: проверку на полноту массива и выпадающие значения. Недостающих данных и выпадающих значений нами не было обнаружено, поэтому качество данных было признано удовлетворительным. Из данных 8-срочных наблюдений вычислены средние, максимальные и минимальные суточные значения соответствующих метеопараметров.

Пороги холода и жары выбраны на уровне 3-го и 97-го процентилей многолетнего распределения среднесуточных температур в каждом городе за период исследования. Также было принято, что *короткая волна* должна составлять от 5 до 7 последовательных дней со среднесуточными температурами ниже порогового значения (для холода) и выше порогового значения (для жары), а *длинная волна* должна продолжаться от восьми дней и дольше. В дальнейшем эти определения были модифицированы с использованием эффективных температур для жары и ветро-холодового индекса для холода, но лишь в одном из городов — в Красноярске, который был выбран в качестве «пилотного» для оценки риска смертности. Волны продолжительностью менее 5 дней не рассматривались из-за недостаточной статистической значимости результатов оценки риска для таких волн. Определенный интерес для исследователей температурных волн представляет отношение числа дней в ансамбле всех волн к общему числу дней с температурами ниже (или выше) установленного порога за период исследования. Чем менее вариабельна, более устойчива погода, тем больше должно быть это отношение. Это отношение условно названо термином «волновая доля» (табл. 1).

Эффективная температура и ветро-холодовой индекс. Эффективная температура AT вычислялась по формуле Стедмена:

$$AT = T_a + 0,348E - 0,70v + 0,70 \frac{Q}{v+10} - 4,25,$$

где T_a — температура по сухому термометру; E — давление водяного пара [гПа], связанное с относительной влажностью rh [%] формулой $E = 6,105 \frac{rh}{100} \exp\left(\frac{17,27T_a}{237,7+T_a}\right)$; Q — солнечное излучение [Вт/м²], поглощаемое единицей площади поверхности — в данной

работе не учитывалось, что эквивалентно предположению о пребывании в тени; v — скорость ветра [м/с] на высоте анемометра.

Эффективная температура используется только при температуре воздуха выше 20°C. Для идентификации волн жары по эффективной температуре она была вычислена для всех дней со среднесуточной $T \geq 20^\circ\text{C}$ и определено такое ее пороговое значение, чтобы выше этого порога оказалось такое же число дней, как и при идентификации волн жары по обычной температуре, а именно $3\% \times (\text{число дней периода исследования})$. Затем из всех дней с AT выше порогового значения выбирались последовательности длиной 5-7 дней и ≥ 8 дней, в соответствии с принятыми в данной работе определениями волн жары.

Ветро-холодовой индекс T_{wc} вычислялся по формуле:

$$T_{wc} = 13,12 + 0,6215T_a - 13,96v^{0,16} + 0,4867T_a v^{0,16} \quad (1)$$

Эта формула применяется при температурах ниже +10°C и скоростях ветра более 1,3 м/с. Процедура идентификации волн холода по новому показателю изменилась так же, как и при использовании эффективной температуры для жары.

Расчет рисков смертности во время волн жары и холода был выполнен только в крупнейшем из шести выбранных городов — Красноярске (население 924 тыс. на 2006 г. — середину периода исследования), период исследования в Красноярске составил 17 лет (1999 — 2015). Всего было проанализировано 187531 случаев смерти в возрастах старше 30 лет. Расчеты рисков были выполнены для восьми показателей смертности: новообразования, гипертония, ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания, другие болезни системы кровообращения (БСК), болезни органов дыхания (БОД), все естественные причины, все внешние причины, в двух возрастных группах: смертность в возрасте 30-64 года и в возрасте от 65 лет. Стоит отметить, что такая группа причин смерти, как новообразования, также является метеозависимой — исследователи отмечали рост смертности в этой категории во время холода [23] и жары [11]. Связано это с условиями микроклимата в госпитальных или домашних условиях.

Для расчета рисков смертности во время волн жары или холода использовалась Пуассоновская обобщенная линейная регрессия суточной смертности, подробно описанная в [8], с поправкой на суточный перепад температур, зависимость логарифма смертности от которого предполагалась линейной. Относительный риск смертности во время ансамбля волн жары (холода) интерпретировался как отношение средней суточной смертности во время ансамбля волн жары (холода), при учете возможного лага между ходом температуры и откликом смертности, к средней суточной смертности во все остальные дни периода исследования. При изучении влияния суточного перепада температур и волн жары на смертность исследовались лаги от нуля до шести дней, а при вычислении рисков волн холода допускался лаг до трех недель, поскольку многие исследователи отмечали отсроченный характер влияния холода на смертность [23].

Результаты и обсуждение

Важнейшие характеристики ансамблей коротких и длинных волн жары и холода в шести выбранных для исследования городах за период 1999-2014гг. представлены в таблице 1. Для характеристики климата этих городов приведены абсолютные минимумы (T_{min}) и максимумы (T_{max}) температур воздуха по трехчасовым срокам за период исследования. Все температуры указаны в градусах Цельсия.

Максимальная амплитуда годовых перепадов температуры позволяет судить о величине «температурных нагрузок», которым подвергается население данных городов.

Температурные пороги жары гомогенны для всех шести городов — они варьируются в небольших пределах: от 21 до 23°C. Наоборот, температурные пороги для холода гораздо более гетерогенны — они

**Температурные волны в шести городах
с резко-континентальным климатом**

Таблица 1

Показатель		Барнаул	Братск	Иркутск	Кемерово	Красноярск	Чита	
Жара	T_{min}	-47,6	-45,6	-42,6	-45,9	-43,4	-46,1	
	T_{max}	38,2	31,9	35,4	35,2	36,2	38,5	
	Амплитуда, $T_{max} - T_{min}$	85,8	77,5	78	81,1	79,6	84,6	
	Порог жары ($T_{97\%}$)	23,0	21,0	20,9	21,9	21,8	21,9	
	Число волн (коротких/длинных)	8/3	2/8	8/7	4/8	5/7	6/7	
	Ср. длина волн (коротких/длинных), дней	6/12	6/12	6/11	6/12	6/11	6/11	
	Сумма дней всех волн	82	107	121	116	104	109	
	Волновая доля	0,46	0,58	0,65	0,63	0,58	0,61	
	Холод	Порог холода ($T_{3\%}$)	-26,5	-29	-24,9	-28,9	-27,3	-30,8
		Число волн (коротких/длинных)	6/6	8/7	12/5	5/7	8/7	6/6
Ср. длина волн (коротких/длинных), дней		6/11	6/11	6/10	6/9	6/11	6/12	
Сумма дней всех волн		99	126	120	93	120	102	
Волновая доля		0,56	0,72	0,68	0,53	0,68	0,58	

варьируются от -25°C в Иркутске до -31°C в Чите. Естественно, каждую из идентифицированных волн холода или жары можно изучать отдельно. Из наиболее продолжительных волн отметим 20-дневную жару в Братске летом 1999 г. и почти столь же длинную (19 дней) волну холода в Чите в январе 2000 г. В Сибири лето 2010 г. не было аномально жарким (как в Европейской части России) и даже было более холодным, чем обычно: только в Чите была зарегистрирована одна короткая волны жары длительностью 6 дней. При этом различия между городами очень велики. Так, например, в Братске было отмечено всего 2 коротких волны жары, а в Барнауле и Иркутске – целых восемь. В Кемерово за 16 лет периода исследования наблюдалось всего 5 коротких волн холода, а в Иркутске – 12, и этот город является «рекордсменом» как по числу всех волн жары, так и по числу всех волн холода. Однако для исследования типичных волн жары и холода важнее установить усредненные характеристики ансамблей волн. На основании данных таблицы 1 определено, что в среднем на каждый город из изученных шести приходится менее чем по одной волне жары и холода в год. Точнее, каждые четыре года наблюдается в среднем три волны жары, и каждые шесть лет наблюдается пять волн холода.

Информация о числе наблюдавшихся за период исследования коротких и длинных волн позволяет ответить на вопрос, почему именно деление на короткие и длинные волны было выбрано на длительности 7-8 дней. Мы стремились обеспечить максимально возможную в данном исследовании статистическую значимость полученных оценок рисков во время ансамблей коротких и длинных волн. В частности, это важно для таких показателей смертности, для которых среднее ежедневное число случаев в отдельных городах очень мало – иногда много меньше единицы. Из таблицы 1 видно, что всего в шести городах наблюдалось 33 коротких и 40 длинных волн жары, а также 45 коротких и 38 длинных волн холода. То есть числа длинных и коротких волн приблизительно равны, что должно обеспечить сопоставимость результатов оценки рисков во время коротких и длинных волн. Установлено, что волны жары в Сибири в среднем продолжительнее, чем волны холода. Средняя длительность всех волн жары составила 9 дней, а всех волн холода – 8 дней. Вместе с тем, волновая доля в среднем меньше для жары: 0,58 против 0,63 для холода. То есть для жары более характерны одиночные дни и короткие последовательности. При этом более половины всех экстремально жарких дней входят в ансамбль волн жары, а более

половины всех экстремально холодных дней принадлежат одной из волн холода. Эти результаты имеют достаточно общий характер и могут быть использованы для прогнозирования ожидаемых в будущем волн температуры.

Естественно, число дней в ансамблях волн жары на основе эффективной температуры несколько отличалось от числа дней в ансамблях волн жары на основе обычной температуры. Порог волн жары по эффективной температуре в Красноярске составил $22,4^{\circ}\text{C}$. Среднее значение эффективной температуры для всех дней выше данного порога составило $24,4^{\circ}\text{C}$. Для сравнения, среднее значение обычной температуры для всех дней выше порога жары, вычисленного по обычной температуре, составило $23,3^{\circ}\text{C}$. Максимальная из

среднесуточных эффективных температур за период исследования была равна $29,7^{\circ}\text{C}$; в тот день обычная температура воздуха была $26,6^{\circ}\text{C}$ при относительной влажности всего 66 %. В Красноярске за 1999-2015 гг. было зафиксировано всего 10 волн эффективной температуры длиной от 5 дней и больше, общей длительностью 91 день, из которых только 10 дней не входили в волны «обычной» жары.

Порог холода по ветро-холодовому индексу за период исследования в Красноярске составил $-28,9^{\circ}\text{C}$, а порог холода по обычной температуре был равен $-27,3^{\circ}\text{C}$, что значительно ниже порогов холода в Москве и южных городах. Примерно такая же разница наблюдалась между средними температурами для ансамблей волн холода, вычисленных по ветро-холодовому индексу и по обычной температуре ($-33,3^{\circ}\text{C}$ и $-32,1^{\circ}\text{C}$). Столь незначительная разница объясняется тем, что в Красноярске морозные эпизоды почти всегда безветренны. Так, если средняя скорость ветра за весь период исследования составила 2,1 м/с, то средняя скорость ветра во время волн холода продолжительностью от 5 дней и более составила всего 0,4 м/с, причем скорость ветра во время морозов почти никогда не превышала 2,0 м/с. В Красноярске наблюдалось всего 14 волн холода, вычисленных по ветро-холодовому индексу, общая длительность этих волн составила 115 дней. Из этих 115 дней лишь 19 не входили в ансамбль всех волн холода, вычисленный по критерию «обычной» температуры воздуха.

На этапе выбора модели для расчета рисков было установлено, что суточный перепад температур сильнее всего влияет на смертность с лагом в один день; эффективная температура теснее связана со смертностью во время волн жары, чем обычная температура; а ветро-холодовой индекс является лучшим предиктором смертности во время волн холода, чем обычная температура воздуха. Поэтому было принято решение использовать эффективную температуру для идентификации волн жары и ветро-холодовой индекс для идентификации волн холода.

Влияние суточного перепада температур. Результаты оценки риска удобнее представить в виде прироста смертности, который соответствует межквартильному диапазону (IQR); для суточного перепада температур в Красноярске он равен 6°C . В возрастной группе 30-64 лет не была доказана связь между суточным перепадом температур и смертностью. В возрастной группе ≥ 65 лет эта связь достоверно установлена для четырех из восьми причин (для ИБС, инсультов, других БСК и всех естественных причин).

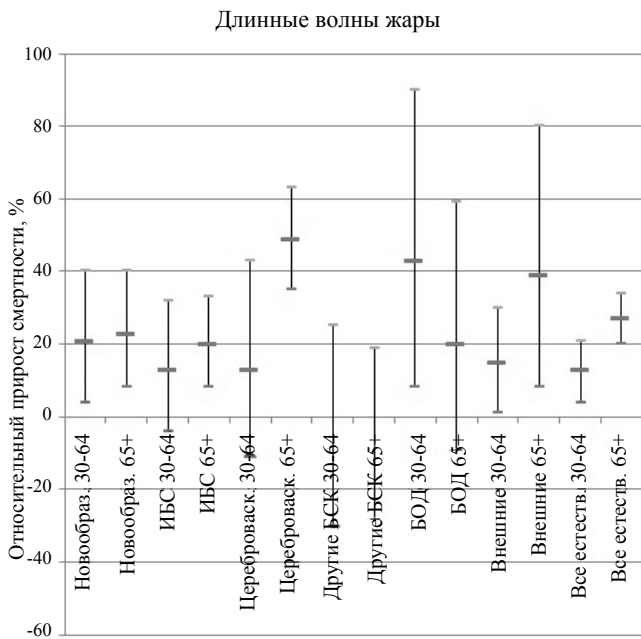


Рисунок 1. Относительные приросты смертности во время волн жары в Красноярске

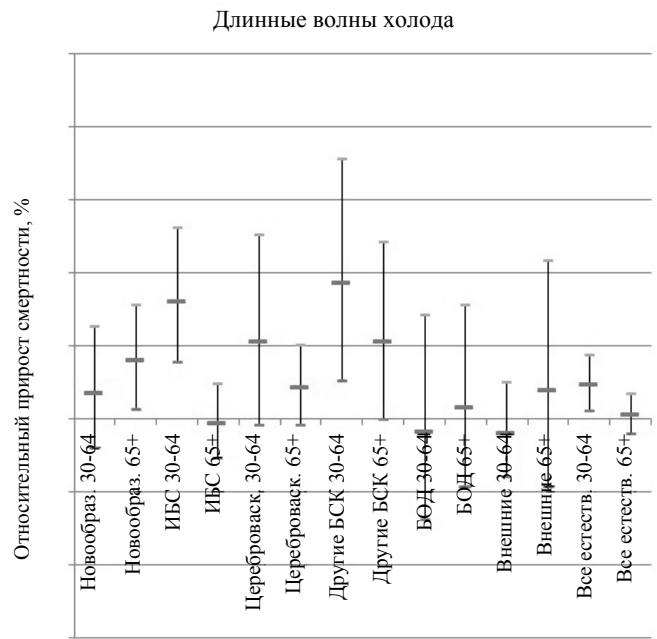


Рисунок 2. Относительные приросты смертности во время волн холода в Красноярске

Наибольший прирост был установлен для показателя «другие БСК» и составил 3,8 % на IQR (95 % ДИ 0,18-7,8; $p=0,041$). Для показателя «все причины, кроме внешних» аналогичный прирост смертности составил 2,5 % на IQR (1,6-3,5), $p<0,001$. Полученные результаты доказывают, что пожилые люди больше страдают от перепадов температуры.

Относительные приросты смертности с 95% ДИ во время волн жары и холода в Красноярске демонстрируют рис. 1 и 2. На этих рисунках отсутствует показатель «гипертоническая болезнь», поскольку в возрастной группе 30-64 он был исключен из анализа из-за чрезвычайно малого числа случаев, а в возрастной группе ≥65 лет риски смертности от гипертонии оказались несоизмеримо большими и не могли быть отражены на этих рисунках с сохранением удобного масштаба отображения остальных показателей смертности. Поэтому приведем эти результаты отдельно. Относительные приросты смертности от гипертонической болезни в возрастной группе ≥65 лет: во время коротких волн жары 71 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) (-20 % – 266 %); $p=0,163$; во время длинных волн жары 84 % (8 – 212); $p=0,024$; во время всех волн жары 84 % (18 – 186); $p=0,007$. Аналогичные результаты для холода: во время коротких волн 207 % (85 – 409); $p<0,001$; во время длинных волн -34 % (-69 – 41); $p=0,284$; во время всех волн 54 % (0,2 – 138); $p=0,049$. Результаты оценки влияния волн жары на показатели смертности от гипертонии достоверны, но по волнам холода виден большой разброс, что, вероятнее всего, связано с очень малым числом случаев. Так, во время ансамбля коротких волн холода (всего 40 дней) ожидаемая смертность от гипертонической болезни в возрастной группе ≥65 лет составила 6 случаев, а для ансамбля длинных волн (всего 75 дней) 10 случаев.

Влияние волн жары. Во время коротких волн жары только один показатель (новообразования в старшей возрастной группе) показал достоверный при-

рост смертности. Отсюда следует, что короткие волны жары практически не влияют на смертность. Поэтому ансамбль всех волн слабее связан со смертностью, чем ансамбль длинных волн жары. Как видно из рисунка 1, для ансамбля всех волн было получено всего 8 достоверных оценок риска, а для ансамбля длинных волн было получено 10 достоверных оценок (из 15 проанализированных показателей). Такой результат может быть связан с тем, что в Красноярске ансамбль коротких волн жары содержал всего 25 дней, а ансамбль длинных волн 66 дней (по показателю эффективной температуры). Наибольшие по абсолютной величине риски были установлены для смертности пожилых людей от гипертонической болезни (прирост 84 %) и инсультов (прирост 49 %) во время длинных волн жары, подтверждает повышенную чувствительность пожилых людей к метеофакторам – именно пожилые люди входят в группу высокого риска при воздействии температурных волн.

Влияние волн холода. Во время коротких волн холода было получено больше статистически-достоверных оценок риска, чем во время длинных волн холода, хотя, как указано выше, ансамбль длинных волн содержал почти в два раза больше дней (рис. 2). Достоверные оценки риска смертности во время коротких волн были получены для 6 показателей смертности, а во время длинных волн – всего для

Таблица 2

Сравнение достоверных рисков всех волн холода и жары в Красноярске

Причины смерти и возрастная группа	Жара	Холод	Разность	
	RR_{heat}	RR_{cold}	$\ln(RR_{heat})-\ln(RR_{cold})$	$s(diff)$
Все естественные причины, возраст 30-64 лет	1,095	1,073	0,020	0,044
Новообразования, возраст ≥65 лет	1,25	1,123	0,107	0,074
Гипертоническая болезнь, возраст ≥65 лет	1,84	1,540	0,178	0,309
Инсульты, возраст ≥65 лет	1,44	1,110	0,260	0,060*
Все естественные причины, возраст ≥65 лет	1,22	1,063	0,138	0,032*

Примечание: RR – относительный риск; $s(diff)$ – стандартное отклонение разности логарифмов; именно логарифмы рисков (а не сами риски) в рамках Пуассоновской модели распределены по нормальному закону. *Разность статистически значима, $p<0,001$.

4 показателей из 15. Причина такого выявленного нами различия вероятнее всего связана с тем, что повышенная смертность в конце длинных волн гасится эффектом жатвы — кратковременным смещением дополнительной смертности в начале волны.

Что сильнее влияет на смертность — жара или холод? Такое сравнение лучше всего сделать для ансамблей всех волн холода и жары: для ансамблей всех волн мощность статистических тестов больше и поэтому число доступных пар рисков для сравнения больше. Сравнивать численные значения рисков корректно лишь в том случае, когда обе оценки статистически значимы. Таких пар всего пять, в том числе два важнейших показателя — смертность от всех естественных причин в обеих возрастных группах (табл. 2).

Все пары рисков в таблице 2 показали одинаковый результат: для населения сибирских городов с резко-континентальным климатом волны жары представляют большую опасность, чем волны холода, причем для двух последних показателей (инсульты и все причины, кроме внешних, в старшей возрастной группе) разность рисков статистически значима.

Заключение

Идентификация температурных волн основывается на значениях температурных порогов, при превышении которых в течение нескольких последовательных дней необходимы определенные профилактические мероприятия. С целью своевременного осуществления комплекса профилактических мероприятий местными органами исполнительной власти и системы здравоохранения для практических целей защиты населения могут быть использованы пороговые значения среднесуточной температуры воздуха или эффективной температуры, определенные как 3-й и 97-й процентиля соответствующих многолетних распределений. Порог волн жары по эффективной температуре в Красноярске составил 22,4°C, а порог холода по ветро-холодовому индексу -28,9°C.

Смертность от всех естественных причин в Красноярске во время волн жары длительностью от 5 дней и выше возрастала в среднем на 9,5 % в день (95 % ДИ 2,5-17) в возрастной группе 30-64 года и на 22% (17-28) в возрастной группе от 65 лет. Аналогичные приросты смертности при воздействии волн холода составили 7,3 % (1,1-13,8) и 6,3 % (1,7-11,2). Воздействие волн жары в этом городе приводит к более тяжелым последствиям, чем воздействие волн холода, причем наиболее высоки показатели дополнительной смертности от инсультов (44 %) и гипертонии (84 %) в возрасте от 65 лет.

Сравнение средневзвешенных рисков температурных волн в южных городах, вычисленных в наших предыдущих работах [8-9], с аналогичными результатами, полученными в Красноярске, показало, что риски воздействия волн жары в Красноярске менее выражены, чем в южных городах, в отношении волн холода до-стоверные различия не выявлены.

Результаты данной работы можно считать доказательным обоснованием необходимости разработки и внедрения в городах Сибири систем раннего оповещения населения о наступлении температурных волн и комплекса профилактических мер индивидуального и популяционного характера по защите населения во время экстремальной жары и холода. Индивидуальные меры защиты при воздействии волн жары (холода) включают прием определенных медикаментов, рекомендуемых кардиологами, использование кондиционеров, соблюдение должного питьевого режима [2]. Как показало прямое эпидемиологическое исследование в Красноярске, описанное в данной работе, лица пожилого возраста являются группой повышенного риска, поэтому и защищать их следует в первую очередь.

Литература

1. Второй оценочный доклад Росгидромета об изменениях климата и их последствиях на территории Российской Федерации: техническое резюме. М.: Росгидромет; 2014. 93 с.
2. Агеев ФТ, Смирнова МД, Роденков ОВ. Жара и сердечно-сосудистая система. М.: Практика; 2015. 184 с.
3. Baccini M, Biglieri A, Accetta G, Kosatsky T, Katsouyanni K, Analitis A, Anderson HR, Bisanti L, D'Ippoliti D, Danova J, Forsberg B, Medina S, Paldy A, Rabaczenko D, Schindler C, Michelozzi P. Heat effects on mortality in 15 European cities. *Epidemiology*. 2008;19(5):711–9. DOI:10.1097/EDE.0b013e318176bfcd.
4. Leone M, D'Ippoliti D, De Sario M, Analitis A, Menne B, Katsouyanni K, de' Donato FK, Basagana X, Salah AB, Casimiro E, Dörbudak Z, Iñiguez C, Peretz C, Wolf T, Michelozzi P. A time series study on the effects of heat on mortality and evaluation of heterogeneity into European and Eastern-Southern Mediterranean cities: results of EU CIRCE project. *Environ Health*. 2013;12:55. DOI:10.1186/1476-069X-12-55.
5. Ma W, Chen R, Kan H. Temperature-related mortality in 17 large Chinese cities: How heat and cold affect mortality in China. *Environmental Research*. 2014;134:127–33. DOI:10.1016/j.envres.2014.07.007.
6. Heo S, Lee E, Kwon BY, Lee S, Jo KH, Kim J. Long-term changes in the heat–mortality relationship according to heterogeneous regional climate: a time-series study in South Korea. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011786. DOI:10.1136/bmjopen-2016-011786.
7. Implementing the European Regional Framework for Action to protect health from climate change: A status report / WHO Regional Office for Europe. Copenhagen: World Health Organization; 2015. 50 p.
8. Revich BA, Shaposhnikov DA, Podol'naya MA, Khor'kova TL, Kvasha EA. Heat waves on Southern Cities of European Russia as a Risk a Risk Factor for Premature Mortality. *Studies on Russian Economic Development*. 2015;26(2):142-50. DOI: 10.1134/S1075700715020100.
9. Revich BA, Shaposhnikov DA. Cold waves in Southern Cities of European Russia and Premature Mortality. *Studies on Russian Economic Development*. 2016;27(2):210–5. DOI:10.1134/S107570071602012X.
10. Revich B, Shaposhnikov D. Excess mortality during heat waves and cold spells in Moscow, Russia. *Occupational and Environmental Medicine*. 2008;65:691–6. DOI:10.1136/oem.2007.033944.
11. Shaposhnikov D, Revich B, Bellander T, Bedada GB, Bottai M, Kharkova T, Kvasha E, Lezina E, Lind T, Semutnikova E, Pershagen G. Mortality related to interactions between heat wave and wildfire air pollution during the summer of 2010 in Moscow. *Epidemiology*. 2014;25:359–64. DOI:10.1097/ede.0000000000000090.
12. Shaposhnikov D, Revich B. Toward meta-analysis of impacts of heat and cold waves on mortality in Russian North. *Urban Climate*. 2016;15:16–24. DOI:10.1016/j.uclim.2015.11.007.
13. Steadman RG. Norms of apparent temperature in Australia. *Australian Meteorological Magazine*. 1994;43:1–16.
14. Rothfusz LP. The heat index equation. NWS Southern Region Technical Attachment, SR/SSD 90–23. Fort Worth, Texas; 1990.
15. Anderson GB, Bell ML, Peng RD. Methods to calculate the heat index as an exposure metric in environmental health research. *Environ Health Perspect*. 2013;121:1111–9. DOI:10.1289/ehp.1206273.
16. D'Ippoliti D, Michelozzi P, Marino C, de' Donato F, Menne B, Katsouyanni K, Kirchmayer U, Analitis A, Medina-Ramón M, Paldy A, Atkinson R, Kovats S, Bisanti L, Schneider A, Lefranc A, Iñiguez C, Perucci C. The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: results from the EuroHEAT project. *Environ Health*. 2010;9:37. DOI:10.1186/1476-069X-9-37.
17. Almeida SP, Casimiro E, Calheiros J. Effects of apparent temperature on daily mortality in Lisbon and Oporto, Portugal. *Environ Health*. 2010;9:12. DOI:10.1186/1476-069X-9-12.
18. Report on Wind Chill Temperature and extreme heat indices: Evaluation and improvement projects. U.S. Department of Commerce / National Oceanic and Atmospheric Administration, Office of the Federal Coordinator for Meteorological Services and Supporting Research, FCM-R19-2003. Washington D.C.; 2003. 75 p.
19. Toronto Public Health. Health Impacts of Cold Weather. Technical Report. June 2014 [Internet]. Available from: <http://www.mississauga.ca/file/COM/Health%20Impacts%20of%20Cold%20Weather.pdf> (cited 2016 Dec 4).
20. Kunst AE, Groenhof F, Mackenbach JP. The association between two windchill indices and daily mortality variation in The Netherlands. *American Journal of Public Health*. 1994;84(11):1738–42. DOI:10.2105/AJPH.84.11.1738.
21. Eng H, Mercer JB. The relationship between mortality caused by cardiovascular diseases and two climatic factors in densely populated areas in Norway and Ireland. *Journal of Cardiovascular Risk*. 2000;7:369–75. DOI:10.1177/204748730007005107(5):369-75.
22. Carder M, McNamee R, Beverland I, Elton R, Cohen GR, Boyd J, Agius RM. The lagged effect of cold temperature and wind chill on cardiorespiratory mortality in Scotland. *Occupational and Environmental Medicine*. 2005;62:702–10. DOI:10.1136/oem.2004.016394
23. Deschênes O, Moretti E. Extreme Weather Events, Mortality, and Migration. *The Review of Economics and Statistics*. 2009;91:659–81. DOI:10.3386/w13227.

References

1. The Second Assessment Report of Rosgidromet on climate change and their impact on the territory of the Russian Federation, the Technical Summary. M.: Rosgidromet; 2014. 93 p. (In Russian)
2. Ageev FT, Smirnova MD, Rodnenkov OV. The heat and the cardiovascular system. M.: Praktika; 184 p. (In Russian)
3. Baccini M, Biggeri A, Accetta G, Kosatsky T, Katsouyanni K, Analitis A, Anderson HR, Bisanti L, D'Ippoliti D, Danova J, Forsberg B, Medina S, Paldy A, Rabcenko D, Schindler C, Michelozzi P. Heat effects on mortality in 15 European cities. *Epidemiology*. 2008;19(5):711–9. DOI:10.1097/EDE.0b013e318176bfcd.
4. Leone M, D'Ippoliti D, De Sario M, Analitis A, Menne B, Katsouyanni K, de' Donato FK, Basagana X, Salah AB, Casimiro E, Dörtbudak Z, Iñiguez C, Peretz C, Wolf T, Michelozzi P. A time series study on the effects of heat on mortality and evaluation of heterogeneity into European and Eastern-Southern Mediterranean cities: results of EU CIRCE project. *Environ Health*. 2013;12:55. DOI:10.1186/1476-069X-12-55.
5. Ma W, Chen R, Kan H. Temperature-related mortality in 17 large Chinese cities: How heat and cold affect mortality in China. *Environmental Research*. 2014;134:127–33. DOI:10.1016/j.envres.2014.07.007.
6. Heo S, Lee E, Kwon BY, Lee S, Jo KH, Kim J. Long-term changes in the heat – mortality relationship according to heterogeneous regional climate: a time-series study in South Korea. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011786. DOI:10.1136/bmjopen-2016-011786.
7. Implementing the European Regional Framework for Action to protect health from climate change: A status report / WHO Regional Office for Europe. Copenhagen: World Health Organization; 2015. 50 p.
8. Revich BA, Shaposhnikov DA, Podol'naya MA, Khor'kova TL, Kvasha EA. Heat waves on Southern Cities of European Russia as a Risk a Risk Factor for Premature Mortality. *Studies on Russian Economic Development*. 2015;26(2):142-50. DOI: 10.1134/S1075700715020100.
9. Revich BA, Shaposhnikov DA. Cold waves in Southern Cities of European Russia and Premature Mortality. *Studies on Russian Economic Development*. 2016;27(2):210–5. DOI:10.1134/S107570071602012X.
10. Revich B, Shaposhnikov D. Excess mortality during heat waves and cold spells in Moscow, Russia. *Occupational and Environmental Medicine*. 2008;65:691–6. DOI:10.1136/oem.2007.033944.
11. Shaposhnikov D, Revich B, Bellander T, Bedada GB, Bottai M, Kharkova T, Kvasha E, Lezina E, Lind T, Semutnikova E, Pershagen G. Mortality related to interactions between heat wave and wildfire air pollution during the summer of 2010 in Moscow. *Epidemiology*. 2014;25:359–64. DOI:10.1097/ede.0000000000000090.
12. Shaposhnikov D, Revich B. Toward meta-analysis of impacts of heat and cold waves on mortality in Russian North. *Urban Climate*. 2016;15:16–24. DOI:10.1016/j.uclim.2015.11.007.
13. Steadman RG. Norms of apparent temperature in Australia. *Australian Meteorological Magazine*. 1994;43:1–16.
14. Rothfus LP. The heat index equation. NWS Southern Region Technical Attachment, SR/SSD 90–23. Fort Worth, Texas; 1990.
15. Anderson GB, Bell ML, Peng RD. Methods to calculate the heat index as an exposure metric in environmental health research. *Environ Health Perspect*. 2013;121:1111–9. DOI:10.1289/ehp.1206273.
16. D'Ippoliti D, Michelozzi P, Marino C, de' Donato F, Menne B, Katsouyanni K, Kirchmayer U, Analitis A, Medina-Ramón M, Paldy A, Atkinson R, Kovats S, Bisanti L, Schneider A, Lefranc A, Iñiguez C, Perucci C. The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: results from the EuroHEAT project. *Environ Health*. 2010;9:37. DOI:10.1186/1476-069X-9-37.
17. Almeida SP, Casimiro E, Calheiros J. Effects of apparent temperature on daily mortality in Lisbon and Oporto, Portugal. *Environ Health*. 2010;9:12. DOI:10.1186/1476-069X-9-12.
18. Report on Wind Chill Temperature and extreme heat indices: Evaluation and improvement projects. U.S. Department of Commerce / National Oceanic and Atmospheric Administration, Office of the Federal Coordinator for Meteorological Services and Supporting Research, FCM-R19-2003. Washington D.C; 2003. 75 p.
19. Toronto Public Health. Health Impacts of Cold Weather. Technical Report. June 2014 [Internet]. Available from: <http://www.mississauga.ca/file/COM/Health%20Impacts%20of%20Cold%20Weather.pdf> (cited 2016 Dec 4).
20. Kunst AE, Groenhof F, Mackenbach JP. The association between two wind-chill indices and daily mortality variation in The Netherlands. *American Journal of Public Health*. 1994;84(11):1738–42. DOI:10.2105/AJPH.84.11.1738.
21. Eng H, Mercer JB. The relationship between mortality caused by cardiovascular diseases and two climatic factors in densely populated areas in Norway and Ireland. *Journal of Cardiovascular Risk*. 2000;7:369–75. DOI:10.1177/204748730000700510 7(5):369-75.
22. Carder M, McNamee R, Beverland I, Elton R, Cohen GR, Boyd J, Agius RM. The lagged effect of cold temperature and wind chill on cardiorespiratory mortality in Scotland. *Occupational and Environmental Medicine*. 2005;62:702–10. DOI:10.1136/oem.2004.016394
23. Deschênes O, Moretti E. Extreme Weather Events, Mortality, and Migration. *The Review of Economics and Statistics*. 2009;91:659–81. DOI:10.3386/w13227.

Сведения об авторах

Ревич Борис Александрович, Институт народнохозяйственного прогнозирования Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 117418, г. Москва, Нахимовский проспект, 47; тел. +7(499)1291800; e-mail: revich@yeandex.ru

Шапошников Дмитрий Анатольевич, Институт народнохозяйственного прогнозирования Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 117418, г. Москва, Нахимовский проспект, 47; тел. +7(499)1291800; e-mail: dshap@newmail.ru

Information about the authors

Revich Boris Aleksandrovich, Institute of Economic Forecasting of Russian Academy of Sciences; Address: 47 Nakhimovsky Prospect, Moscow 117418, Russian Federation; Phone +7(499)1291800; e-mail: revich@yeandex.ru

Shaposhnikov Dmitry Anatolievich, Institute of Economic Forecasting of Russian Academy of Sciences; Address: 47 Nakhimovsky Prospect, Moscow 117418, Russian Federation; Phone +7(499)1291800; e-mail: dshap@newmail.ru

Поступила 14.12.2016 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

© ЦЫГАНКОВА Д. П., МУЛЕРОВА Т. А., ОГАРКОВ М. Ю., СААРЕЛА Е. Ю., КУЗЬМИНА А. А., КАЗАЧЕК Я. В., БАРБАРАШ О. Л.

УДК 616.12:616.153:616-054(-056)

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-90-97

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ШОРЦЕВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИЗМЕНИВШИХСЯ УСЛОВИЙ ПРОЖИВАНИЯ

Д. П. Цыганкова^{1,2}, Т. А. Мулерова¹, М. Ю. Огарков^{1,3}, Е. Ю. Саарела², А. А. Кузьмина¹, Я. В. Казачек¹, О. Л. Барбараш^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово 650002, Российская Федерация

²Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово 650002, Российская Федерация

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Новокузнецк 654000, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить динамику показателей основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (гиперхолестеринемия, гипергликемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение и злоупотребление алкоголем) в период последнего десятилетия у коренных жителей Горной Шории, в связи с изменившимися условиями проживания.

Материал и методы. Исследование проводилось в экспедиционных условиях сплошным методом в два этапа. Первый этап – в период 1998–2002 гг., второй – 2012–2015 гг. Было осмотрено 631 и 434 коренных жителя, соответственно. Осмотры проводились по единой программе и стандартным методикам на фельдшерско-акушерских пунктах и в амбулаториях участковых больниц.

Результаты. За анализируемый 15-летний период шорки оказались более подвержены изменению биохимических и клинко-антропометрических показателей, чем шорцы. Из всех изучаемых показателей только уровень АД показал позитивную динамику в виде снижения средних значений уровней САД и ДАД у обоих полов, в отличие от средних значений ОХС и гликемии. Средний уровень гликемии натощак достоверно увеличился во всех возрастных группах у обоих полов. Наиболее подвержены динамике поведенческих факторов риска оказались мужчины-шорцы: было выявлено снижение табакокурения у лиц молодого и среднего возраста, и зафиксировано уменьшение количества лиц, потреблявших алкоголь в умеренных количествах в младшей возрастной группе и не употреблявших алкоголь в старшей возрастной группе. При этом в вышеуказанных когортах наблюдалось увеличение количества лиц, злоупотреблявших и употреблявших алкоголь в умеренных количествах, соответственно. В то же время у шорок было зафиксировано увеличение количества курящих лиц только в возрасте 50-59 лет.

Заключение. Среди коренного населения Горной Шории за последние 15 лет произошли изменения в распространенности основных факторов риска ССЗ.

Ключевые слова: коренные жители, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, шорцы, условия проживания.

Для цитирования: Цыганкова ДП, Мулерова ТА, Огарков МЮ, Саарела ЕЮ, Кузьмина АА, Казачек ЯВ, Барбараш ОЛ. Динамика распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди Шорцев под влиянием изменившихся условий проживания. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(2):90-97. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-90-97

PREVALENCE DYNAMICS OF CARDIOVASCULAR DISEASES RISK FACTORS AMONG SHORIANS UNDER INFLUENCE OF CHANGED LIVING CONDITIONS

D. P. Tsygankova^{1,2}, T. A. Mulerova¹, M. Yu. Ogarkov^{1,3}, E. Yu. Saarela², A. A. Kuz'mina¹, Ya. V. Kazachek¹, O. L. Barbarash^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo 650002, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo 650029, Russian Federation

³Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk 654000, Russian Federation

The aim of the research. To assess the dynamics of the indicators of the main risk factors for cardiovascular diseases (hypercholesterolemia, hyperglycemia, hypertension, obesity, smoking and alcohol overindulgence) during the last decade among the indigenous inhabitants of Gornaya Shoriya, in connection with the changed living conditions.

Material and methods. The study was carried out under expeditionary conditions by a continuous method in two stages. The first stage - in the period of 1998-2002, the second - 2012-2015. 631 and 434 aborigines were examined, respectively. The examinations were carried out according to a single program and standard methods at the feldsher-midwife stations and in outpatient clinics of district hospitals.

Results. During the analyzed 15-year period, the females Shorians were more susceptible to the change in biochemical and clinical-anthropometric indicators than the males Shorians. From all the indicators studied, only the level of blood pressure showed a positive dynamics in the form of a decrease in the mean values of SBP and DBP levels in both sexes, in contrast to the mean values of OXC and glycemia. The average level of fasting glycemia significantly increased in all age groups in both sexes. The most susceptible to the dynamics of behavioral risk factors were the male Shorians: a decrease in smoking in young and middle-aged people was detected, and there was a decrease in the number of people, consumed moderate amounts of alcohol in the younger age group and did not drink alcohol in the older age group. In the above mentioned cohorts there was an increase in the number of people who abused and consumed alcohol in moderate amounts, respectively. At the same time, it was noted the increase in the number of smokers in female Shorians only at the age of 50-59 years.

Conclusion. Among the indigenous population of Mountain Shoria over the past 15 years there were some changes in the prevalence of the main RF of the CVD.

Key words: indigenous people, risk factors, cardiovascular diseases, Shorians, living conditions.

Citation: Tsygankova DP, Mulerova TA, Ogarkov MYu, Saarela EYu, Kuz'mina AA, Kazachek YaV, Barbarash OL. Prevalence dynamics of cardiovascular disease risk factors among Shorians under influence of changed living conditions. Siberian Medical Review. 2017;(2):90-97. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-90-97

Введение

Показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации (РФ) по-прежнему остаются одними из наиболее высоких в мире [1]. Успешная ранняя профилактика факторов риска (ФР) ССЗ (таких как дислипидемия, ожирение, гипергликемия, артериальная гипертензия, курение и злоупотребление алкоголем) позволила несколько стабилизировать ситуацию. Но, несмотря на это, распространенность ССЗ в России значительно выше, чем в большинстве европейских стран [1,2].

Значимое влияние на частоту выявления ФР ССЗ в популяциях оказывают условия проживания [3–6]. Отказ от многовековых традиций в питании, повседневной трудовой деятельности, перемены в общей социально-экономической обстановке могут оказывать влияние на распространенность ФР и приводить к увеличению смертности и в конечном итоге к сокращению и исчезновению целых этнических групп [7].

Кемеровская область является местом компактного проживания шорцев. Представители данной национальности относятся к южно-сибирскому типу монголоидной расы и по традиционному укладу ведения хозяйства относятся к охотникам-собираателям. Многовековое проживание шорского этноса в труднодоступных таежных районах среднегорья сформировало особенности уклада жизни. Это в свою очередь сказалось на специфике в данной этнической группе антропометрических показателей, распространенности артериальной гипертензии и других факторов риска сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний [8]. Однако последние 10-15 лет характеризуются изменением условий проживания жителей Горной Шории – появились современные дороги, телефонная связь, электричество, исчезли проблемы с доставкой продуктов в отдаленные поселки. Охота, рыбалка, ведение натурального хозяйства значительно утратили свое значение как основной способ добычи продуктов

для выживания. Изменение условий проживания повлияли на традиционный, многовековой уклад жизни коренного населения. Поэтому современная Горная Шория может быть использована в качестве модели для изучения влияния условий проживания на динамику показателей ФР ССЗ.

Материал и методы

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка распространенности основных ФР ССЗ среди коренного населения Горной Шории в период 1998-2015 гг. Сплошным методом в экспедиционных условиях во время первого этапа (1998-2002 гг.) было обследовано 631 жителей, во время второго этапа (2012-2015 гг.) – 434. В состав бригады входили следующие специалисты: эндокринолог, кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики, врач-лаборант, регистратор, невропатолог, офтальмолог. Осмотры проводились по единой программе и стандартным методикам на фельдшерско-акушерских пунктах и в амбулаториях участковых больниц. Все жители были разделены по возрастным группам: 18-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, 60-69 лет, 70 лет и старше (табл. 1).

Таблица 1

Половозрастной состав обследуемых групп (абсолютные числа)

Возраст	Женщины		Мужчины	
	Шорки, 2002г.	Шорки, 2015г.	Шорцы, 2002г.	Шорцы, 2015г.
18-29 лет	69	26	57	23
30-39 лет	57	52	67	22
40-49 лет	72	67	78	25
50-59 лет	48	97	34	33
60-69 лет	46	35	47	22
70 лет и старше	35	20	21	12
Всего	327	297	304	137

Изучение показателей липидного спектра крови (общего холестерина (ОХС)) проводилось с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Нарушения углеводного обмена верифицировались на основании клинических рекомендаций «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й выпуск) 2015 г., под редакцией И.И. Дедова. Всем исследуемым проводился пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ) согласно правилам, описанным в вышеуказанных рекомендациях.

Измерение артериального давления проводилось согласно рекомендациям ВОЗ/РМОАГ (2010).

Индекс массы тела (индекс Кетле, ИМТ) определялся по формуле: $iK = \frac{m}{h^2}$,

где – iK – индекс Кетле; m – масса тела в килограммах; h² – квадрат длины тела в метрах.

Согласно классификации ВОЗ, нормальной считалась масса тела при значениях iK до 24,9 кг/м²; избыточной – от 25 до 29,9 кг/м²; ожирение 1-ст. – от 30 кг/м² до 34,9 кг/м²; ожирение 2-й ст. – от 35 до 39,9 кг/м²; ожирение 3-й ст. – от 40 кг/м² и более.

Курившими считали лиц, выкуривавших хотя бы одну сигарету в день.

По частоте употребления алкоголя все обследуемые были разделены на 3 группы на основании опросника ВОЗ (1986):

1-я группа – лица, не употребляющие алкоголь или употребляющие его редко, в небольшом количестве (до 150 г вина или крепких напитков, несколько раз в год);

2-я группа – употребляющие алкоголь умеренно (1 - 3 раза в месяц, но не чаще 1 раза в неделю). Количество напитков – 200 г крепких или 400 - 500 г легких;

3-я группа – злоупотребляющие алкоголем (прием алкоголя чаще одного раза в неделю, более 0, 5 л. вина или 200 г крепких напитков).

Статистическая обработка данных проведена с применением прикладных программ STATISTICA 10.0. Статистическая значимость различий между признаками оценивалась с помощью t – критерия Стьюдента (для сравнения средних значений в разных этапах исследования), критерия Хи-квадрат и хи-квадрат с поправкой Йетса (для сравнения процентных показателей), рассчитывалась средняя арифметическая величина (M) и ошибка средней (m), стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

При сравнении двух групп, обследованных в разные промежутки времени (1998-2002 гг. и 2012-2015 гг.), было выявлено, что уровень ОХС статистически значимо увеличился у шорок в возрастных группах от 30 до 69 лет. Наиболее значимое увеличение концентрации общего холестерина произошло в возрастной группе 50-59 лет – на 1,08 ммоль/л (p=0,0001) (табл. 2). Среди коренных жителей мужчин увеличение среднего показателя было выявлено только в младшей возрастной группе – на 0,41 ммоль/л (p=0,030) (табл. 3).

За последние 15 лет произошло увеличение среднего уровня гликемии натощак во всех возрастных группах. Наибольший прирост данного показателя имел место в возрасте 18-29 лет – на 1,21 ммоль/л (p=0,0001), наименьший – в 60-69 лет – на 0,64 ммоль/л (p=0,002). У мужчин-шорок, также как и у женщин, наблюдалась аналогичная ситуация. Наибольшее увеличение уровня гликемии наблюдалось в возрастной группе 60-69 лет (на 1,69 ммоль/л, p=0,0001), наименьшее – в возрасте 50-59 лет – на 0,92 ммоль/л (p=0,001).

Изменения в результатах теста толерантности к глюкозе между сравниваемыми временными периодами были неоднозначны и зависели от возраста. Уровень гликемии через 2 часа после проведения ПГТТ у женщин-шорок младшей возрастной группы уменьшался на 0,52 ммоль/л (p=0,007), а в старшей возрастной группе – увеличивался на 1,5 ммоль/л (p=0,020). В остальных возрастных группах увеличение уровня гликемии не достигало статистической значимости (табл. 2). Среди мужчин-шорок 18-29 и 50-59 лет наблюдалось уменьшение данного показателя (на 0,93 ммоль/л (p=0,020) и на 0,56

Таблица 2

Динамика биохимических показателей у женщин-шорок за 1998-2002 гг. – 2012-2015 гг.

Возрастная группа	ОХС, ммоль/л		Глюкоза натощак, ммоль/л		Глюкоза через 2 часа после ПГТТ, ммоль/л	
	Шорки 2000г	Шорки 2015г	Шорки 2000г	Шорки 2015г	Шорки 2000г	Шорки 2015г
18-29 лет	3,81 ± 0,12	4,22 ± 0,22	4,09 ±	5,30±0,19*	6,02±0,10	5,50±0,27*
30-39 лет	4,15 ± 0,12	4,76 ± 0,18*	4,22 ±	5,14±0,16*	6,10±0,12	6,25±0,34
40-49 лет	4,45 ± 0,08	5,40 ± 0,17*	4,61 ±	5,13±0,11*	6,70±0,13	6,68±0,33
50-59 лет	4,92 ± 0,16	6,0 ± 0,13*	4,77 ±	5,76±0,18*	6,98±0,18	7,37±0,36
60-69 лет	5,48 ± 0,22	6,28 ± 0,36*	4,51 ±	5,15±0,12*	6,63±0,22	6,62±0,54
70 лет и старше	5,40 ± 0,14	5,78 ± 0,22	4,36 ±	5,31±0,15*	6,46±0,21	7,96±1,18*

Примечание: * – статистическая значимость различий относительно 2000 г. (p<0,05).

**Динамика биохимических показателей у мужчин-шорцев
за 1998-2002гг. – 2012-2015 гг.**

Возрастная группа	ОХС, ммоль/л		Глюкоза натощак, ммоль/л		Глюкоза через 2 часа после ПГТТ, ммоль/л	
	Шорцы 2000г.	Шорцы 2015г.	Шорцы 2000г.	Шорцы 2015г.	Шорцы 2000г.	Шорцы 2015г.
18-29 лет	3,81 ± 0,12	4,22 ± 0,22	4,09 ±	5,30±0,19*	6,02±0,10	5,50±0,27*
30-39 лет	4,15 ± 0,12	4,76 ± 0,18*	4,22 ±	5,14±0,16*	6,10±0,12	6,25±0,34
40-49 лет	4,45 ± 0,08	5,40 ± 0,17*	4,61 ±	5,13±0,11*	6,70±0,13	6,68±0,33
50-59 лет	4,92 ± 0,16	6,0 ± 0,13*	4,77 ±	5,76±0,18*	6,98±0,18	7,37±0,36
60-69 лет	5,48 ± 0,22	6,28 ± 0,36*	4,51 ±	5,15±0,12*	6,63±0,22	6,62±0,54
70 лет и старше	5,40 ± 0,14	5,78 ± 0,22	4,36 ±	5,31±0,15*	6,46±0,21	7,96±1,18*

Примечание: * статистическая значимость различий относительно 2000 г. (p<0,05).

Динамика клинических и антропометрических показателей у женщин-шорок за 1998-2002 гг. – 2012-2015 гг.

Возрастная группа	САД, мм.рт.ст.		ДАД, мм.рт.ст.		ИМТ, кг/м ²	
	Шорки 2000г.	Шорки 2015г.	Шорки 2000г.	Шорки 2015г.	Шорки 2000г.	Шорки 2015г.
18-29 лет	117,2±2,0	105,5±2,0*	79,3±1,3	67,1±1,0*	21,2±0,4	20,2±0,4
30-39 лет	131,0±2,7	115,7±2,5*	85,1±1,5	76,1±1,6*	23,4±0,7	23,6±0,8
40-49 лет	138,4±2,8	129,1±2,7*	87,2±1,6	80,9±1,4*	24,7±0,6	26,5±0,8
50-59 лет	155,0±2,5	142,0±2,4*	90,7±1,5	85,8±1,3*	26,4±0,7	27,0±0,4
60-69 лет	157,4±4,1	152,4±4,4	89,6±1,7	88,0±2,5	23,5±0,4	27,2±1,1*
70 лет и старше	161,3±4,8	154,6±5,9	91,5±1,7	88,6±2,4	23,8±0,4	26,5±1,1*

Примечание: * статистическая значимость различий относительно 2000 г. (p<0,05).

Динамика клинических и антропометрических показателей у мужчин-шорцев за 1998-2002 гг. – 2012-2015 гг.

Возрастная группа	САД, мм.рт.ст.		ДАД, мм.рт.ст.		ИМТ, кг/м ²	
	Шорцы 2000г.	Шорцы 2015г.	Шорцы 2000г.	Шорцы 2015г.	Шорцы 2000г.	Шорцы 2015г.
18-29 лет	120,4±1,7	124,2±3,6	80,5±1,3	73,2±1,8*	22,0±0,2	21,5±0,6
30-39 лет	127,9±1,6	122,9±2,8	80,3±1,1	77,1±2,0	22,5±0,3	23,4±0,8
40-49 лет	133,5±1,8	126,9±4,3	85,8±1,1	82,4±3,3	23,0±0,2	22,3±0,6
50-59 лет	142,4±2,9	136,0±4,6	88,9±1,6	85,9±2,4	23,9±0,4	23,9±0,9
60-69 лет	148,2±2,0	147,7±4,5	88,7±1,6	89,8±2,0	23,6±0,3	23,4±0,7
70 лет и старше	152,8±3,9	145,0±6,6	90,0±1,9	83,3±2,5*	23,3±0,3	23,2±1,1

Примечание: * статистическая значимость различий относительно 2000 г. (p<0,05).

(p=0,004), соответственно). В возрасте 70 лет и старше было выявлено увеличение среднего уровня глюкозы на 1,86 ммоль/л (p=0,001) (табл. 3).

Средние показатели САД и ДАД изменились за последние 15 лет только среди женщин-шорок. В младшей возрастной группе уровень САД уменьшился на 11,7 мм рт.ст. (p=0,003), в возрасте 30-39 лет – на 15,7 мм рт.ст. (p=0,0001), в 40-49 лет – на 9,3 мм рт.ст. (p=0,021), в 50-59 лет – на 13 мм рт.ст. (p=0,001). У мужчин не наблюдалось статистически значимых изменений среднего уровня САД ни в одной из возрастных групп.

Аналогичную динамику продемонстрировал средний уровень ДАД. У женщин младшей возрастной группы он уменьшился на 12,2 мм рт.ст., (p=0,0001), в 30-39 лет – на 9 мм рт.ст. (p=0,0001), в 40-49 лет – на 6,3 мм рт.ст. (p=0,005), в 50-59 лет – на 4,9 мм рт.ст. (p=0,020). Среди мужчин-шорцев младшей и старшей возрастных групп были выявлены уменьшения средних показателей ДАД (на 7,3 мм рт.ст. и на 6,7 мм рт.ст., соответственно, p=0,007 и p=0,043).

Таблица 3

Средние значения ИК за последние 15 лет увеличились у женщин - шорок в старших возрастных группах (60-69 и 70 лет и старше на 3,7 кг/м² и на 2,7кг/м², p=0,001 и p=0,009, соответственно (табл. 4). А среди мужчин-шорцев изменения ИК были статистически незначимы (табл. 5).

Значимо уменьшилась доля шорок с нормальной массой тела в возрасте 60-69 лет (p=0,002), 70 лет и старше (p=0,043). И увеличилась распространенность ожирения у женщин-шорок в возрасте 40-49 лет (p=0,001), 60-69 лет (p=0,0001), 70 лет и старше (p=0,0001). Среди мужского населения Горной Шории коренной национальности статистически значимо уменьшился процент лиц с нормальной массой тела в возрасте 30-39 лет (p=0,0004). В этой же возрастной группе достоверно увеличилась доля шорцев с избыточной массой тела (p=0,0004). Чаще стали страдать ожирением шорцы в возрасте 40-49 и 50-59 лет (p=0,013 и p=0,041, соответственно).

Распространенность табакокурения среди шорок увеличилась с 16,7% до 27,7%, (p=0,002), в основном за счет когорты лиц 50-59 лет (p=0,047). В остальных возрастных группах различий не было выявлено (рис. 1). Среди мужчин-шорцев наблюдалось уменьшение количества курящих с 69,8% до 46,1% (p<0,001), за счет возрастных групп 18-29 лет (p=0,001), 40-49 лет (p=0,027), 50-59 лет (p=0,010) (рис. 2).

По частоте употребления алкоголя женщинами-шорками статистически значимых изменений, за последние 15 лет выявлено не было (рис. 1). Среди мужчин-шорцев, не употреблявших алкоголь, в 6,5 раз сократилось количество лиц в возрасте 70 лет и старше (p=0,010). В 1,8 раза уменьшилась доля лиц 18-29 лет, употреблявших алкоголь умеренно (p=0,001), а в возрасте 70 лет и старше – увеличилось в 3 раза (p=0,038). Зафиксировано увеличение процента мужчин-шорцев, злоупотреблявших алкоголем, в группе 18-29 лет практически в 4 раза (p=0,040). В остальных возрастных группах изменения были статистически не значимыми (рис. 2).

Таким образом, было выявлено, что за анализируемый 15-летний период шорки оказались более подвержены изменению биохимических и клинико-антропометрических показателей, чем шорцы. Из всех изучаемых показателей только уровень АД показал позитивную динамику в виде снижения средних значений уровней САД и ДАД у обоих полов, в отличие от средних значений ОХС и гликемии. Средний уровень гликемии натощак достоверно увеличился во всех возрастных группах у обоих полов.

Наиболее подвержены динамике поведенческих факторов риска оказались мужчины-шорцы: было выявлено снижение табакокурения у лиц молодого и среднего возраста, и зафиксировано уменьшение количества лиц, потреблявших алкоголь в умеренных количествах в младшей возрастной группе и не употреблявших алкоголь в старшей возрастной группе. При этом в вышеуказанных когортах наблюдалось увеличение количества лиц, злоупотреблявших и употреблявших алкоголь в умеренных количествах, соответственно. В то же время у шорок было зафиксировано только увеличение количества курящих лиц в возрасте 50-59 лет.

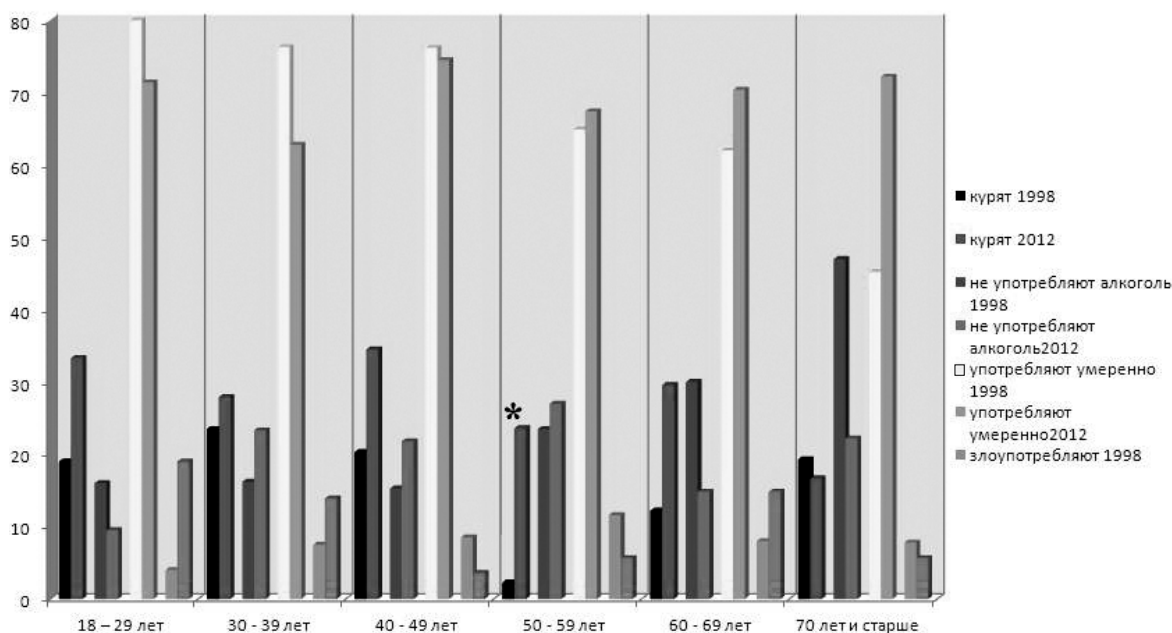


Рисунок 1. Динамика распространенности поведенческих факторов риска ССЗ у женщин-шорок (в %) за 1998-2002 гг. – 2012-2015 гг. Примечание: * статистическая значимость различий между соответствующими группами ($p < 0,05$).

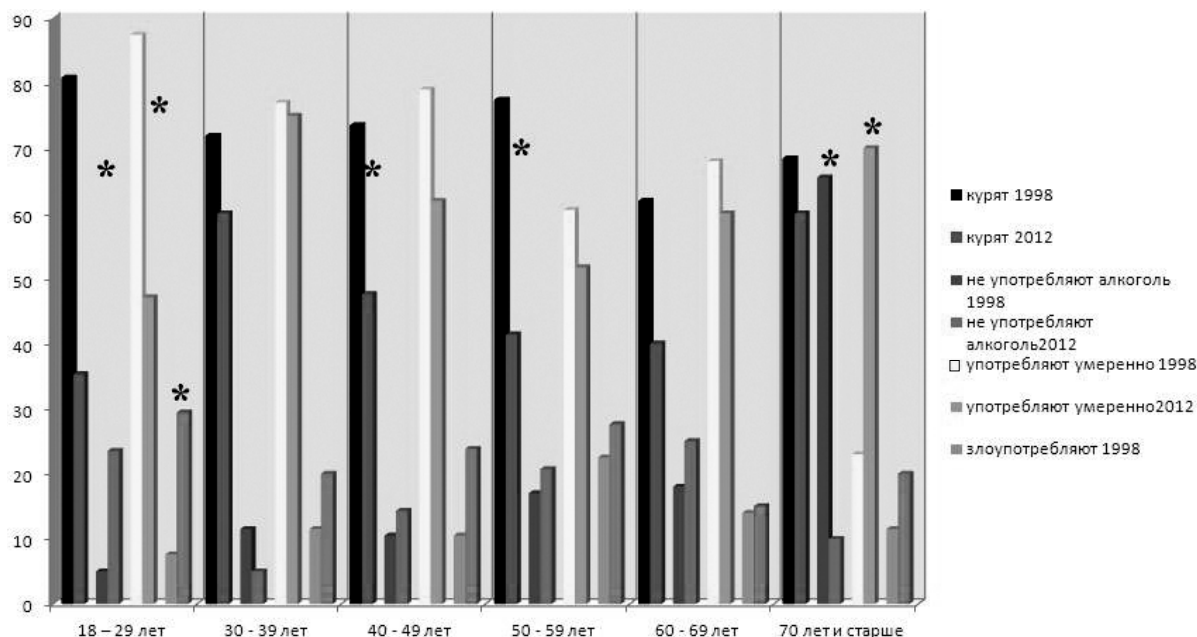


Рисунок 2. Динамика распространенности поведенческих факторов риска ССЗ у мужчин-шорок (в %) за 1998-2002 гг. – 2012-2015 гг. Примечание: * статистическая значимость различий между соответствующими группами ($p < 0,05$).

Полученные нами данные при обследовании коренного населения Горной Шории не противоречат результатам, полученным в ходе немногочисленных аналогичных исследований. Так, в рамках программы исследования MONICA в 1983-2002 гг., в г. Каунас (Литва) было выявлено, что в течение 19 лет распространенность центрального ожирения среди мужчин увеличилась более чем на 4%, среди женщин динамика отсутствовала. Также за исследуемый период времени уровень общего холестерина увеличился у обоих полов. Частота курения резко возросла среди женщин с 4,1% до 11,3% и не изменилась среди мужчин. Также наблюдались незначительная тенденция к уменьшению систолического и диастолического АД среди мужчин и значительная тенденция к снижению среди женщин. Снижение ИМТ наблюдалось только среди женщин [9]. В РФ среди мужчин также отмечалась тенденция к уменьшению табакокурения [10].

Проблема потребления алкоголя в РФ актуальна на протяжении последних десятилетий. Период с 1998 г. характеризуется началом снижения потребления алкоголя в связи с новой очередной антиалкогольной политикой. К 2008 г. эти темпы стали замедляться [11]. В Горной Шории этот временной промежуток характеризовался улучшением условий проживания: расширением торговой сети, улучшением дорожного сообщения между населенными пунктами и близлежащими городами. В связи с этим алкогольная продукция, в том числе и нелегальная, стала более доступней жителям. Кроме того, появление телефонной связи и интернета расширило доступ к агрессивной рекламе алкоголя и курения, что объясняет отрицательную динамику поведенческих факторов риска у лиц молодого возраста.

Тенденция к увеличению заболеваемости сахарным диабетом отмечается во всем мире [12-20]. В исследовании, проведенном

в Канаде в Саскачеване в 1937 году среди 1500 представителей исконных народов (эскимосов), не было зарегистрировано ни одного случая СД. А в 1990 году при аналогичном исследовании выявлено уже 10,0% коренных жителей больных СД типа 2. В 2006 году эта доля составила более 20,0% [21-23]. Сравнительное исследование заболеваемости населения европейского Севера России с 1996 по 2006 гг. в целом выявило у коренных жителей Ижемского района, занятых в оленеводстве, прирост заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа на 300%, ожирения – на 38%, а у жителей г. Сыктывкара – на 70,0% и 78,0%, соответственно [24,25]. По результатам федерального мониторинга в РФ 2003-2010 гг., распространенность АГ практически не изменилась [5].

Анализ литературных данных показал отсутствие единой тенденции в динамике ФР: при увеличении распространенности одних факторов (гиперхолестеринемии, ожирения) происходит уменьшение других (артериальной гипертензии, курения). Кроме того, в различных регионах и этнических группах эти показатели могут различаться. Этот факт показывает необходимость регулярных исследований в данной области и комплексного подхода к профилактике и лечению факторов риска ССЗ.

Заключение

Среди коренного населения Горной Шории за последние 15 лет произошли изменения в распространенности основных факторов риска ССЗ. Увеличились средние значения гликемии натощак и ИК независимо от пола. Средние значения ОХС, САД и ДАД изменились только у женщин коренной этнической группы. Распространенность табакокурения увеличилась среди женщин и уменьшилась среди мужчин. Частота употребления алкоголя увеличилась только среди мужчин-шорцев.

Литература

- Оганов РГ, Герасименко НФ, Погосова ГВ, Колтунов ИЕ. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(3):5-7.
- Масленникова ГЯ, Оганов РГ, Аксельрод СВ, Бойцов СА. Снижение смертности от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в экономиках с высоким уровнем доходов населения: участие негосударственных структур. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;(6):5-9.
- Быковская ТЮ, Пиктушанская ТЕ. Региональные особенности смертности мужчин трудоспособного возраста в современных условиях. *Медицина труда и промышленная экология*. 2011;(2):28-33.
- Ефремова НП, Валеулина НН, Соколов ВД. Динамика распространения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в челябинской области по результатам мониторинга за 2002-2010 годы. *Медицина и образование в Сибири*. 2014;(1):19-29.
- Оганов РГ, Тимофеева ТН, Колтунов ИЕ, Константинов ВВ, Баланова ЮА, Капустина АВ, Лельчук ИН, Шальнова СА, Деев АД. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(1):9-13.
- Баланова ЮА, Концевая АВ, Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ, Гагагонова ТМ, Дуляков ДВ, Ефанов АО, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Конради АО, Либис РА, Минаков АВ, Недогода СВ, Оганов РГ, Ощепкова ЕВ, Романчук СА, Ротарь ОП, Трубочева ИА, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014;(5):42-52.
- Корнеева ЕВ, Трекина НЕ, Мамина АА. Влияние пищевого поведения и физической активности на развитие метаболического синдрома у молодого трудоспособного населения, длительно проживающего в условиях крайнего севера. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):41-6.
- Огарков МЮ, Барбараш ОЛ, Казачек ЯВ, Квиткова АВ, Поликутина ОМ, Барбараш АС. Распространенность компонентов метаболического синдрома Х у коренного и некоренного населения Горной Шории. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2004;24(1):108-11.

- Domarkiene S, Tamosiūnas A, Reklaitiene R, Sidlauskienė D, Jureniene K, Margeviciene L, Buivydaitė K, Kazlauskaitė M. Trends in main cardiovascular risk factors among middle-aged Kaunas population between 1983 and 2002. *Medicina (Kaunas)*. 2003;39(12):1193-9.
- Акимов ЕВ, Акимов АМ, Гакова ЕИ, Каюмова ММ, Гафаров ВВ, Кузнецов ВА. Поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин различного характера труда (результаты одномоментного эпидемиологического исследования). *Профилактическая медицина*. 2016;19(3):49-53.
- Немцов АВ. Российская смертность в свете потребления алкоголя. *Демографическое обозрение*. 2015;2(4):111-35.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;18(2):104-12. DOI: 10.14341/DM2004116-17.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*. 2015;18(3):5-23. DOI: 10.14341/DM201535-22.
- Сунцов ЮИ, Болотская ЛЛ, Маслова ОВ, Казаков ИВ. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2011;(1):15-8.
- Маслова ОВ, Сунцов ЮИ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. *Сахарный диабет*. 2011;(3):6-11.
- Суплотова ЛА, Бельчикова ЛН, Рожнова НА. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета 2 типа с манифестацией заболевания в молодом возрасте. *Сахарный диабет*. 2012;(1):11 – 3.
- Giampaoli S, Vannucchi S. Obesity and diabetes, a global problem: what does recent data tell us? *Igiene e Sanità Pubblica*. 2016;72(6):561-70.
- Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G, Bixby H, Cowan MJ, Ali MK, Taddei C, Lo WC, Reis-Santos B, Stevens GA, Riley LM, Miranda JJ, Bjerregaard P, Rivera JA, Fouad HM, Ma G, Mbanaya JC, McGarvey ST, Mohan V, Onat A, Pilav A, Ramachandran A, Romdhane HB, Paciorek CJ, Bennett JE, Ezzati M, Abdeen ZA, Abdul Kadir K, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Adams R, Aekplakorn W, Aguilar-Salinas CA, Agyemang C, Ahmadvand A, Al-Othman AR, Alkerwi A, Amouyel P, Amuzu A, Andersen LB, Anderssen SA, Anjana RM, Aounallah-Skhiri H, Aris T, Arlappa N, Arveiler D, Assah FK, Avdicová M, Azizi F, Balakrishna N, Bandosz P, Barbaggio CM, Barceló A, Batiéha AM, Baur LA, Romdhane HB, Benet M, Bernabe-Ortiz A, Bharadwaj S, Bhargava SK, Bi Y. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387(10027):32-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M, Abdeen Z, Aekplakorn W, Afifi MM, Agabiti-Rosei E, Salinas CA, Alnsour M, Ambady R, Barbaggio CM, Barceló A, Barros H, Bautista LE, Benetos A, Bjerregaard P, Bo S, Bovet P, Bursztyn M, Cabrera de León A, Castellan M, Castetbon K, Chaouki N, Chen CJ, Chua L, Cifková R, Corsi AM, Delgado E, Doi Y, Esteghamati A, Fall CH, Fan JG, Ferreccio C, Fezeu L, Fuller EL, Giampaoli S, Gómez LF, Carvajal RG, Herman WH, Herrera VM, Ho S, Hussain A, Ikeda N, Jafar TH, Jonas JB, Kadiki OA, Karalis I, Katz J, Khalilzadeh O, Kiechl S, Kurjata P, Lee J, Lee J, Lim S, Lim TO, Lin CC, Lin X, Lin HH, Liu X. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2-7 million participants. *Lancet*. 2011;378(9785):557-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60679-X.
- Defazio G, Esposito M, Abbruzzese G, Scaglione CL, Fabbri G, Ferrazzano G, Peluso S, Pellicciari R, Gigante AF, Cossu G, Arca R, Avanzino L, Bono F, Mazza MR, Bertolasi L, Bacchin R, Eleopra R, Lettieri C, Morgante F, Altavista MC, Polidori L, Liguori R, Misceo S, Squintani G, Tinazzi M, Ceravolo R, Unti E, Magistrelli L, Coletti Moja M, Modugno N, Petracca M, Tambasco N, Cotelli MS, Aguggia M, Pisani A, Romano M, Zibetti M, Bentivoglio AR, Albanese A, Girlanda P, Berardelli A. The Italian Dystonia Registry: rationale, design and preliminary findings. *Neurological Sciences*. 2017. DOI: 10.1007/s10072-017-2839-3. [Epub ahead of print]

21. Шестакова МВ, Дедов ИИ. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Москва : Медицинское информационное агентство; 2009. 482 с.

22. Leung L. Diabetes mellitus and the Aboriginal diabetic initiative in Canada: An update review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2016;5(2):259-65. DOI: 10.4103/2249-4863.192362.

23. Рябова ТИ. Некоторые вопросы эпидемиологии сахарного диабета 2 типа среди коренных народов северных территорий. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2011;(4):57-60.

24. Бабенко ЛГ, Бойко ЕР. Этно-социальные особенности заболеваемости ожирением и сахарным диабетом населения европейского севера. *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2010;(2):32-9.

25. Люднина АЮ, Потолицына НН, Есева ТВ, Солонин ЮГ, Осадчук ЛВ, Васьковский ВЕ, Бойко ЕР. Влияние образа жизни и характера питания на профиль жирных кислот плазмы крови уроженцев европейского севера. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2012;14(5-2):557-60.

References

1. Oganov RG, Gerasimenko NF, Pogosova GV, Koltunov IE. Cardiovascular prevention: development strategies. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(3):5-7. (In Russian).

2. Maslennikova GYa, Oganov RG, Axelrod SV, Boitsov SA. Reducing mortality from cardiovascular and other non-infectious diseases in economies with high per capita income: the activity of non-government institutions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;(6):5-9. (In Russian).

3. Bykovskaya TYu, Piktoushanskaya TE. Regional features of mortality among working aged men in the contemporary conditions. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2011;(2):28-33. (In Russian).

4. Efremova NP, Valeullina NN, Sokolov VD. Dynamics of risk factors distribution of cardiovascular diseases in Chelyabinsk region according to monitoring results for 2002-2010. *Meditsina i Obrazovanie v Sibiri*. 2014;(1):19-29. (In Russian).

5. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, Konstantinov VV, Balanova YuA, Kapustina AV, Lel'chuk IN, Shal'nova SA, Deev AD. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003-2010 federal monitoring. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(1):9-13. (In Russian).

6. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Shal'nova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM, Dupliakov DV, Efanov AYu, Zhernakova YuV, Il'in VA, Konradi AO, Libis RA, Minakov AV, Nedogoda SV, Oganov RG, Oshchepkova EV, Romanchuk SA, Rotar' OP, Trubacheva IA, Shlyakhto EV, Boitsov SA. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Preventive Medicine*. 2014;(5):42-52. (In Russian).

7. Korneeva EV, Trekina NE, Mamina AA. The influence of food related behavior and physical activity on the development of metabolic syndrome in young economically active population living in the Far North areas. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):41-6. (In Russian).

8. Ogarkov MYu, Barbarash OL, Kazachek YaV, Kvitkova LV, Policutina OM, Barbarash LS. The prevalence of components of metabolic syndrome X in the indigenous and non-indigenous populations of Gornaya Shoriya. *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal*. 2004;24(1):108-11. (In Russian).

9. Domarkiene S, Tamosiūnas A, Reklaitiene R, Sidlauskienė D, Jureniene K, Margeviciene L, Buivydaite K, Kazlauskaitė M. Trends in main cardiovascular risk factors among middle-aged Kaunas population between 1983 and 2002. *Medicina (Kaunas)*. 2003;39(12):1193-9. (In Russian).

10. Akimova EV, Akimov AM, Gakova EI, Kayumova MM, Gafarov VV, Kuznetsov VA. Behavioral risk factors for cardiovascular diseases in men having different work patterns: Results of a cross-sectional epidemiological study. *Preventive Medicine*. 2016;19(3):49-53. (In Russian).

11. Nemtsov AV. Mortality in Russia in light of the in alcohol consumption. *Demographic Review*. 2015;2(4):111-35. (In Russian).

12. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-12. (In Russian). DOI: 10.14341/DM2004116-17.

13. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National register of diabetes mellitus in Russian Federation: status on 2014. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(3):5-23. (In Russian). DOI: 10.14341/DM201535-22.

14. Sunstov YuI, Bolotskaya LL, Maslova OV, Kazakov IV. Epidemiology of diabetes mellitus and prognosis of its prevalence in the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2011;(1):15-8. (In Russian).

15. Maslova OV, Sunstov YuI. Epidemiology of diabetes mellitus and microvascular complications. *Diabetes Mellitus*. 2011;(3):6-11. (In Russian).

16. Suplotova LA, Bel'chikova LN, Rozhnova NA. Epidemiological aspects of type 2 diabetes with the manifestation of the disease at a young age. *Diabetes Mellitus*. 2012;(1):11-3. (In Russian).

17. Giampaoli S, Vannucchi S. Obesity and diabetes, a global problem: what does recent data tell us? *Igiene e Sanità Pubblica*. 2016;72(6):561-70.

18. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G, Bixby H, Cowan MJ, Ali MK, Taddei C, Lo WC, Reis-Santos B, Stevens GA, Riley LM, Miranda JJ, Bjerregaard P, Rivera JA, Fouad HM, Ma G, Mbanya JC, McGarvey ST, Mohan V, Onat A, Pilav A, Ramachandran A, Romdhane HB, Paciorek CJ, Bennett JE, Ezzati M, Abdeen ZA, Abdul Kadir K, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Adams R, Aekplakorn W, Aguilar-Salinas CA, Agyemang C, Ahmadvand A, Al-Othman AR, Alkerwi A, Amouyel P, Amuzu A, Andersen LB, Anderssen SA, Anjana RM, Aounallah-Skhiri H, Aris T, Arlappa N, Arveiler D, Assah FK, Avdicová M, Azizi F, Balakrishna N, Bandosz P, Barbaggio CM, Barceló A, Batieha AM, Baur LA, Romdhane HB, Benet M, Bernabe-Ortiz A, Bhargava S, Bhargava SK, Bi Y. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387(10027):32-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8.

19. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M, Abdeen Z, Aekplakorn W, Afifi MM, Agabiti-Rosei E, Salinas CA, Alnsour M, Ambady R, Barbaggio CM, Barceló A, Barros H, Bautista LE, Benetos A, Bjerregaard P, Bo S, Bovet P, Bursztyn M, Cabrera de León A, Castellano M, Castetbon K, Chaouki N, Chen CJ, Chua L, Cifková R, Corsi AM, Delgado E, Doi Y, Esteghamati A, Fall CH, Fan JG, Ferreccio C, Fezeu L, Fuller EL, Giampaoli S, Gómez LF, Carvajal RG, Herman WH, Herrera VM, Ho S, Hussain A, Ikeda N, Jafar TH, Jonas JB, Kadiki OA, Karalis I, Katz J, Khalilzadeh O, Kiechl S, Kurjata P, Lee J, Lee J, Lim S, Lim TO, Lin CC, Lin X, Lin HH, Liu X. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2-7 million participants. *Lancet*. 2011;378(9785):557-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60679-X.

20. Defazio G, Esposito M, Abbruzzese G, Scaglione CL, Fabbri G, Ferrazzano G, Peluso S, Pellicciari R, Gigante AF, Cossu G, Arca R, Avanzino L, Bono F, Mazza MR, Bertolasi L, Bacchin R, Eleopra R, Lettieri C, Morgante F, Altavista MC, Polidori L, Liguori R, Misceo S, Squintani G, Tinazzi M, Ceravolo R, Unti E, Magistrelli L, Coletti Moja M, Modugno N, Petracca M, Tambasco N, Cotelli MS, Aguggia M, Pisani A, Romano M, Zibetti M, Bentivoglio AR, Albanese A, Girlanda P, Berardelli A. The Italian Dystonia Registry: rationale, design and preliminary findings. *Neurological Sciences*. 2017. DOI: 10.1007/s10072-017-2839-3. [Epub ahead of print]

21. Shestakova MV, Dedov II. *Diabetes mellitus and chronic kidney disease*. Москва : Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009. 482 с. (In Russian).

22. Leung L. Diabetes mellitus and the Aboriginal diabetic initiative in Canada: An update review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2016;5(2):259-65. DOI: 10.4103/2249-4863.192362.

23. Ryabova TI. Some questions in the epidemiology of diabetes type 2 among indigenous peoples of the northern territories. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2011;(4):57-60. (In Russian)

24. Babenko LG, Boiko ER. Ethno-social features of obesity and diabetes mellitus morbidity among residents of Russian European North. *Proceedings of the Komi Science Centre of the Ural Division of the Russian Academy of Sciences*. 2010;(2):32-9. (In Russian).

25. Lyudnina AYu, Potolitsyna NN, Eseva TV, Solonin YuG, Oсадчук ЛВ, Вас'ковский ВЕ, Boiko ER. Influence of lifestyle and nutrition types on plasma lipid fatty acids composition in indigenous inhabitants of Russian European North. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Tsentra Rossiyskoy Akademii Nauk*. 2012;14(5-2):557-60. (In Russian)

Сведения об авторах

Цыганкова Дарья Павловна, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; Кемеровский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, г. 22а; тел. +7(923)5128909; e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

Мулера Татьяна Александровна, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел. +7(960) 9063656; e-mail: mulerova-77@mail.ru

Огарков Михаил Юрьевич Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей; адрес: Российская Федерация, 654005, Кемеровская область, Новокузнецк, проспект Строителей, г. 5; тел. +7(905) 9009380; e-mail: ogarmu@ketcardio.ru

Саарека Екатерина Юрьевна, Кемеровский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, г. 22а; тел. +7(904)3759008; e-mail: cheku2@mail.ru

Кузьмина Анастасия Александровна, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: kuzmaa@ketcardio.ru

Казачек Яна Владимировна, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: kazachek@ketcardio.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; Кемеровский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, г. 22а; тел. +7(3842) 643308; e-mail: barbol@ketcardio.ru

Information about the authors

Tsygankova Dar'ya Pavlovna, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Kemerovo State Medical University; Address: 22A, Voroshilov Str., Kemerovo, Russian Federation 650029; Phone +7(923)5128909; e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

Mulerova Tat'yana Aleksandrovna, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Kemerovo State Medical University; Address: 22A, Voroshilov Str., Kemerovo, Russian Federation 650029; Phone +7(960)9063656; e-mail: mulerova-77@mail.ru

Ogarkov Mikhail Yur'evich Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine; Address: 5, Prospect builders, Novokuznetsk, Russian Federation 654005; Phon +7(905)9009380; e-mail: ogarmu@ketcardio.ru

Saarela Ekaterina Yur'evna, Kemerovo State Medical University; Address: 22A, Voroshilov Str., Kemerovo, Russian Federation 650029; Phon +7(904) 3759008; e-mail: cheku2@mail.ru

Kuz'mina Anastasiya Aleksandrovna, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation; e-mail: kuzmaa@ketcardio.ru

Kazachek Yana Vladimirovna, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation; e-mail: kazachek@ketcardio.ru

Barbarash Ol'ga Leonidovna, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation; Kemerovo State Medical University; Address: 22A, Voroshilov Str., Kemerovo, Russian Federation 650029; Phon +7 (3842)643308; e-mail: barbol@ketcardio.ru

Поступила 03.03.2017 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

Практическая медицина



© ГЕРАСИМОВ С.Н., ПОСНЕНКОВА О.М., КИСЕЛЕВ А.Р., ПОПОВА Ю.В., ПОПОВ И.А., ГРИДНЕВ В.И.

УДК 616.12-008.331.1-08-039.57:911.375(470.44)(045)

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-97-103

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО ДАВЛЕНИЯ: ДАННЫЕ ПОЛИКЛИНИКИ РАБОЧЕГО ПОСЕЛКА

С.Н. Герасимов, О.М. Посненкова, А.Р. Киселев, Ю.В. Попова, И.А. Попов, В.И. Гриднев

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов 410012, Российская Федерация

Цель исследования. Выявить клинические характеристики, влияющие на достижение целевого АД у пациентов с АГ, наблюдающихся в поликлинике рабочего поселка Саратовской области.

Материал и методы. Изучены данные амбулаторных карт 182 пациентов с эссенциальной АГ (средний возраст $64,6 \pm 11,3$ лет, 48,5% – мужчины), которые обращались за медицинской помощью в поликлинику рабочего поселка Саратовской области в период с 01.07.2015 г. по 31.07.2015 г. – первый этап ($n = 88$) и с 01.07.2016 г. по 31.07.2016 г. – второй этап ($n = 94$). Включались все последовательные пациенты, посетившие участкового врача, врача общей практики или кардиолога в ходе одного случайно выбранного приема на первом и на втором этапе. Для выявления факторов, ассоциированных с достижением целевого АД, использовался дискриминантный анализ.

Результаты. В изучаемой группе ($n = 182$) АД соответствовало целевому уровню у 93 больных АГ (51%). Пациенты с целевым АД реже были женского пола (53,8% против 69,7, $p = 0,028$), чаще имели перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе (22,6% против 10,1%, $p = 0,024$), реже страдали другими формами стабильной ИБС (55,9% против 73%, $p = 0,016$), получали меньшее количество антигипертензивных препаратов: $1,63 \pm 0,12$ против $1,98 \pm 0,11$ ($p = 0,018$).

Построенная дискриминантная модель обладала высокой предсказательной ценностью (ОШ 5,4 (95% ДИ 2,7-10,7), $p < 0,001$) и учитывала два наиболее значимых фактора: перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе (ОШ 2,6 (95% ДИ 1,1 – 6,6), $p = 0,032$) и количество назначенных антигипертензивных препаратов ≥ 2 (ОШ 0,4 (95% ДИ 0,2 – 0,7), $p = 0,003$).

Заключение. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда и получающих менее двух антигипертензивных препаратов, вероятность достижения целевого АД в 5,4 раза выше, чем при отсутствии этих факторов.

Ключевые слова: гипертензия, целевое артериальное давление, поликлиника, клинические характеристики пациентов, контроль артериального давления.

Для цитирования: Герасимов СН, Посненкова ОМ, Киселев АР, Попова ЮВ, Попов ИА, Гриднев ВИ. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(2):97-103. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-97-103

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION INFLUENCING TO THE ACHIEVEMENT OF TARGET PRESSURE: DATA OF POLYCLINICS OF THE WORKING VILLAGE

S.N. Gerasimov¹, O.M. Posnenkova¹, A.R. Kiselev¹, Yu.V. Popova¹, I.A. Popov¹, V.I. Gridnev¹

¹ Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov 410012, Russian Federation

The aim of the research. To reveal the clinical characteristics influencing to the achievement of target BP in patients with AH, observed in the polyclinic of the working village of the Saratov region.

Material and methods. The data of outpatient cards of 182 patients with essential hypertension (mean age 64.6 ± 11.3 years, 48.5% - men) were studied, they asked for medical care in the polyclinic of the working village of the Saratov region in the period from 01.07.2015 to 31.07.2015 - the first stage ($n = 88$) and from 01.07.2016 to 31.07.2016 - the second stage ($n = 94$). There were included all consecutive patients, visited a district doctor, general practitioner or cardiologist during one randomly chosen reception at the first and second stages. To identify the factors associated with achieving the target blood pressure, we used discriminant analysis.

Results. In the study group ($n = 182$), BP corresponded to the target level in 93 patients with AH (51%). Patients with targeted BP were rarely females (53.8% vs. 69.7, $p = 0.028$), more likely to have a history of myocardial infarction (22.6% vs. 10.1%, $p = 0.024$), less likely to have other forms of stable ischemic heart disease (55.9% vs. 73%, $p = 0.016$), received fewer antihypertensive drugs: 1.63 ± 0.12 versus 1.98 ± 0.11 ($p = 0.018$).

The constructed discriminant model had a high predictive value (OR 5.4 (95% CI 2.7-10.7), $p < 0.001$) and took into account two most significant factors: previous myocardial infarction in the anamnesis (OR 2.6 (95% CI 1.1 - 6.6), $p = 0.032$) and the number of prescribed antihypertensive drugs ≥ 2 (OR 0.4 (95% CI 0.2-0.7), $p = 0.003$).

Conclusion. In patients, underwent myocardial infarction and received less than two antihypertensive drugs, the probability of achieving the target blood pressure is 5.4 times higher than in the absence of these factors.

Key words: hypertension, target arterial pressure, polyclinic, clinical characteristics of patients, blood pressure control.

Citation: Gerasimov SN, Posnenkova OM, Kiselev AR, Popova YuV, Popov IA, Gridnev VI. Characteristics of patients with arterial hypertension influencing to the achievement of target pressure: data of polyclinics of the working village. Siberian Medical Review. 2017;(2):97-103. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-97-103

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее частых заболеваний, имеющих у посетителей поликлиник. И зачастую в связи с малосимптомностью АГ, не это заболевание является поводом для обращения. Вместе с тем, контроль артериального давления (АД) является одним из ключевых компонентов лечения больных АГ согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям по АГ [1, 2, 3]. Это один из основных аспектов, отслеживаемых в рамках мониторинга смертности населения, проводимого в учреждениях первичного звена здравоохранения в соответствии с письмом Минздрава России от 13.03.2015 №17-6/10/1-77. Согласно требованию Минздрава, ежемесячно оценивается число и доля лиц с АГ, достигших целевого уровня $\leq 140/90$ мм рт. ст. Похожий показатель рекомендуется экспертами европейского общества кардиологов для оценки качества лечения больных АГ [4]. Представляется, что на настоящий момент достижение целевого АД — единственный объективный критерий качества и эффективности лечения больных АГ в клинической практике, особенно в первичном звене. Вместе с тем принципиальное значение имеет вопрос, что оказывает наибольшее влияние на уровень АД у пациентов. В какой мере, и каким наиболее рациональным способом практический врач может улучшить этот показатель? Такой вопрос неизбежен, поскольку в повседневной клинической практике действуют собственные законы, и существует множество трудно учитываемых факторов, влияние которых искусственно исключается в клинических исследованиях с целью получения статистически значимых результатов.

Знание предикторов достижения целевого АД в реальной клинической практике позволит предвидеть трудности в лечении отдельных пациентов и уделять наблюдению за ними больше внимания по сравнению с теми, у кого не предвидится затруднений с контролем АД. У последних напротив можно было

бы ограничиться минимально необходимым наблюдением. Выявление у больных АГ предвестников удовлетворительного или неудовлетворительного контроля АД позволит эффективнее управлять лечением в реальной клинической практике.

Целью настоящего исследования было выявить клинические характеристики, влияющие на достижение целевого АД у пациентов с АГ, наблюдающихся в поликлинике рабочего поселка Саратовской области.

Материал и методы

В исследование последовательно включались пациенты с диагнозом АГ в амбулаторной карте в возрасте 18 лет и старше, обратившиеся в поликлинику рабочего поселка Саратовской области. Исключались пациенты со вторичной АГ и пациенты, отказавшиеся подписать добровольное информированное согласие. Включение производилось в два этапа: первый — с 07.07.2015 г. по 31.07.2015 г., второй — с 07.07.2016 г. по 31.07.2016 г. На каждом этапе был случайно выбран один прием каждого из врачей поликлиники, осуществляющих лечение больных АГ, среди них: 11 участковых терапевтов, 2 врача общей практики, 1 кардиолог. Источником данных служила амбулаторная карта (форма 025/у), которая анализировалась ретроспективно за период 12 месяцев, предшествующих включению в исследование. Сравнивались клинические характеристики пациентов с целевым АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) и не целевым АД ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) на последнем визите. Для выявления факторов, ассоциированных с достижением целевого АД, использовался дискриминантный анализ с пошаговым исключением. Основной целью дискриминации являлось нахождение такой линейной комбинации переменных (канонической дискриминантной функции), которая бы оптимально разделила рассматриваемые группы по критерию достижения целевого АД. Для определения степени вклада отдельных переменных в итоговую классификацию по признаку достижения целевого АД производили построение функций классификации. На ос-

новании изучения функций классификации строилась матрица классификации, содержащая информацию о количестве корректно классифицированных наблюдений в каждой группе. На основании матрицы классификации рассчитывалось отношение шансов для каждого из значимых предикторов дискриминантной функции и для всей функции в целом. В качестве факторов для дискриминантного анализа использовались основные демографические данные (пол и возраст), данные анамнеза, факторы риска, параметры медикаментозного и немедикаментозного лечения. В многофакторную модель включались факторы, показавшие уровень значимости отличий $p < 0,05$.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета «Statistica 6.1». Для сравнения качественных переменных (бинарных, пропорций) применялся критерий Хи-квадрат (χ^2). Различия групп по количественным переменным оценивались на основе критерия Манна-Уитни. Категориальные данные представлены в виде частот, выраженных в процентах, и 95% доверительных интервалов. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона – Me (25%; 75%) при распределении отличном от нормального, и в виде среднего со стандартным отклонением (M + -SD) для нормально распределенных данных. Статистическая значимость результатов принималась не менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Согласно критериям включения и исключения в исследование было включено 182 пациента (средний возраст $64,6 \pm 11,3$ лет, 48,5% – мужчины); 88 больных АГ на первом этапе и 94 больных на втором этапе. В общей группе (n = 182) АД соответ-

ствовало целевому уровню у 93 больных АГ (51%). Полученный результат превышает данные российского регистра больных АГ, где целевое АД было зарегистрировано на последнем визите у 44% пациентов в 2014 году [5] и у 46% больных в 2015 году по данным Ивановской области [6]. Схожие показатели контроля АД продемонстрировало американское исследование NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey): в 2009-2010 гг. в репрезентативной выборке населения США 45,1% больных АГ достигли АД < 140/90 мм рт. ст., что составило 61,9% из числа принимающих антигипертензивные препараты [7]. Исследование ЭССЕ-РФ, проведенное по данным представительных выборок 9 регионов России, выявило еще более низкие значения контроля АД [8]. В этом исследовании АД < 140/90 мм рт. ст. зарегистрировано у $\approx 30\%$ всех больных АГ женского пола и у 14,4% всех больных АГ мужского пола (в том числе у 53,5% женщин и у 41,4% мужчин с АГ, принимающих гипотензивные препараты), т.е. контролируют АД менее трети российских больных АГ. Похожие результаты представлены в исследовании европейской когорты больных АГ [9].

В настоящем исследовании средний уровень систолического АД в группе оптимального контроля составил 120 (115; 130) мм рт. ст. [Me (25%; 75%)], средний уровень диастолического АД – 70 (65; 80) мм рт. ст. В группе неоптимального контроля АД значения систолического и диастолического АД были выше ($p < 0,001$): 145 (140; 152) мм рт. ст. и 85 (80; 90) мм рт. ст. соответственно.

Пациенты с целевым АД (группа оптимального контроля АД) статистически значимо отличались от пациентов, у которых АД превышало целевой уровень (группа не оптимального контроля АД) (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение клинических характеристик больных АГ в зависимости от контроля АД

Переменная	Группа оптимального контроля АД (n=93)	Группа не оптимального контроля АД (n=89)	p
Женский пол (%), M (95%ДИ)	53,8 (43,4 – 64,1)	69,7 (59,9 – 79,4)	p = 0,028
Возраст (лет), Me (25%; 75%)	66 (57; 74)	68 (62; 75)	p = 0,059
Стенокардия (%), M (95%ДИ)	16,1 (8,5 – 23,7)	11,2 (4,5 – 17,9)	p = 0,339
Инфаркт миокарда (%), M (95%ДИ)	22,6 (13,9 – 31,2)	10,1 (3,7 – 16,5)	p = 0,024
Другие формы хронической ИБС (%), M (95%ДИ)	55,9 (45,6 – 66,2)	73,0 (63,6 – 82,4)	p = 0,016
Заболевания периферических артерий (%), M (95%ДИ)	7,5 (2,1 – 12,9)	7,9 (2,2 – 13,6)	p = 0,932
САД (мм рт. ст.), Me (25%; 75%)	120 (115; 130)	145 (140; 152)	p < 0,001
ДАД (мм рт. ст.), Me (25%; 75%)	70 (65; 80)	85 (80; 90)	p < 0,001
ЛПНП (мг/дл), Me (25%; 75%)	104 (97; 140)	88 (85; 151)	p = 0,569
ОХС (мг/дл), Me (25%; 75%)	186 (171; 217)	213 (190; 229)	p = 0,012
Триглицериды (мг/дл), Me(25%;75%)	72 (61; 88)	96 (65; 175)	p = 0,271
Креатинин (мг/дл), Me (25%; 75%)	1,1 (0,9; 1,2)	1,0 (0,9; 1,1)	p = 0,177
Дан совет по курению (%), M (95%ДИ)	2,2 (0,9 – 5,2)	1,1 (0,1 – 3,4)	p = 0,588
Дан совет по диете (%), M (95%ДИ)	53,8 (43,4 – 64,1)	55,1 (44,5 – 65,6)	p = 0,861
Дан совет по физической активности (%), M (95%ДИ)	5,4 (0,7 – 10,1)	7,9 (2,2 – 13,6)	p = 0,500
Среднее количество гипотензивных препаратов (n), M±SD	1,63 ± 0,12	1,98 ± 0,11	p = 0,018
0 препаратов (%), M (95%ДИ)	12,9 (6,0 – 19,8)	9,0 (2,9 – 15,0)	p = 0,406
1 препарат (%), M (95%ДИ)	40,9 (30,7 – 51,0)	21,3 (12,7 – 30,0)	p = 0,005
2 препарата (%), M (95%ДИ)	21,5 (13,0 – 30,0)	39,3 (29,0 – 49,7)	p = 0,010
3 и более препарата (%), M (95%ДИ)	24,7 (15,8 – 33,7)	30,3 (20,6 – 40,1)	p = 0,399
иАПФ (%), M (95%ДИ)	27,9 (18,7 – 37,2)	39,3 (29,0 – 49,7)	p = 0,105
АРА (%), M (95%ДИ)	29,0 (19,6 – 38,4)	30,3 (20,6 – 40,1)	p = 0,848
Бета-блокаторы (%), M (95%ДИ)	46,2 (35,9 – 56,6)	57,3 (46,8 – 67,8)	p = 0,136
Антагонисты кальция дигидропиридиновые (%), M (95%ДИ)	20,4 (12,1 – 28,8)	21,3 (12,7 – 30,1)	p = 0,879
Антагонисты кальция недигидропиридиновые (%), M (95%ДИ)	4,3 (0,1 – 8,5)	3,4 (0,1 – 7,2)	p = 0,745
Диуретики петлевые (%), M (95%ДИ)	8,6 (2,8 – 14,4)	9,0 (2,9 – 15,0)	p = 0,927
Диуретики тиазидные (%), M (95%ДИ)	3,2 (0,1 – 6,9)	6,7 (1,4 – 12,1)	p = 0,275
Диуретики тиазидоподобные (%), M (95%ДИ)	9,7 (3,6 – 15,8)	21,4 (12,7 – 30,0)	p = 0,030
Диуретики калийсберегающие (%), M (95%ДИ)	14,0 (6,8 – 21,2)	9,0 (2,9 – 15,0)	p = 0,294

Примечание: АРА – антагонисты рецепторов к альдостерону; АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, САД – систолическое АД.

Среди них было меньше женщин (53,8% против 69,7, $p = 0,028$), у них чаще отмечался перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе (22,6% против 10,1%, $p = 0,024$), что согласуется с данными исследования Tarmidas [10] и результатами российского регистра больных АГ [11]. В то же время пациенты в группе оптимального контроля АД реже страдали другими формами стабильной ИБС (55,9% против 73%, $p = 0,016$). Уровень общего холестерина крови был значимо ниже в группе оптимального контроля АД и составил менее 186 мг/дл у половины пациентов, тогда как в группе неоптимального контроля лишь четверть пациентов соответствовала уровню 190 мг/дл и менее ($p = 0,012$), что также соответствует данным исследования Tarmidas [10], но не совпадает с данными отечественного регистра [11]. Количество назначенных антигипертензивных препаратов было статистически значимо ниже в группе оптимального контроля АД: $1,63 \pm 0,12$ против $1,98 \pm 0,11$ ($p = 0,018$), что противоположно данным российского регистра АГ. В настоящем исследовании пациенты группы оптимального контроля АД чаще находились на монотерапии ($\approx 41\%$ против $\approx 21\%$ в группе неоптимального контроля АД, $p = 0,005$), тогда как в группе неоптимального контроля АД преобладали пациенты, получавшие двухкомпонентную антигипертензивную терапию ($\approx 39\%$ против $\approx 22\%$ в группе оптимального контроля АД, $p = 0,005$). Распределение частоты назначения препаратов из основных рекомендованных классов антигипертензивных препаратов в обеих группах статистически не отличалось, за исключением тиазидоподобных диуретиков (9,7% в группе оптимального контроля АД против 21,3% в группе неоптимального контроля АД, $p = 0,03$).

Шесть параметров клинического статуса, показавших статистически значимые различия между группами с целевым и нецелевым АД, были включены в дискриминантный анализ для оценки их значения в классификации пациентов по факту достижения целевого АД. В построенной модели лишь два фактора показали статистически значимый вклад в классификацию пациентов по достигнутому уровню АД (табл. 2): перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе и количество назначенных антигипертензивных препаратов. Эти факторы были включены в итоговую дискриминантную модель ($\chi^2 = 12,8$, $p < 0,001$). Построенная модель обладала высокой предсказательной ценностью (ОШ 5,4 (95% ДИ 2,7-10,7), $p < 0,001$). Для каждого фактора в модели было подсчитано отношение шансов для определения их способности выявлять пациента с достижением целевого АД. Отношение шансов для перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе составило 2,6 (95% ДИ 1,1 – 6,6), $p = 0,032$. Количество назначенных антигипертензивных препаратов ≥ 2 показало ОШ = 0,4 (95% ДИ 0,2 – 0,7), $p = 0,003$. Согласно построенной модели в изучаемой группе больных АГ наличие инфаркта миокарда в анамнезе повышает вероятность достижения целевого АД в 2,6 раза, а назначение двух и более

антигипертензивных препаратов на 40% снижает вероятность его достижения. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда и получающих менее двух антигипертензивных препаратов, вероятность достижения целевого АД в 5,4 раза выше, чем при отсутствии этих факторов.

Обзор ранее проведенных исследований по определению клинических детерминант достижения целевого АД у больных АГ показал следующее. Согласно исследованию Tarmidas [10] предикторами достижения целевого АД у больных АГ в сочетании с сахарным диабетом II типа были цереброваскулярное заболевание, ишемическая болезнь сердца в анамнезе, индекс массы тела менее 28 кг/м^2 , уровень ЛПНП (чем он ниже, тем выше вероятность достижения целевого АД). Исследование, посвященное изучению клинических характеристик больных с неконтролируемой АГ в США в качестве предикторов неудовлетворительного контроля АД выделило возраст 65 лет и старше, мужской пол, отсутствие визитов к врачу в течение предшествующих 12 месяцев [12]. Аналогичное исследование у больных ишемической болезнью сердца выявило в качестве предиктора неудовлетворительного контроля АД интенсификацию лечения в течение 6 предшествующих месяцев наблюдения [13].

Полученный в настоящем исследовании результат – чем меньше число назначенных антигипертензивных препаратов, тем выше вероятность достижения целевого АД кажется парадоксальным. Большинство проведенных ранее исследований свидетельствуют об обратном: чем больше препаратов назначено больному АГ, тем вероятнее достижение целевого АД [11, 14, 15]. Однако, подобное наблюдение в столь ограниченной когорте больных полностью совпадает с находкой крупнейшего за последние годы отечественного эпидемиологического исследования – ЭССЕ-РФ [16]. Схожие данные получены также в одном из японских исследований, которое показало, что у лиц в возрасте 75 лет и старше прием менее двух препаратов даже в минимальных дозах на фоне хорошей приверженности лечению способствует достижению целевого АД [17]. Действительно, высокая приверженность лечению может оказаться более существенным фактором для его эффективности, чем число лекарств или доза назначенного антигипертензивного препарата.

Возможным объяснением обратной закономерности в отношении числа антигипертензивных препаратов и частоты достижения целевого АД, наблюдаемой в изучаемой группе, может служить и следующее. В летние месяцы АД имеет тенденцию спонтанно стабилизироваться, и пациенты, нерегулярно принимающие антигипертензивные препараты, именно в этот период склонны отказываться от лечения вовсе, поскольку не испытывают дискомфорта вследствие повышения АД. С одной стороны, включение больных только летом является ограничени-

ем при сравнении результатов данного исследования с другими. Но с другой стороны, реалии повседневной работы поликлиники свидетельствуют именно о сезонности проявления заболеваний, в частности и АГ. Так, пациенты с АГ реже обращаются в поликлинику по поводу повышения АД летом, тогда как в осенне-зимний период и весной отмечается увеличение посещений в связи с повышенным АД [18]. Вместе с тем, включение больных в период обострений АГ также может повлечь за собой определенные затруднения. В этот период даже у тех пациентов, которые лечатся регулярно и получают полноценную антигипертензивную

Таблица 2

Вклад клинических факторов в идентификацию больных АГ с целевым АД

Фактор	Нормированные коэффициенты дискриминантной функции	P
Другие формы хронической ИБС	-0,53	0,560
Пол	-0,48	0,302
Тиазидоподобные диуретики	-0,48	0,43
Количество антигипертензивных препаратов	-0,47	0,046
ОХС	0,49	0,142
Перенесенный инфаркт миокарда	0,50	0,036

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОХС – общий холестерин.

терапию, может отмечаться дестабилизация АД. Следовательно, время года является одним из факторов, оказывающих влияние на контроль АД [19-25]. С этой позиции, проведенное исследование исключает воздействие мощного неучтенного фактора — времени года. Вместе с тем, для полноценного понимания предикторов достижения целевого АД у больных АГ требуется воспроизведение подобного исследования отдельно в каждом сезоне: весной, летом и зимой. Однако, все месяцы, кроме летних, сопряжены с высокой посещаемостью поликлиник: осенью и зимой — в связи с простудными заболеваниями, в межсезонье — в связи с обострением хронической патологии. Это существенно затрудняет процедуру включения больных АГ и может повлиять на качество сформированной выборки. Изучение влияния метеоусловий на достижение целевого АД у больных АГ станет предметом наших дальнейших исследований.

Связь монотерапии или отсутствия медикаментозного лечения с достижением целевого АД может также объясняться тем, что в изучаемой выборке присутствовали пациенты с дебютом АГ. В этом случае согласно современным клиническим рекомендациям по АГ [1, 2, 3] можно обеспечить эффективный контроль АД только немедикаментозным лечением или монотерапией в адекватной дозе при условии регулярного приема препарата.

Нельзя исключить и тот факт, что врач не зафиксировал в амбулаторной карте препараты, которые принимает пациент, поскольку поводом для обращения послужила не АГ. Это вопрос требует дальнейшего изучения.

Другой результат настоящего исследования касается положительного влияния перенесенного инфаркта миокарда на достижение целевого АД. Одним объяснением подобной взаимосвязи может служить развитие стойкой гипотензии вследствие значительной площади некроза миокарда и снижения его сократительной функции. Другое объяснение — значительное повышение приверженности больного АГ медикаментозной терапии после перенесенного коронарного события. Даже необходимость одновременного приема большого числа препаратов не мешает регулярному приему лекарств, поскольку страх смерти, пережитый пациентом и его родственниками вследствие сердечного приступа, является сильнейшим стимулом для проведения полноценной вторичной профилактики.

Таким образом, результаты, полученные в настоящем исследовании должны занять свою нишу среди прочих и повлечь за собой дальнейшие разработки в области определения предикторов достижения целевого АД в реальной клинической практике.

Заключение

В поликлинике рабочего поселка с достижением целевого АД у больных АГ связано наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, тогда как назначение многокомпонентной антигипертензивной терапии снижает эффективность лечения. Больные, получающие два и более антигипертензивных препарата и ранее не переносившие коронарных событий, нуждаются в более пристальном контроле уровня АД и дополнительных мерах по стимуляции приверженности проводимому лечению.

Литература

1. Чазова ИЕ, Ратова АГ, Бойцов СА, Небиеридзе ДВ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010(3):5-26.
2. Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). *Российский кардиологический журнал*. 2014;1(105):7-94.

3. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Oggedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Journal of the American Medical Association*. 2014;311(5):507–20.

4. Drozda J Jr, Messer JV, Spertus J, Abramowitz B, Alexander K, Beam CT, Bonow RO, Burkiewicz JS, Crouch M, Goff DC Jr, Hellman R, James T 3rd, King ML, Machado EA Jr, Ortiz E, O'Toole M, Persell SD, Pines JM, Rybicki FJ, Sadwin LB, Sikkema JD, Smith PK, Torcson PJ, Wong JB. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 Performance Measures for Adults With Coronary Artery Disease and Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association — Physician Consortium for Performance Improvement. *Circulation*. 2011;124:248-70.

5. Посненкова ОМ, Коротин АС, Киселев АР, Гриднев ВИ, Белова ОА, Рачкова СА, Романчук СВ, Довгалевский ПЯ, Ощепкова ЕВ. Выполнение рекомендованных мероприятий по борьбе с факторами риска у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью: данные российского регистра 2014 года. *Кардио-ИТ*. 2015;2(1):e0102.DOI: 10.15275/cardioit.2015.0102.

6. Белова ОА, Рачкова СА, Шутемова ЕА, Романчук СВ. Контроль факторов риска среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в Ивановской области: возможности регионального регистра. *Кардио-ИТ*. 2016;3(1):e0102.DOI: 10.15275/cardioit.2016.0102.

7. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension. The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation*. 2012;126:2105–14.

8. Бойцов СА, Баланова ЮА, Шальнова СА и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25—64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;4:4–14.

9. Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlini S, Zidek W, Farsang C. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the global cardiometabolic risk profile in patients with hypertension disease survey. *Journal of Hypertension*. 2008;26(10):2064-70.

10. Pablos-Velasco P, Gonzalea-Albarran O, Estopinan V, Khanbhai A. Blood pressure, antihypertensive treatment and factors associated with good blood pressure control in hypertensive diabetics: the Tarmidas study. *Journal of Human Hypertension*. 2007;21:664-72.

11. Посненкова ОМ, Киселев АР, Гриднев ВИ. и др. Контроль артериального давления у больных гипертензией в первичном звене здравоохранения. Анализ данных регистра артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):4–11.

12. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345:479–86.

13. Ho MP, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Peterson PN, Masoudi FA, Rumsfeld JS. Importance of therapy intensification and medication nonadherence for blood pressure control in patients with coronary disease. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(3):271-6.

14. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan JK. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427-31.

15. The SPRINT research group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2103-16.

16. Шальнова СА, Деев АД, Баланова ЮА. Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? *Лечащий врач*. 2016;7:17-23.

17. Hatori N, Sakai H, Sato K, Miyajima M, Yuasa S, Kuboshima S, Kajiwara K, Hara Y, Minamizawa K, Miyakawa M. A survey of actual clinical practice concerning blood pressure control among patients with hypertension in Kanagawa 2014. *Journal of Nippon Medical School*. 2016;83:188-95. DOI: 10.1272/jnms.83.188.

18. Максимова ТМ, Белов ВБ, Саурина ОС, Лушкина НП. Сезонность контактов населения с медицинскими организациями в связи с заболеваниями системы кровообращения. *Проблемы социальной гигиены и истории медицины*. 2014;4:3-6.

19. Fletcher RD, Amdur R, Kolodner R. The VA electronic health record controls hypertension and eliminates differences due to age. A large multicenter analysis displaying seasonal variation. *Circulation*. 2008;118:729.

20. Rose G. Seasonal variation in blood pressure in man. *Nature*. 1961;189:235.

21. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the Pamela population. *Journal of Hypertension*. 1998;16:1585-92.

22. Andreeva G, Deev A, Isaikina O et al. Quality of life may influence the severity of seasonable variations of the ambulatory blood pressure level in patients with arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2013;31(e-Suppl A):e129.

23. Iwabu A, Konishi K, Tokutake H, Yamane S, Ohnishi H, Tominaga Y, Kusachi S. Inverse correlation between seasonal changes in home blood pressure and atmospheric temperature in treated-hypertensive patients. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2010;32:221-6.

24. Modesti PA, Morabito M, Massetti L, Rapi S, Orlandini S, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Seasonal blood pressure changes: an independent relationship with temperature and daylight hours. *Hypertension*. 2013;61(4):908-14.

25. Смирнова МИ, Горбунов ВМ, Бойцов СА, Лукьянов ММ, Деев АД, Платонова ЕВ, Андреева ГФ, Белова ЕН, Калинина АМ, Романчук СВ, Назарова ОА, Белова ОА, Рачкова СА, Кравцова ЕА, Довгалецкий ПЯ, Фурман НВ, Кувшинова ЛЕ. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками. Часть I. Дизайн и предварительные результаты исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;(6):71-8.

References

1. Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (forth revision). *Sistemnyie Gipertensii*. 2010;(3):5-26. (In Russian)

2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the treatment of arterial hypertension. The Task Force for the treatment of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2014;1(105):7-94. (In Russian)

3. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Oggedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Journal of the American Medical Association*. 2014;311(5):507-20.

4. Drozda J Jr, Messer JV, Spertus J, Abramowitz B, Alexander K, Beam CT, Bonow RO, Burkiewicz JS, Crouch M, Goff DC Jr, Hellman R, James T 3rd, King ML, Machado EA Jr, Ortiz E, O'Toole M, Persell SD, Pines JM, Rybicki FJ, Sadwin LB, Sikkema JD, Smith PK, Torcson PJ, Wong JB. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 Performance Measures for Adults With Coronary Artery Disease and Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association – Physician Consortium for Performance Improvement. *Circulation*. 2011;124:248-70.

5. Posnenkova OM, Korotin AS, Kiselev AR, Gridnev VI, Belova OA, Rachkova SA, Romanchuk SV, Dovgalevsky PYa, Oshchepkova EV. Performance of recommended measures on risk factors control in patients with hypertension, coronary artery disease and chronic heart failure: the data from 2014 Russian registry. *Cardio-IT*. 2015;2(1):e0102. (In Russian)

6. Belova OA, Rachkova SA, Shutemova EA, Romanchuk SV. Risk factors control in patients with cardiovascular diseases in Ivanovo region: possibilities of a regional registry. *Cardio-IT*. 2016;3(1):e0102. (In Russian)

7. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension. The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation*. 2012;126:2105-14.

8. Boitsov SA, Balanova YuA, Shal'nova SA et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;14(4):4-14.

9. Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlini S, Zidek W, Farsang C. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the global cardiometabolic risk profile in patients with hypertension disease survey. *Journal of Hypertension*. 2008;26(10):2064-70.

10. Pablos-Velasco P, Gonzalea-Albarran O, Estopinan V, Khanbhai A. Blood pressure, antihypertensive treatment and factors associated with good blood pressure control in hypertensive diabetics: the Tarmidas study. *Journal of Human Hypertension*. 2007;21:664-72.

11. Posnenkova OM, Kiselev AR, Gridnev VI et al. Blood pressure control in primary care patients with arterial hypertension: analysing the Hypertension Register data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):4-11. (In Russian)

12. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345:479-86.

13. Ho MP, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Peterson PN, Masoudi FA, Rumsfeld JS. Importance of therapy intensification and medication nonadherence for blood pressure control in patients with coronary disease. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(3):271-6.

14. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan JK. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427-31.

15. The SPRINT research group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2103-16.

16. Shal'nova SA, Deev AD, Balanova YuA. Treatment of hypertension in high-risk patients. Monotherapy or combination? *Lechashij Vrach*. 2016;7:17-23. (In Russian)

17. Hatori N, Sakai H, Sato K, Miyajima M, Yuasa S, Kuboshima S, Kajiwara K, Hara Y, Minamizawa K, Miyakawa M. A survey of actual clinical practice concerning blood pressure control among patients with hypertension in Kanagawa 2014. *Journal of Nippon Medical School*. 2016;83:188-95.

18. Maksimova TM, Belov VB, Saurina OS, Lushkina NP. The seasonality of population contacts with medical organizations in connection with diseases of blood circulation system. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2014(4):3-6. (In Russian)

19. Fletcher RD, Amdur R, Kolodner R. The VA electronic health record controls hypertension and eliminates differences due to age. A large multicenter analysis displaying seasonal variation. *Circulation*. 2008;118:729.

20. Rose G. Seasonal variation in blood pressure in man. *Nature*. 1961;189:235.

21. Sega R, Cesana G, Bombelli M. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the Pamela population. *Journal of Hypertension*. 1998;16:1585-92.

22. Andreeva G, Deev A, Isaikina O. Quality of life may influence the severity of seasonable variations of the ambulatory blood pressure level in patients with arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2013;31(e-Suppl A):e129.

23. Iwabu A, Konishi K, Tokutake H, Yamane S, Ohnishi H, Tominaga Y, Kusachi S. Inverse correlation between seasonal changes in home blood pressure and atmospheric temperature in treated-hypertensive patients. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2010;32:221-6.

24. Modesti PA, Morabito M, Massetti L, Rapi S, Orlandini S, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Seasonal blood pressure changes: an independent relationship with temperature and daylight hours. *Hypertension*. 2013;61(4):908-14.

25. Smirnova MI, Gorbunov VM, Boitsov SA, Luk'yanov MM, Deev AD, Platonova EV, Andreeva GF, Belova EN, Kalinina AM, Romanchuk SV, Nazarova OA, Belova OA, Rachkova SA, Kravtsova EA, Dovgalevskiy PYA, Furman NV, Kuvshinova LE. Seasonal variations in hemodynamic parameters in patients with controlled hypertension and prehypertension in two Russian Federation regions with different climatic characteristics. Part 1. Study design and preliminary results. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;(6):71-8. (In Russian)

Сведения об авторах

Герасимов Станислав Николаевич, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; тел.: +7(8452)393978; e-mail: gerasimov_s@mail.ru.

Посненкова Ольга Михайловна, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; тел.: +7(8452)393978; e-mail: posnenkova@cardio-it.ru.

Киселев Антон Робертович, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; тел.: +7(8452)393978; e-mail: antonkis@list.ru.

Попова Юлия Викторовна, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; тел.: +7(8452)393978; e-mail: doctorup@mail.ru.

Полов Иван Алексеевич, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; тел.: +7(8452)393978; e-mail: vanya.medic@gmail.com.

Гриднев Владимир Иванович, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; тел.: +7(8452)393978; e-mail: gridnev@cardio-it.ru.

Information about the authors

Gerasimov Stanislav Nikolaevich, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Address: 141, Bolshaya Kazachya Str., Saratov, Russian Federation, 410012; Phone: +7(8452)393978; e-mail: gerasimov_s@mail.ru – the development of the concept and design, the analysis and the interpretation of data

Posnenkova Olga Mikhailovna, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Address: 141, Bolshaya Kazachya Str., Saratov, Russian Federation, 410012; Phone: +7(8452)393978; e-mail: posnenkova@cardio-it.ru, the development of the concept and design, the analysis and the interpretation of data

Kiselev Anton Robertovich, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Address: 141, Bolshaya Kazachya Str., Saratov, Russian Federation, 410012; Phone: +7(8452)393978; e-mail: antonkis@list.ru, the analysis and the interpretation of data

Popova Yulia Viktorovna, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Address: 141, Bolshaya Kazachya Str., Saratov, Russian Federation, 410012; Phone: +7(8452)393978; e-mail: doctorup@mail.ru – the development of the concept and design

Popov Ivan Alexseevich, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Address: 141, Bolshaya Kazachya Str., Saratov, Russian Federation, 410012; Phone: +7(8452)393978; e-mail: vanya.medic@gmail.com, the analysis and the interpretation of data

Gridnev Vladimir Ivanovich, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Address: 141, Bolshaya Kazachya Str., Saratov, Russian Federation, 410012; Phone: +7(8452)393978; e-mail: gridnev@cardio-it.ru – justification of the manuscript and checking important intellectual content, final approval of the manuscript for publication

Поступила 15.03.2017 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

© ЧЕПУРЕНКО С. А., АРТЮХОВА Н. В., ШАВКУТА Г. В.

УДК 616-005

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-103-108

ТРЕХ- И ШЕСТИМЕСЯЧНЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭПЛЕРЕНОНА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОПАТИЕЙ БЕЗ ПРИЗНАКОВ ДЕКОМПЕНСАЦИИ

С. А. Чепурненко^{1,2}, Н. В. Артюхова¹, Г. В. Шавкута¹

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону 344022, Российская Федерация

²Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону 344000, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить возможность замедления прогрессирования ишемической дилатационной кардиопатии путем добавления селективного антагониста минералокортикоидных рецепторов – эплеренона к стандартной терапии.

Материал и методы. В основу работы легли результаты клинических и инструментальных исследований у пациентов с ишемической дилатационной кардиопатией без клинических признаков декомпенсации. Ишемический генез кардиопатии подтвержден результатами коронарографии и/или наличием инфаркта миокарда в анамнезе. Пациентам основной и контрольной группы были назначены рамиприл, небиволол, кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты и розувастатин в максимально переносимых дозах. В основной группе к терапии добавлен эплеренон под контролем уровня электролитов. Больные контрольной группы эплеренон не получали.

Результаты. Терапия на протяжении 3 и 6 мес. селективным антагонистом минералокортикоидных рецепторов эплереноном в дополнение к стандартному лечению приводит к достоверному уменьшению конечного диастолического размера левого желудочка, конечного диастолического размера правого желудочка. Уменьшается степень регургитации на митральном и трикуспидальном клапанах. Наблюдается достоверное увеличение теста шестиминутной ходьбы. Несмотря на длительный прием этого препарата, уровень калия и натрия остается в пределах нормы. В контрольной группе наблюдается увеличение конечно диастолического размера правого желудочка, при этом конечный диастолический размер левого желудочка достоверно не изменяется. Так же увеличивается выраженность регургитации на митральном и трикуспидальном клапанах. Результат лечения зависит от степени дилатации левого желудочка до начала приема препарата. Эффект терапии выражен в большей степени у пациентов с более высокими значениями конечного диастолического размера левого желудочка.

Заключение. При добавлении эплеренона к стандартной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторами, статинами и антиагрегантами, наблюдается эффективное улучшение кардиогемодинамических показателей и функционального состояния миокарда. Уменьшается функциональный класс хронической сердечной недостаточности. Несмотря на длительный прием эплеренона уровень калия и натрия остается в пределах нормы.

Ключевые слова: эплеренон, хроническая сердечная недостаточность, кардиогемодинамика.

Для цитирования: Чепурненко СА, Артюхова НВ, Шавкута ГВ. Трех- и шестимесячный опыт использования эплеренона у пациентов с ишемической дилатационной кардиопатией без признаков декомпенсации. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(2):103-108. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-103-108

THREE- AND SIX-MONTH EXPERIENCE OF EPLERENONE USE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC DILATION CARDIOPATHY WITHOUT SIGNS OF DECOMPENSATION

S. A. Chepurenko^{1,2}, N. V. Artyukhova¹, G. V. Shavkuta¹

¹Rostovsky State Medical University, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation

²Rostovskaya Regional Hospital, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation

The aim of the research. To assess the possibility of slowing the progression of ischemic dilated cardiac pathology by adding a selective antagonist of mineralocorticoid receptors-eplerenone to standard therapy.

Material and methods. The work was based on the results of clinical and instrumental studies in patients with ischemic dilated cardiopathy without clinical signs of decompensation. The ischemic origin of cardiopathy is confirmed by the results of coronary angiography and / or myocardial infarction in the anamnesis. Patients of the main and control groups were assigned ramipril, nebivolol, enteric-soluble form of acetylsalicylic acid and rosuvastatin in the maximum tolerated doses. In the main group, eplerenone has been added to the therapy under the control of the electrolyte level. The patients of the control group did not receive eplerenone.

Results. Therapy for 3 and 6 months, by selective antagonist of mineralocorticoid receptors eplerenone in addition to standard treatment leads to a significant decrease in the final diastolic size of the left ventricle, the final diastolic size of the right ventricle. Reduces the degree of regurgitation on the mitral and tricuspid valves. There is a significant increase in the test of a six-minute walk. Despite the long reception of this drug, the level of potassium and sodium remains within normal limits. In the control group, an increase in the diastolic size of the right ventricle is observed, and the final diastolic dimension of the left ventricle does not change reliably. The expression of regurgitation on the mitral and tricuspid valves also increases. The result of treatment depends on the degree of dilatation of the left ventricle before the start of the drug. The effect of therapy is more pronounced in patients with higher end-diastolic values of the left ventricle.

Conclusion. When eplerenone is added to standard therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, statins and antiplatelet agents, an effective improvement of cardiohemodynamic parameters and functional state of the myocardium is observed. The functional class of chronic heart failure decreases. Despite the long reception of eplerenone, the level of potassium and sodium remains within normal limits.

Key words: eplerenone, chronic heart failure, cardiohemodynamics

Citation: Chepurenko SA, Artyukhova NV, Shavkuta GV. Three- and six-month experience of eplerenone USE in patients with ischemic dilation cardiopathy without signs of decompensation. Siberian Medical Review. 2017; (2):103-108. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-103-108

Введение

В последние годы взгляд специалистов по хронической сердечной недостаточности (ХСН) направлен на роль альдостерона в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Повышение альдостерона в сыворотке крови ассоциируется с высокой смертностью от сердечной патологии [1]. В настоящее время в арсенале кардиологов имеется два препарата способных конкурентно блокировать действие альдостерона, посредством влияния на минералокортикоидные рецепторы (МКР). Это неселективный антагонист МКР спиронолактон (С) и селективный антагонист – эплеренон (Э) [2]. Первый связывается не только на рецепторы альдостерона, но и андрогенными, прогестероновыми и в меньшей мере глюкокортикоидными рецепторами. Это является причиной развития ряда побочных эффектов, таких как: гиперкалиемия, гинекомастия, мастопатия, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла и острое почечное повреждение [3-5]. Эплеренон, разработанный в 1987 г., является производным мексренона, метаболита спиронолактона. В отличие от спиронолактона эплеренон не имеет активных метаболитов (метаболизируется с участием изофермента СYP3A4 цитохрома P-450) [23]. Доза эплеренона in vivo составляет 50-75% от дозы спиронолактона для развития адекватной альдостероновой блокады. Экскреция эплеренона производится почками (67 %) и через желудочно-кишечный тракт (32 %) [6]. Средство эплеренона к минералокортикоидным рецепторам значительно меньше, чем у спиронолактона. Эплеренон обладает высокой степенью селективности к этим рецепторам, что объясняет его лучшую переносимость и меньшую частоту развития побочных эффектов [7]. Оба препарата имеют хорошую биодоступность при приеме с пищей. Связь эплеренона с белками плазмы значительно меньше, чем у спиронолактона (90 %), и составляет 50 %. Концентрация в плазме достигает пика примерно через 1,5-2 ч после приема внутрь, период полураспада составляет 4-6 ч, что значительно меньше такового показателя у спиронолактона (13,8-16,3ч.) [8].

Важнейшим исследованием эплеренона стал проект EMPHASIS-HS [9], в котором уже через 21 мес независимый исполнительный наблюдательный комитет рекомендовал досрочно остановить исследование ввиду явного превосходства эплеренона

в сравнении с плацебо. Результаты исследования позволили специалистам Европейского общества кардиологов включить препарат в руководство по лечению сердечной недостаточности (СН) [10]. После завершения исследования EPHEUS препарат включен в рекомендации по ведению больных острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом ST (степень доказанности I B) при отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности [11]. Применение эплеренона сопровождается статистически значимым снижением частоты госпитализации по поводу утяжеления СН [12]. В период с 2006 г. по 2009 г. назначаемость антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) достоверно выросла на 7,4 % [13]. Так же в одном из субанализов EPHEUS было указано, что применение эплеренона должно быть ранним, так 3 дня промедления его приема ассоциируется с увеличением общей смертности на 21 %. [14]. Все вышечисленное создает дополнительные перспективы для использования эплеренона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Любое ремоделирование (гипертрофия, дилатация, фиброз) сердца в 7,5 раз увеличивает риск внезапной сердечной смерти. Дилатация полостей сердца является конечной стадией сердечно-сосудистого континуума и одним из ранних предикторов хронической сердечной недостаточности. Клинические проявления ХСН возникают позже. От правильной тактики терапии пациентов с дилатацией сердца во многом зависит удлинение каждой ступени сердечно-сосудистого континуума и отдаление его конечного исхода.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения эплеренона у больных с ишемической дилатационной кардиопатией без клинических проявлений декомпенсации на фоне стандартной терапии.

Материал и методы

В основу работы легли результаты клинических, инструментальных и биохимических исследований, проведенных у 72 пациентов с ишемической дилатационной кардиопатией без клинических признаков декомпенсации. Все пациенты находились на обследовании на базе кардиологического диспансерного отделения Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» с 2015 по 2017 гг. Ишемический

генез кардиопатии подтвержден результатами коронарографии и/или наличием инфаркта миокарда в анамнезе. Все обследуемые были в возрасте от 49 лет до 71 года. Средний возраст $59 \pm 7,6$ лет. Мужчины составили 97 %, женщины 3 %. Для решения поставленных задач помимо общеклинических данных, в день обращения в лечебное учреждение, а так же через 3 и 6 месяцев после терапии у всех пациентов определяли антропометрические показатели: рост, вес, индекс массы тела, объем талии и бедер. Электрокардиографию в 12-ти стандартных отведениях выполняли по общепринятой методике. Ультразвуковое исследование сердца включало одно-, двухмерную и доплер-эхокардиоскопию (ЭХОКС) осуществлялось по стандартной методике. У каждого обследуемого определялся комплекс эхокардиографических параметров: диаметр аорты, толщину стенки, размер открытия створок аортального клапана, размер левого предсердия в диастолу, конечный систолический (КСР) и конечный диастолический (КДР) размеры полости левого желудочка (ЛЖ), толщину миокарда задней стенки и толщину межжелудочковой перегородки в диастолу, амплитуду и характер движения межжелудочковой перегородки, передне-задний размер правого желудочка (ПЖ), размер легочной артерии (ЛА). Рассчитывали показатели центральной гемодинамики: конечный систолический (КСО) и конечный диастолический (КДО) объемы ЛЖ, ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ) левого желудочка по общепринятым формулам. Допплер-эхокардиоскопию проводили в импульсно-волновом режиме из апикального доступа. В исследование включались пациенты, имеющие конечный диастолический размер левого желудочка 60 и более мм, не принимавшие ранее антагонисты минералокортикоидных рецепторов и диуретики. В работу не вошли больные, нуждающиеся в протезировании клапана (клапанов), имеющие тяжелую печеночную и/или почечную недостаточность. Все пациенты в первый день обследования, через 3 и 6 месяцев выполняли тест 6 минутной ходьбы. В крови определяли содержание общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, показатели липидограммы, уровень калия и натрия. В основную группу вошло 42 пациента. Контрольную группу составили 30 больных, находящихся на стандартной терапии, которые по каким-либо причинам не принимали АМКР и петлевые диуретики. По возрастному критерию группы достоверно не отличались.

Пациентам основной и контрольной группы был назначен рамиприл в начальной дозе 2,5 мг однократно вечером с постепенным увеличением дозы каждую неделю на 2,5 мг до максимально переносимой. Средняя доза рамиприла составила $7,65 \pm 0,61$ мг/сутки. Кроме этого пациенты принимали небиволол, начиная с 2,5 мг с увеличением дозы на 2,5 мг 1 раз в 2 недели до достижения целевой частоты сердечных сокращений под контролем АД. Средняя доза небиволола составила $5,25 \pm 0,25$ мг/сут. В качестве антиагреганта использована кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг/сут. Из статинов применяли розувастатин в дозе 20-40 мг в зависимости от показателей липидограммы и активности трансаминаз. В основной группе всем пациентам к стандартной терапии был добавлен селективный антагонист альдостерона эплеренон в начальной дозе 25 мг 1 раз утром в течение 30 дней, далее 50 мг 1 раз в день. Увеличение дозы эплеренона проводили под контролем артериального давления и уровня калия крови. Если на фоне терапии уровень калия повышался до $5,5$ ммоль/л — пациенты оставались на дозе эплеренона 25 мг в сутки. Средняя доза эплеренона к третьему месяцу терапии составила $35,5 \pm 5,5$ мг. К шестому месяцу терапии дозу удалось увеличить до $43,3 \pm 4,3$ мг. Основным фактором, препятствующим назначению эплеренона в целевой дозе 50 мг было низкое артериальное давление. Случаев повышения уровня калия выше $5,5$ ммоль/л не наблюдалось.

Статистическая обработка полученного материала выполнялась в программе Microsoft Excel Windows. Рассчитывались следующие статистические показатели: средняя арифметическая

(M), среднее квадратичное отклонение (σ). Для сравнений в зависимых группах использовался Т-критерий Стьюдента. Сравнение проводилось между исходными параметрами и показателями через 3 и 6 месяцев от начала терапии.

Результаты и обсуждение

По исходным антропометрическим показателям (табл. 1) группы статистически значимо не отличались. К 6 месяцу лечения отмечено уменьшение индекса массы тела (ИМТ) в основной группе на 6,25 % ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями и уменьшение объема талии на 8,33 % ($p < 0,05$). Данный факт объясняется уменьшением степени абдоминального ожирения, поскольку каких-либо признаков задержки жидкости выявлено не было. Вероятно, это связано с регулярным посещением доктора и контролем пациентов за собственным весом.

Таблица 1

Динамика основных антропометрических показателей у пациентов, принимающих эплеренон, в сравнении со стандартной терапией через 3 и 6 месяцев лечения ($M \pm \sigma$)

Показатели, единицы измерения	Контроль, n=30		Группа, принимающих эплеренон, n=42		
	До	После	До	3 мес	6 мес
Рост, см	173±16,5	173±16,5	175±17,1	175±17,1	175±17,1
Вес, кг	93,6±9,2	94,7±9,1	93,2±8,1	93±8,2	87,4±7,8
ИМТ	31,27±3,2	31,6±3,1	30,4±2,9	30,37±2,8	28,5±2,6*
ОТ, см	105,8±10,1	108,8±10,2	108±9,6	106±9,5	99±8,8*
ОБ, см	105,1±10,3	106,7±10,2	108±9,9	108,1±9,8	106,2±9,7
ОТ/ОБ	0,95±0,08	0,98±0,09	1,0±0,08	0,98±0,09	0,93±0,08

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — объем талии, ОБ — объем бедер, * — $p \leq 0,05$ по сравнению с исходными параметрами.

Как видно из таблицы 2, по исходным эхокардиоскопическим параметрам группы статистически значимо не отличались. Через 3 месяца в группе больных, принимающих эплеренон наблюдалась тенденция к уменьшению конечного диастолического размера правого желудочка и статистически значимое снижение этого показателя к 6 месяцу на 7,14 % ($p < 0,05$), конечного диастолического размера ЛЖ на 6,35 % к 3-му и на 7,94 % к 6-му месяцу от начала терапии ($p < 0,05$). Конечный диастолический объем левого желудочка так же достоверно уменьшился на 11,4 % и 14,36 % соответственно ($p \leq 0,05$).

Таблица 2

Показатели кардиогемодинамики у пациентов, принимающих эплеренон, в сравнении со стандартной терапией через 3 и 6 месяцев лечения ($M \pm \sigma$)

Показатели, единицы измерения	Контроль, n=30		Группа, принимающих эплеренон, n=42		
	Исходн.	6 мес	Исходн.	3 мес	6 мес
ПЖ, мм	25,5±2,6	31,5±2,9*	28±2,3	27±2,2	26±2,1*
ЛП, мм	42,25±4,1	45±4,3	43±4,1	41±4,2	42±4,2
КДР, мм	65,5±6,1	65,5±6,4	63±5,7	59±5,4*	58±5,3*
КДО, мм	224±22,1	223,25±20,5	202±19,7	179±17,1*	173±16,3*
ТМЖП, мм	12,5±1,1	12,75±1,2	14±1,1	13±1,2	12±1,1
ТЗС, мм	12,75±1,2	12,5±1,3	13±1,1	12±1,1	11±1,2
ФВ, %	43,25±4,1	43,5±4,2	48±4,1	50±4,2	50±4,1
РМК	1,5±0,13	1,6±0,12	1,5±0,11	1,3±0,12*	1,3±0,11*
РТК	1,2±0,11	1,2±0,13	1±0,11	0,9±0,08*	0,9±0,07*

Примечание: ПЖ — правый желудочек; ЛП — левое предсердие; КДР — конечный диастолический размер; КДО — конечный диастолический объем; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС — толщина задней стенки левого желудочка; ФВ — фракция выброса, РМК — регургитация на митральном клапане; РТК — регургитация на трикуспидальном клапане; * — $p \leq 0,05$ по сравнению с исходными параметрами.

В то же время в контрольной группе наблюдалось увеличение конечного диастолического размера правого желудочка на 23,53 % ($p \leq 0,05$). При этом конечный диастолический размер и конечный диастолический объем левого желудочка статистически значимо не изменились. Через 3 месяца от начала терапии в основной группе наблюдалось статистически значимое уменьшение степени регургитации на митральном клапане на 13,33 % ($p \leq 0,05$). Через 6 месяцев терапии эффект сохранялся на прежнем уровне. В контрольной группе наблюдалась тенденция к увеличению степени регургитации на митральном клапане. Регургитация на трикуспидальном клапане в основной группе также статистически значимо уменьшилась на 10 % ($p \leq 0,05$) через 3 месяца терапии. В дальнейшем к 6 месяцу каких-либо изменений не отмечалось. В контрольной группе степень регургитации на трикуспидальном клапане не претерпевала никаких изменений. Уменьшение степени регургитации на митральном и трикуспидальном клапанах могло быть обусловлено уменьшением размеров левого и правого желудочков в основной группе. Обращала внимание так же тенденция к уменьшению размеров левого предсердия в основной группе. В то время как в контрольной группе наоборот наметилась тенденция к его увеличению.

Таблица 4
Динамика показателей эхокардиоскопии у пациентов с различным эффектом от терапии эплереноном ($M \pm m$)

Показатели, единицы измерения	Подгруппа 1 (положительный эффект, n=25)			Подгруппа 2 (отсутствие эффекта, n=17)		
	Исходно	3 мес	6 мес	Исходно	3 мес	6 мес
ПЖ, мм.	28,1±2,5	26,1 ±2,4*	26±2,4*	28,2±2,6	28,1±2,6	26±2,5*
ЛП, мм.	43±3,9	41,5±4,1	41±3,8	43,8±3,9	43±4,1	43±4,2
КДР, мм.	64,3±6,1	59±5,7*	59±5,6*	59,3±5,7**	58,3±5,8	55±5,9*
КДО, мм.	213±21,1	175±16,9*	175±16,8*	178,6±17,4**	172,1±17,1	150±15,2*
ФВ %	47,7±4,3	49,4±4,7	49,3±4,6	50±4,9	50,5±4,8	51,5±4,7
РМК	1,5±0,11	1,3±0,12*	1,3±0,11*	1,6±0,12	1,5±0,11	1,4±0,09*
РТК	0,9±0,06	0,8±0,05*	0,8±0,04*	1,15±0,1	1,1±0,09	1,1±0,08*

Примечание: ПЖ – правый желудочек; ЛП – левое предсердие; КДР – конечно-диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; ФВ – фракция выброса; РМК – регургитация на митральном клапане; РТК – регургитация на трикуспидальном клапане; * – $p \leq 0,05$ по сравнению с исходными параметрами; ** – $p \leq 0,05$ по сравнению с подгруппой 1.

ности эплеренона. Как видно из таблицы 4, в 1-й подгруппе исходные значения КДР и КДО были достоверно выше, чем во 2-й подгруппе. Так, КДР превышал значения в 1-й подгруппе по сравнению со 2-й на 7,6 %, а КДО на 22,6 % ($p < 0,05$). По остальным кардиогемодинамическим параметрам группы достоверно не отличались. Таким образом, значимый эффект от приема эплеренона был ассоциирован с исходно большими размерами левого желудочка. Обращает внимание, что в дальнейшем к шестому месяцу терапии во второй подгруппе отмечается появление отсроченного эффекта в виде достоверного уменьшения конечного диастолического размера правого желудочка на 7,8 % ($p < 0,05$), КДР ЛЖ на 7,25 % и КДО ЛЖ на 16,01 % ($p < 0,05$) и уменьшения регургитации на митральном и на трикуспидальном клапанах соответственно на 12,5 и 13,04 % ($p < 0,05$).

Отсутствие положительной динамики параметров эхокардиоскопии на фоне стандартной терапии, включающей прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторов, антиагрегантов и статинов связано, вероятно, с феноменом «ускользания» концентрации альдостерона от действия иАПФ. Данный факт обуславливает возвращение концентрации альдостерона в крови к исходному уровню или превышению такого уровня на фоне стандартной терапии. Альдостерон – минералокортикоидный гормон, секретируемый корой надпочечников. У пациентов с высоким уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний концентрация альдостерона во много раз превышает показатели у здоровых лиц (5-15 нг/дл) и может достигать 300 нг/дл [15]. Уровень альдостерона напрямую пропорционален степени гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [16]. Хорошо известно, что длительная повышенная активность альдостерона приводит к развитию ряда нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, а именно: повышению уровня артериального давления, чрезмерной задержке натрия, снижению уровня калия, накоплению жидкости. Альдостерон вызывает так же окислительное повреждение клетки, и эндотелиальную дисфункцию [18]. Подобные патофизиологические особенности делают альдостерон главной мишенью в терапии больных с сердечной патологией. Альдостерон значительно ускоряет процесс пролиферации фибробластов [19] и усиление синтеза и накопление коллагена III типа [20], что ведет к выраженному фиброзированию крупных, средних и мелких сосудов, а также интрамуральных – в предсердиях и желудочках [17,21]. Помимо этого, альдостерон активирует симпатический отдел вегетативной нервной системы, увеличивая свободно радикальное окисление, что обуславливает развитие воспаления, ремоделирование, апоптоза и фиброза [22]. Фиброз миокарда может привести к необратимости патологического ремоделирования полостей сердца и дальнейшему прогрессиру-

Таблица 3

Тест шестиминутной ходьбы и уровни калия и натрия в сыворотке крови у пациентов, принимающих эплеренон, в сравнении со стандартной терапией через 3 и 6 месяцев лечения ($M \pm m$)

Показатели, единицы измерения	Контроль, n=30		Группа принимающих эплеренон, n=42		
	Исходн.	6 мес	Исходн.	3 мес	6 мес
ТШХ	420±40	400±38	420±39	470±41*	490±42*
K ⁺ ммоль/л	4,6±0,41	4,8±0,42	4,1±0,41	4,2±0,42	4,2±0,41
Na ⁺ ммоль/л	142±14,1	144±14,3	144±14,2	142±14,1	140±13,9

Примечание: ТШХ – тест шестиминутной ходьбы. K⁺ – уровень калий; Na⁺ – уровень натрий; * – $p \leq 0,05$ по сравнению с исходными параметрами.

Как следует из таблицы 3, статистически значимого изменения уровня калия и натрия как в основной, так и в контрольной группе не обнаружено. Установлено достоверное увеличение теста шестиминутной ходьбы в группе, принимающих эплеренон на 11,7 % ($p \leq 0,05$) в сравнении с исходным показателем к 3-му месяцу терапии. Через 6 мес тест шестиминутной ходьбы также увеличился на 16,7 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с исходными параметрами.

Следует отметить, что положительная динамика на фоне терапии, включающей эплеренон, в виде уменьшения конечного диастолического размера и конечного диастолического объема по сравнению с исходными данными выявлена в 69 % случаев. В 5 % не выявлено статистически значимого изменения объемов ЛЖ. У остальных 26 % пациентов несмотря на добавление эплеренона к стандартной терапии размеры ЛЖ не изменились. Для выяснения причин отсутствия эффекта от добавления к терапии эплеренона, пациенты, основной группы были разбиты на 2 подгруппы. В подгруппу 1 вошли лица, с положительным эффектом от приема эплеренона, в группу 2 – те, у которых на прием эплеренона не наблюдалось эффекта или выявлена отрицательная динамика в виде увеличения объема ЛЖ. Выполнен субанализ изменений исследованных нами параметров в зависимости от эффектив-

ванию сердечно-сосудистого континуума. После проведения дополнительного исследования RALES была выдвинута теория, что применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) позволяет ограничить повышенный обмен внеклеточного матрикса в сердце больных ХСН, что может отчасти обуславливать предупреждение ремоделирования сердца. Кроме того эплеренон приводит к снижению концентрации медиаторов воспаления в крови, жесткости артерий, соотношения между коллагеном и эластином в стенке сосудов [24]. Наряду с прямым антиальдостероновым эффектом в клинических исследованиях приводятся дополнительные эффекты альдостероновой блокады на рецепторном уровне. К ним относятся увеличение биодоступности оксида азота; снижение уровня PIIINP, маркера процессов образования и дегидратации коллагена; повышение миокардиального захвата норадреналина; уменьшение желудочковых нарушений ритма сердца; улучшение вариабельности ритма сердца; увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение индекса систолического и диастолического объема ЛЖ, снижение уровня PIIINP и транскардиальной экстракции у больных после острого инфаркта миокарда [25].

Выработка альдостерона ограничивает эффекты длительного применения ИАПФ и БРА у больных с ХСН. Наличие такого феномена объясняет эффективность добавления эплеренона к базовой терапии больных с ХСН. Исходя из этого, применение эплеренона ведет к положительным эффектам у больных с хронической сердечной недостаточностью. Вот почему важно использовать все имеющиеся возможности для обратного развития ишемической дилатационной кардиопатии даже при отсутствии явлений декомпенсации.

Заключение

Установлено что терапия, селективным антагонистом минералокортикоидных рецепторов эплереноном у больных с компенсированной сердечной недостаточностью улучшает функциональное состояние миокарда и положительно влияет на показатели кардиогемодинамики.

Уменьшение размеров ЛЖ зависит от выраженности дилатации левого желудочка до начала терапии. Эффект терапии выражен в большей степени у пациентов с более высокими значениями КДР и КДО. У ряда пациентов эффект от приема носит отсроченный характер и появляется к 6-му месяцу от начала терапии.

Улучшение кардиогемодинамических параметров сопровождается уменьшением функционального класса хронической сердечной недостаточности, согласно динамике теста шестиминутной ходьбы.

Эплеренон в составе терапии ингибиторами АПФ, бета-блокаторами, статинами и антиагрегантами не вызывает явлений гиперкалиемии.

Литература

1. Карпов ЮА. Эплеренон: улучшение прогноза у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической патологии. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2014(2):28-37.
2. Андреев ДА. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в клинической практике. *Consilium medicum*. 2013;15(5):67-70.
3. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England Journal of Medicine*. 2011(364):11 – 21.
4. Chronic heart failure: management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE). 2010.
5. Armanini D, Sabbadin C, Donà G, Clari G, Bordin L. Aldosterone receptor blockers spironolactone and canrenone: two multivalent drugs. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014(15):909-12.
6. Соболева ВН, Таратухин ЕО. Антагонисты минералокортикоидов: селективность дает новые возможности терапии сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2015(1):104 – 24.

7. Maron BA, Leopold JA. Aldosterone receptor antagonists: effective but often forgotten. *Circulation*. 2010;7(121):934 – 9.
8. Schepkens H, Vanholder R, Billiouw JM, Lameire N. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and Spironolactone: an analysis of 25 cases. *The American Journal of Medicine*. 2001(110):438 – 41.
9. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*. 2012(33):1787 – 847.
10. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):11 – 21.
11. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2569 – 619.
12. Rogers JK, McMurray JJ, Pocock SJ, Zannad F, Krum H, Dirck J, Swedberg KV, Shi H, Vincent J, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. *Circulation*. 2012;126:2317–23.
13. Rassi AN, Cavender MA, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Peterson ED, Peacock WF, Laskey WK, Rosas SE, Zhao X, Schwamm LH, Bhatt DL. Temporal trends and predictors in the use of aldosterone antagonists post-acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(1):35 – 40.
14. Chan PS, Soto G, Jones PG, Nallamothu BK, Zhang Z, Weintraub WS, Spertus JA. Insight From the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation*. 2009;119:398-407.
15. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2001(345):1689-97.
16. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, Ford J, Verma A, Lewsey J. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circulation. Heart Failure*. 2008;1:17-24.
17. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M. Effect of Eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1c levels in patients with chronic heart failure. *American Heart Journal*. 2010;160(5):915 – 21.
18. Edelmann F, Schmidt AG, Gelbrich G, Binder L, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Wachter R, Pieske B. Rationale and design of the "aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure" trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(8):874-82.
19. Kritis AA, Gouta CP, Liaretidou EI, Kallaras KI. Latest aspects of aldosterone action on the heart muscle. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2016;67(1):21 – 7.
20. Атрощенко ЕС. Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточностью и эффективность применения его антагонистов. *Международные новости*. 2012;8:4-8.
21. Masson S, Latini R, Milani V, Moretti L, Grazia MR, Carbonieri E, Frisinghelli A, Minneci C, Valisi M, Maggioni PA, Marchioli R, Tognoni G, Tavazzi. Prevalence and Prognostic Value of Elevated Urinary Albumin Excretion in Patients With Chronic Heart Failure Clinical perspective. *Circulation. Heart Failure*. 2010;3:65 – 72.
22. Гиляревский СР, Голшмид МВ, Кузьмина ИМ. Блокада минералокортикоидных рецептор при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: клинические и фармакологические аспекты применения эплеренона. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;3(89):143-50.

23. Danjuma MI, Mukherjee I, Makaronidis J, Osula S. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles. *Current Hypertension Reports*. 2014;16:414.
24. Savoia C, Touyz RM, Amiri F, Schiffrin EL. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension*. 2008;51:432-39.
25. Осмоловская ЮФ, Терещенко СН, Жиров ИВ. Место антагонистов минералокортикоидных рецепторов в терапии больных с ХСН. *Consilium Medicum*. 2013;10:70-4.

References

- Karpov YuA. Eplerenone: improved prognosis in patients with chronic heart failure of ischemic pathology. *Atmosphere. News of Cardiology*. 2014;2:28-37. (In Russian)
- Andreev DA. Antagonists of mineralocorticoid receptor in clinical practice. *Consilium medicum*. 2013;15(5):67-70. (In Russian)
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364:11-21.
- Chronic heart failure: management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE). 2010.
- Armanini D, Sabbadin C, Donà G, Clari G, Bordin L. Aldosterone receptor blockers spironolactone and canrenone: two multivalent drugs. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014;12:909-12.
- Soboleva VN, Taratukhin EO. Mineralocorticoid antagonists: selectivity gives more opportunities for heart failure therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;1:104–24. (In Russian)
- Maron BA, Leopold JA. Aldosterone receptor antagonists: effective but often forgotten. *Circulation*. 2010;121(7):934–9.
- Schepkens H, Vanholder R, Billiow JM, Lameire N. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and Spironolactone: an analysis of 25 cases. *The American Journal of Medicine*. 2001;110:438–41.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*. 2012;33:1787–847.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):11–21.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2569–619.
- Rogers JK, McMurray JJ, Pocock SJ, Zannad F, Krum H, Dirk J, Swedberg KV, Shi H, Vincent J, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. *Circulation*. 2012;126:2317–2323.
- Rassi AN, Cavender MA, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Peterson ED, Peacock WF, Laskey WK, Rosas SE, Zhao X, Schwamm LH, Bhatt DL. Temporal trends and predictors in the use of aldosterone antagonists post-acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(1):35–40.
- Chan PS, Soto G, Jones PG, Nallamothu BK, Zhang Z, Weintraub WS, Spertus JA. Insight From the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Journal of therapy*. 2009;199:398-407.
- Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2001(345):1689-97.
- McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, Ford J, Verma A, Lewsey J. Effects of the oral direct renin inhibitor

aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circulation. Heart Failure*. 2008;1:17-24.

- Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M. Effect of Eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1c levels in patients with chronic heart failure. *American Heart Journal*. 2010;160(5):915–21.
- Edelmann F, Schmidt AG, Gelbrich G, Binder L, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Wachter R, Pieske B. Rationale and design of the "aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure" trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(8):874–82.
- Kritis AA, Gouta CP, Liaretidou EI, Kallaras KI. Latest aspects of aldosterone action on the heart muscle. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2016;67(1):21–30.
- Atroshchenko ES. The role of aldosterone in the pathogenesis of chronic heart failure and the effectiveness of its antagonists. *Medical News*. 2012;8:4-8. (In Russian)
- Masson S, Latini R, Milani V, Moretti L, Grazia MR, Carbonieri E, Frisinghelli A, Minneci C, Valisi M, Maggioni PA, Marchioli R, Tognoni G, Tavazzi. Prevalence and Prognostic Value of Elevated Urinary Albumin Excretion in Patients With Chronic Heart Failure Clinical perspective. *Circulation. Heart Failure*. 2010;3:65–72.
- Gilyarevsky SP, Golshmid MB, Kuz'mina IM. The blockade of the mineralocorticoid receptor in the treatment of patients with cardiovascular disease: clinical and pharmacological aspects of the use of eplerenone. *Heart: a magazine for practicing physicians*. 2016;3(89):143-50. (In Russian)
- Danjuma MI, Mukherjee I, Makaronidis J, Osula S. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles. *Current Hypertension Reports*. 2014(16):414.
- Savoia C, Touyz RM, Amiri F, Schiffrin EL. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension*. 2008;51:432-9.
- Osmolovskaya YuF, Tereshchenko SN, Zhiron IV. Mineralocorticoid receptor antagonists place in the treatment of patients with CHF. *Consilium Medicum*. 2013;10:70-4. (In Russian)

Сведения об авторах

Чепурненко Светлана Анатольевна, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, г. 29; Ростовская областная клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 344015 г. Ростов-на-Дону, ул. Благodatная 170; тел.: +7(918)5072893; e-mail: ch.svet2013@yandex.ru

Артюхова Нина Владимировна, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, г. 29; тел.: +7(928)1515465; e-mail: nina.artukhova@yandex.ru

Шавкута Галина Владимировна, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, г. 29; тел.: +7(909)4069504; e-mail: semmed@mail.ru

Information about the authors

Chepurnenko Svetlana Anatolievna, Rostov State Medical University; Address: 29, Nakhichevan Trans., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022; Rostov Regional Clinical Hospital; Address: 170, Blagodatnaya street, Rostov-on-Don 344015, Russian Federation; Phone: +7(918)5072893; e-mail: ch.svet2013@yandex.ru

Artyukhova Nina Vladimirovna, Rostov State Medical University; Address: 29, Nakhichevan Trans., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022; Phone: +7(928)1515465; e-mail: nina.artukhova@yandex.ru

Shavkuta Galina Vladimirovna, Rostov State Medical University; Address: 29, Nakhichevan Trans., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022; Phone: +7(909)4069504; e-mail: semmed@mail.ru

Поступила 15.03.2017 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

Случаи из практики



© КОЗИК В. А., ЛОЖКИНА Н. Г., ГЛЕБЧЕНКО Е. А., ХАСАНОВА М. Х., КУИМОВ А. Д.

УДК 616.127-005.8:[611.132.2+616.155.194

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-109-111

ИНФАРКТ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТА СО СЛОЖНОЙ АНАТОМИЕЙ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ И АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В. А. Козик, Н. Г. Ложкина, Е. А. Глебченко, М. Х. Хасанова, А. Д. Куимов

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск 630091, Российская Федерация

Резюме. В статье представлен клинический случай инфаркта миокарда у пациента со сложной анатомией коронарных сосудов и анемическим синдромом. Авторами продемонстрировано, как разумная оценка риска и пользы инвазивной и медикаментозной тактики реперфузии коронарных сосудов привела к благоприятному исходу у пациента с повышенным риском фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, анемический синдром, сложная анатомия коронарных сосудов.

Для цитирования: Козик ВА, Ложкина НГ, Глебченко ЕА, Хасанова МХ, Куимов АД. Инфаркт миокарда у пациентов со сложной анатомией коронарных сосудов и анемическим синдромом. Сибирское медицинское обозрение. 2017; (2):109-111. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-109-111

MYOCARDIAL INFARCTION IN A PATIENT WITH COMPLICATED ANATOMY OF CORONARY VESSELS AND ANEMIC SYNDROME

V. A. Kozik, N. G. Lozhkina, E. A. Glebchenko, M. H. Khasanova, A. D. Kuimov

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk 630091, Russian Federation

Abstract. The article presents a clinical case of myocardial infarction in a patient with complicated anatomy of coronary vessels and anemic syndrome. The authors demonstrated how a reasonable assessment of the risks and benefits of invasive and medically-oriented coronary vasculitis reperfusion resulted to a favorable outcome in a patient with increased risk of fatal cardiovascular complications.

Key words: myocardial infarction, anemic syndrome, complex anatomy of coronary vessels.

Citation: Kozik VA, Lozhkina NG, Glebchenko EA, Khasanova MH, Kuimov A D. Myocardial infarction in a patient with complicated anatomy of coronary vessels and anemic syndrome. Siberian Medical Review. 2017;(2):109-111. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-109-111

Болезни системы кровообращения и инфаркт миокарда в частности, по-прежнему являются основной причиной смертности в России и в мире [1, 2, 3]. Характер поражения коронарных сосудов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), по данным литературы, чаще носит многосудистый вариант (от 40 до 60%) [4,5,6,7]. Анатомически сложные стенозы могут составлять до 10% и более случаев [8]. Такие пациенты относятся к группе высокого риска развития повторных значимых кардиоваскулярных событий как в раннем, так и в отдаленном периоде после индексного события-ИМпST. Сердечно-сосудистая смертность у них в течение одно- и пятилетнего периода примерно в два раза выше, чем у больных с однососудистым поражением после первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [9, 10].

В настоящей статье представлен клинический случай пациента с инфарктом миокарда со сложной анатомией коронарных сосудов и анемическим синдромом.

Пациент Б., 58 лет, доставлен в приемный покой ГБУЗ НСО «ГКБ№1» 21. 01. 2017 г. бригадой «скорой медицинской помощи» (БСМП) с жалобами на интенсивные жгучие боли в грудной клетке с иррадиацией в левую руку, челюсть в течение двух часов, купированные морфином на догоспитальном этапе,

на одышку при незначительной физической нагрузке и приступы «холодного» пота.

Анамнез заболевания: ишемический анамнез с 2004 г., когда появилась клиника стенокардии напряжения II ФК. «Утяжеление» стенокардии напряжения до III ФК с февраля 2010 года, тогда же по данным ЭхоКГ была выявлена зона гипокинеза по задней стенке левого желудочка, что было расценено как перенесенный ИМ неизвестной давности. Выполнена коронароангиография (КАГ), верифицировано многосудистое поражение коронарного русла. Выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) со стентированием ПКА тремя стентами Taxus 3,0 38 мм, Taxus 3,5 28 мм, Zeta 4,0 18 мм, а в мае 2010 года – ЧТКА со стентированием ПНА стентом Xience-V. Пациент соблюдал рекомендации по образу жизни, медикаментозной терапии статинами – аторвастатин 20 мг 1 раз после ужина, анти-тромбоцитарными препаратами – клопидогрел 75 мг утром, ацетилсалициловая кислота 150 мг утром, β-блокаторами- метопролол сукцинат 50 мг 1 раз в сутки, ингибиторами АПФ – эналаприл 20 мг 2 раза в день и чувствовал себя удовлетворительно до настоящего момента.

Анамнез жизни: гипертонический анамнез более 10 лет, подъемы артериального давления (АД) не ощущал, максимальные цифры АД 180/100 мм рт.ст., постоянно принимал метопролол. Эрозивный гастрит с 2003 г., курсами принимал омепразол по 20 мг утром. Рос и развивался нормально, служил в армии, учился в техникуме, хронических заболеваний не было. В семье был случай внезапной сердечной смерти (мать умерла во сне в 55 лет). Курит постоянно, 1 пачку в день. Оперирован 15 лет назад – ушивание перфоративной язвы желудка.

Объективный статус: состояние тяжелое, кожные покровы чистые, отмечался небольшой акроцианоз. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. АД 130/80 мм рт.ст., границы сердца расширены влево, ЧСС 60 в мин, ритм правильный, тоны сердца приглушены.

Данные обследования: по ЭКГ от 22.01.2017 г. (момент поступления): ритм синусовый, ЧСС 100 в мин, острая стадия Q-позитивного инфаркта миокарда нижней стенки. По результатам общего анализа крови у пациента была выявлена анемия средней степени тяжести – WBC – $14,7 \times 10^9/\text{л}$, RBC – $5,11 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb – 85 г/л, PLT – $214 \times 10^9/\text{л}$, НСТ – 46,2%, э-0 %, п – 11 %, с – 69 %, л – 16 %, м – 4 %. Анемический синдром расценен как хронический, смешанного генеза (Fe-дефицитного, B12-дефицитного и алиментарного). По результатам биохимического исследования крови тропонин-тест положительный, КФК – 1376,7 Ед/л, КФК-МВ – 184,0 Ед/л, АПТВ – 43,7 сек, АлТ – 31,1 U/л, АсТ – 29,1 U/л, альбумин – 44,3 г/л, билирубин прямой – 9,0 мкмоль/л, билирубин общий – 6,0 мкмоль/л, холестерин – 6,58 ммоль/л, креатинин – 96,8 мкмоль/л, глюкоза – 6,09 ммоль/л, ЛПНП – 3,87 ммоль/л, ЛПВП – 2,38 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (по формуле – СКД-ЕПІ): 75 мл/мин/1,73м². На рентгенограмме органов грудной клетки – усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента, расширение границ сердца влево.

По результатам ЭхоКГ – увеличены полости обоих предсердий и левого желудочка, глобальная сократимость миокарда снижена, ФВ 33% (по Симпсону). Несмотря на наличие анемического синдрома, было принято решение о проведении немедленной коронароангиографии; выявлена реокклюзия ПКА, стенозы: ОА с/з 95%, ВТК с/з 85%; стенты в п/з ПКА и ПНА проходимы. Попытка провести баллонный катетер на место рестеноза в проксимальной трети ПКА оказалась безуспешной по техническим причинам – в связи со сложной анатомией коронарных сосудов. Болевой синдром продолжал рецидивировать, и врачом был назначен морфин повторно, а затем фентанил. Учитывая наличие острого тромбоза ПКА, технически неудачной попытки реканализации инфаркт-связанной артерии (ИСА), несмотря на наличие анемического синдрома умеренной степени, было принято решение о проведении системного тромболитика. Был проведен системный тромболитис Пуrolазой 6 млн Ед. Тромболитис расценен как частично эффективный: элевация ST по нижней стенке левого желудочка уменьшилась на 50%, болевой синдром не рецидивировал. По ЭКГ сохранялась острая стадия Q-позитивного нижнего инфаркта миокарда, поэтому 27.01.2017 г. вновь проведена ЧТКА со стентированием ПКА. Последнее вмешательство проводилось более опытной бригадой, возможно, поэтому было более удачным.

Окончательный клинический диагноз: ишемическая болезнь сердца, острый повторный Q-позитивный нижний инфаркт миокарда с элевацией ST (22.01.2017 г.). Коронароангиография,

безуспешная попытка ЧТКА реокклюзии в стенке ПКА 22.01.2017 г. Госпитальный системный тромболитис Пуrolазой 6 млн. Ед, частично эффективный. Постинфарктный кардиосклероз (крупноочаговый нижний инфаркт миокарда неизвестной давности). ЧТКА со стентированием ПКА (февраль 2015 г.), ЧТКА со стентированием ПНА (май 2015 г.). Killip I. Гипертоническая болезнь 3 стадии, риск 4. ХСН IIА ФК II (NYHA). Хроническая анемия легкой степени, смешанного генеза.

Медикаментозное лечение: бисопролол 5 мг/день, аторвастатин 40 мг, брилинта 90 мг 2 р/день, затем клопидогрель 75 мг/день (после тромболитиса), аспирин 75 мг/день, феррум Лек 400 мг во время еды.

В настоящий момент пациент выписан из стационара, чувствует себя удовлетворительно, выполняет рекомендации. Бытовые физические нагрузки переносит хорошо.

Заключение. Несмотря на наличие клинических рекомендаций и локальных, принятых в конкретном учреждении стандартов по ведению пациентов с ИМпST, все же остаются определенные трудности в выборе тактики лечения конкретного пациента. Наличие коморбидной патологии, высокого риска кровотечения усугубляет ситуацию. Представленный случай демонстрирует, что взвешенная оценка риска/пользы инвазивной и медикаментозной тактики реперфузионного лечения приводит к благоприятному исходу у пациента с инфарктом миокарда, имеющего сложную анатомию коронарных сосудов и анемический синдром.

Литература

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2551–67. DOI:10.1093/eurheartj/ehs184.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso JE, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the american college of cardiology foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):529–55. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182742c84.
3. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2569–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215.
4. Mohr FW, Davierwala PM. ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization post-SYNTAX. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;46(4):511–3. DOI: 10.1093/ejcts/ezu346.
5. Cequier Á, Maroto LC, Alfonso F, Barrabés J, Cánovas S, Camero M, Fernandez-Ortiz A, Sabaté M, Sanchis J, Reyes G, Alegria E, Arós F, Cuenca J, Díaz J, Lidón RM, Gude M, Lozano I, Ruiz-Nodar JM, de la Torre JM, Pan M, Sanchez-Recalde Á, Anguita M, Badimón L, Barrabés J, Cequier Á, Comín J, Fernández-Lozano I, Pan M, Padial LR, Sánchez PL, Román AS, de Diego JJ. Comments on the 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2015;68(2):92-7. DOI: 10.1016/j.rec.2014.12.004.

6. Ложкина НГ, Максимов ВН, Куимов АД, Рагино ЮИ, Воевода МИ. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(9):25-31.

7. Aronson D. Subgroup analyses with special reference to the effect of antiplatelet agents in acute coronary syndromes. *Thrombosis and Haemostasis*. 112(1):16-25. DOI: 10.1160/TH13-09-0801.

8. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014; 35(37):2541-619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.

9. Costa F, Ariotti S, Valgimigli M, Kolh P, Windecker S. Perspectives on the 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: Fifty Years of Revascularization: Where Are We and Where Are We Heading? *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2015;8(4):211-20. DOI: 10.1007/s12265-015-9632-6.

10. Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, Michelet P, Roch A, Kerbaul F, Boyer L. Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes and Clinical Outcomes: An Updated Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular Interventions*. 2016;9(22):2267-76. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.09.017.

References

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2551–67. DOI:10.1093/eurheartj/ehs184.

2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso JE, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American college of cardiology foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):529–55. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182742c84.

3. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2569–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215.

4. Mohr FW, Davierwala PM. ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization post-SYNTAX. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;46(4):511–3. DOI: 10.1093/ejcts/ezu346.

5. Cequier Á, Maroto LC, Alfonso F, Barrabés J, Cánovas S, Carnero M, Fernandez-Ortiz A, Sabaté M, Sanchis J, Reyes G, Alegría E, Arós F, Cuenca J, Díaz J, Lidón RM, Gude M, Lozano I, Ruiz-Nodar JM, de la Torre JM, Pan M, Sanchez-Recalde Á, Anguita M, Badim n L, Barrabés J, Cequier Á, Comín J, Fernández-Lozano I, Pan M, Padial LR, Sánchez PL, Román AS, de Diego JJ. Comments on the 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2015;68(2):92-7. DOI: 10.1016/j.rec.2014.12.004.

6. Lozhkina NG, Maksimov VN, Kuimov AD, Ragino YuI, Voevoda MI. Multifactor predicting of long-term outcomes of acute coronary syndrome with persistent ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(9):25-31. (In Russian).

7. Aronson D. Subgroup analyses with special reference to the effect of antiplatelet agents in acute coronary syndromes. *Thrombosis and Haemostasis*. 112(1):16-25. DOI: 10.1160/TH13-09-0801.

8. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014; 35(37):2541-619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.

9. Costa F, Ariotti S, Valgimigli M, Kolh P, Windecker S. Perspectives on the 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: Fifty Years of Revascularization: Where Are We and Where Are We Heading? *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2015;8(4):211-20. DOI: 10.1007/s12265-015-9632-6.

10. Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, Michelet P, Roch A, Kerbaul F, Boyer L. Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes and Clinical Outcomes: An Updated Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular Interventions*. 2016;9(22):2267-76. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.09.017.

Сведения об авторах

Козик Валентина Александровна, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, г. 52; тел.: +7(383)2223204; e-mail: valiyta90@mail.ru

Ложкина Наталья Геннадьевна, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, г. 52; тел.: +7(383)2223204; e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Глебченко Елена Александровна, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, г. 52; тел.: +7(383)2223204; e-mail: glebchenkoalena@gmail.com

Хасанова Мадина Хусейновна, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, г. 52; тел.: +7(383)2223204; e-mail: madina092014@mail.ru

Куимов Андрей Дмитриевич, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, г. 52; тел.: +7(383)2223204; e-mail: terapia@mail.ru

Information about the authors

Kozik Valentina Alexandrovna, Novosibirsk State Medical University; address: 52, Krasny prospect, Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(383)2223204; e-mail: valiyta90@mail.ru

Lozhkina Natalia Gennadievna, Novosibirsk State Medical University; address: 52, Krasny prospect, Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(383)2223204; e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Glebchenko Elena Alexandrovna, Novosibirsk State Medical University; address: 52, Krasny prospect, Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(383)2223204; e-mail: glebchenkoalena@gmail.com

Khasanova Madina Huseynovna, Novosibirsk State Medical University; address: 52, Krasny prospect, Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(383)2223204; e-mail: madina092014@mail.ru

Kuimov Andrei Dmitrievich, Novosibirsk State Medical University; address: 52, Krasny prospect, Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(383)2223204; e-mail: terapia@mail.ru

Поступила 03.03.2017 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

© ШЕСТЕРНЯ П.А., ВАСИЛЬЕВА А.О., ШКИЛЬ Л.М., ОНИЩЕНКО С.Б., МИХАЙЛОВА К.О., НИКИТИНА М.А.

УДК 616.71-018.3-002

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-112-116

СИНДРОМ ТИТЦЕ – МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

П.А. Шестерня¹, А.О. Васильева¹, Л.М. Шкиль², С.Б. Онищенко², К.О. Михайлова¹, М.А. Никитина¹

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярская межрайонная клиническая больница №20 имени И.С. Берзона, Красноярск 660123, Российская Федерация

Резюме. Боль в груди является одной из наиболее частых жалоб при обращении за медицинской помощью. При этом болезни костно-мышечной системы – ведущие причины болезненности передней грудной стенки. Костохондрит и синдром Титце – воспаление реберно-грудинных сочленений являются не столько редкими, сколько незаслуженно забытыми заболеваниями. В статье приведен собственный клинический случай синдрома Титце и обзор текущих публикаций по данной тематике. Особое внимание уделено многопрофильному подходу в дифференциальной диагностике и верификации диагноза на ранней стадии.

Ключевые слова: синдром Титце, торакалгия, остеохондрит.

Для цитирования: Шестерня ПА, Васильева АО, Шкиль ЛМ, Онищенко СБ, Михайлова КО, Никитина МА. Синдром Титце – междисциплинарный клинический случай. Сибирское медицинское обозрение. 2017; (2):112-116. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-112-116

SYNDROME TIETZE -INTERDISCIPLINARY CLINICAL CASE

P.A. Shesternya¹, A.O. Vasileva¹, L.M. Shkil², S.B. Onishchenko², K.O. Mikhailova¹, M.A. Nikitina¹

¹ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²I.S. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20, Krasnoyarsk 660123, Russian Federation

Abstract. Pain in the chest is one of the most frequent complaints when seeking medical care. Moreover, diseases of the musculoskeletal system are the leading causes of pain in the anterior chest wall. Costochondritis and Tietze syndrome - inflammation of the rib-chest joints are not so rare, as undeservedly forgotten diseases. The article contains the own clinical case of the Tietze syndrome and an overview of current publications on this topic. Particular attention is paid to a multidisciplinary approach in differential diagnostics and verification of the diagnosis at an early stage.

Key words: Tietze syndrome, thoracalgia, osteochondritis.

Citation: Shesternya PA, Vasileva AO, Shkil LM, Onishchenko SB, Mikhailova KO, Nikitina MA. Syndrome Tietze – interdisciplinary clinical case. Siberian Medical Review. 2017;(2):112-116. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-112-116

Боль в грудной клетке (торакалгия) – одна из наиболее частых причин обращения за экстренной медицинской помощью [1, 2]. В таблице представлены результаты двух работ, проведенных независимо друг от друга. В исследовании Gräni С. с соавторами обобщены клинические диагнозы пациентов старше 18 лет, обратившихся в стационар самостоятельно с жалобами на боль в груди [3]. В работе Bösnér S. et al. подобный анализ амбулаторной практики проведен среди пациентов старше 35 лет [4]. Обращает внимание практически полное совпадение полученных данных. Лидирующее место занимали болезни костно-мышечной системы, имевшиеся фактически у каждого второго пациента.

В силу особенностей анатомического строения и иннервации боль, локализуемая в груди, может быть обусловлена широчайшим спектром заболеваний, в том числе и представляющих опасность для жизни. В подавляющем большинстве случаев некардиальная торакалгия имеет многофакторный генез и, вопреки широко бытующим взглядам, обычно не связана с остеохондрозом и компрессией нервов; ведущей причиной являются миофасциальные поражения, остеохондропатии, ревматические заболевания [5].

Синдром Титце (перихондрит, синдром передней грудной стенки, реберный хондрит) названный в честь немецкого хирурга Alexander Tietze, впервые описавшего заболевание

в 1921г., относится к группе хондропатий (М91, МКБ Х). Несмотря на практически столетнее изучение различных аспектов этого заболевания, его этиология и патогенез остаются не совсем ясными. Факторы, запускающие патологический процесс, могут быть самыми разнообразными, но наиболее типичными являются стереотипная физическая нагрузка, травмы или оперативные вмешательства, патология дыхательных путей, сопровождающаяся мучительным кашлем, дефекты метаболизма в соединительной ткани.

Пик заболеваемости приходится на возраст от 20 до 40 лет и не имеет гендерных различий. В основе патогенеза лежит асептическое воспаление одного или нескольких верхних реберных хрящей в области их сочленения с грудиной. Клинические проявления могут быть очень разнообразны: от значительного болевого синдрома до минимальных симптомов, в связи с чем точные данные о его распространенности отсутствуют.

С синдромом Титце чаще других сталкиваются хирурги, травматологи. Однако, учитывая неспецифические клинические проявления синдрома, врачи многих специальностей должны помнить о нем в дифференциальной диагностике.

Клинический случай. У мужчины А., 49 лет, через несколько дней после перенесенной респираторной вирусной инфекции, сопровождавшейся надсадным мучительным кашлем, ночью

Клинический диагноз пациентов, обратившихся за экстренной медицинской помощью с жалобой на боль в груди

Амбулаторная практика, n=1212 <i>Bösner S. с соавт. (2013)</i>		Стационар, n=121 <i>Gräni C. с соавт. (2015)</i>	
Костно-мышечные заболевания	565 (46,6%)	Костно-мышечные заболевания	62 (51,2%)
Ишемическая болезнь сердца	179 (14,8%)	Острый коронарный синдром	14 (11,6%)
Психосоматические расстройства	115 (9,5%)	Тахикардии	7 (5,8%)
Инфекции верхних дыхательных путей	98 (8,1%)	Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь	6 (5,0%)
Артериальная гипертензия	48 (4,0%)	Пневмония	6 (5,0%)
Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь	42 (3,5%)	Перикардит/миокардит	6 (5,0%)
Травма	39 (3,2%)	Тромбоз легочной артерии	5 (4,1%)
Патология желудка	26 (2,1%)	Стенокардия напряжения	5 (4,1%)
Пневмония/плеврит	25 (2,1%)	Плеврит	3 (2,5%)
Хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма	23 (1,9%)	Гипертонический криз	3 (2,5%)
Другие	52 (4,3%)	Психосоматические расстройства	3 (2,5%)
		Расслоение аорты	1 (0,8%)

30.11.2016 г. появилась острая простреливающая боль в области грудины и правой половины передней грудной стенки. Несмотря на использование диклофенака per os и локально самостоятельно в течение нескольких дней боль усиливалась, иррадиировала в шею, правую руку, появилось ограничение объема движений в правом плечевом суставе, шее. Появилась локальная мягко-эластическая припухлость в области правого грудино-ключичного сустава с локальной гиперемией и гипертермией кожи (рис. 1); стойкий субфебрилитет в течение суток, общая слабость, потливость. Пациент впервые обратился за медицинской помощью и в дальнейшем наблюдался в поликлинике по месту жительства.

В течение шести недель пациент получал различные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и миорелаксанты (толперизон) без существенного улучшения. Боль приобрела волнообразный характер, усиливалась при минимальной физической активности; периодически появлялся спазм грудино-ключично-сосцевидной мышцы и большой грудной мышцы справа, значительно ограничивавший повороты головы и движения в плечевом суставе. Припухлость постепенно приобрела твердую «костную» консистенцию.

Амбулаторно был проведен комплекс обследований, направленный на онкопоиск: УЗИ органов брюшной полости, почек, трансректальное УЗИ предстательной железы и мочевого пузыря, фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия. Выявлен диффузный поверхностный гастрит, мелкие аденоматозные узлы в простате (общий простатспецифический антиген 1,7 нг/мл), других клинически значимых отклонений не выявлено.

Спиральная компьютерная томография (СКТ) органов грудной полости: признаки хронического бронхита, умеренный лимфостаз и венозный застой в легких, лимфостаз в средостении. В заключении описывается миозит правой грудинно-ключично-сосцевидной мышцы (правая

грудино-ключично-сосцевидная мышца минимально диффузно утолщена по сравнению с левой и спазмирована) и высказывается предположение о тромбофлебите правой яремной вены (веретенообразное расширение правой внутренней яремной вены до 2,5x2,0 см). УЗИ подключичной области: гипоехогенные образования с гиперэхогенной сердцевиной размерами 1,5x0,7x1,2 см и 1,3x0,6x1,1 см

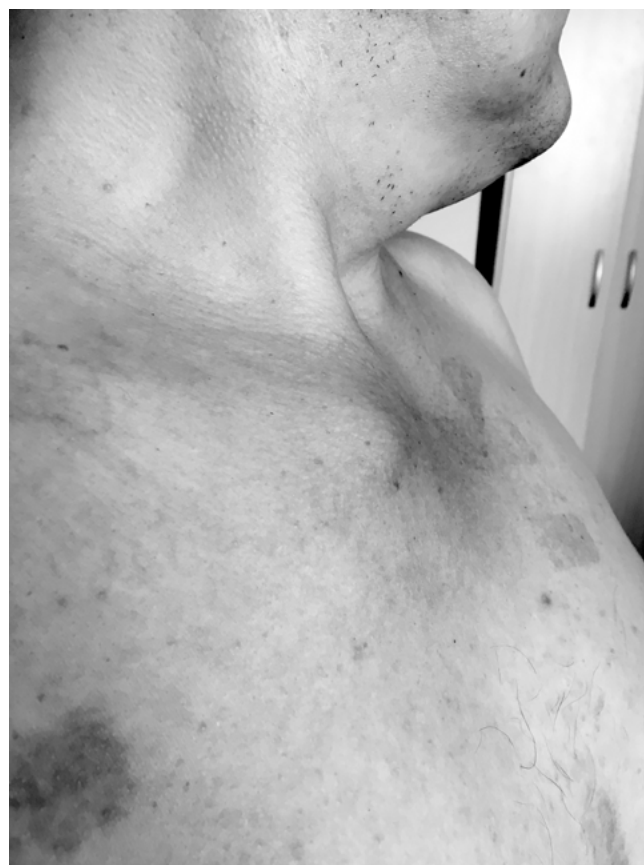


Рисунок 1. «Опухолевидное» образование.

справа, гипоехогенные образования размерами 1,3x0,7x1,0 и 2,0x0,4x1,0 см, однородные по структуре слева. Заключение: вероятное наличие лимфаденопатии. Учитывая вышеописанные результаты обследований и наличие лабораторных воспалительных изменений (лейкоцитоз — $10,2 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 37-52 мм/ч, СРБ 19 мг/л) дальнейший ход диагностического поиска был предопределен диагнозом опухоль.

Пациент был консультирован различными специалистами — хирургом, сосудистым хирургом, онкологом. Не-

обходимо отметить, что большинство исследований были проведены позже уже имевшегося заключения СКТ грудной клетки и плечевых суставов (13.12.2016 г.). На рисунке 2 визуализируются краевые костные экзостозы в области грудинно-ключичного сочленения и неровность и утолщение хряща (признаки перихондрита) первого реберно-грудинного сочленения справа.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) грудной клетки проведена спустя 6 недель от начала заболевания. Выявлен экссудат в правом грудинно-ключичном суставе, включения отграниченного выпота с признаками коллоидного компонента в периартикулярной области, а также выраженные инфильтративно-воспалительные изменения прилежащих мягких тканей с распространением на подкожную жировую клетчатку, большую грудную, подключичную, грудино-щитовидную мышцы, начальные отделы грудино-ключично-сосцевидной мышцы справа (рис. 3). Заключение: артрит правого грудинно-ключичного сустава. Только после результата МРТ



Рисунок 2. Спиральная компьютерная томография грудной клетки.

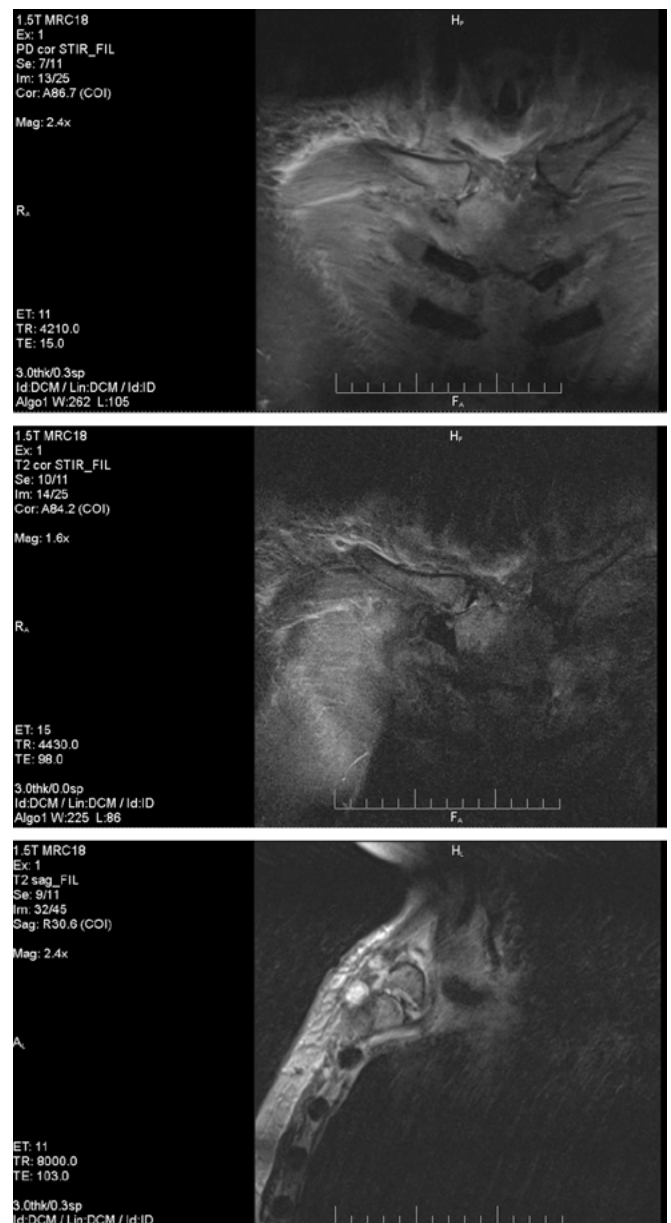


Рисунок 3. Магнитно-резонансная томография грудной клетки.

с отсутствием положительной динамики на фоне проводимой терапии пациент был направлен к ревматологу с диагнозом артрит правого грудино-ключичного сустава.

При поступлении в ревматологическое отделение диагностирован синдром Титце. Назначен преднизолон 20 мг/сутки, НПВС (кетопрофен 150 мг/сутки), омепразол 20 мг/сутки, физиопроцедуры. Через 2 недели адекватной противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами состояние пациента улучшилось, болевой синдром купирован, значительно уменьшилась в размере и плотности припухлость, полностью восстановился объем движений в плечевом суставе, нормализовались воспалительные показатели (СОЭ 6 мм/час, СРБ 7,47 мг/л).

Одна из причин поздней диагностики синдрома Титце состоит в том, что врачи забывают о его существовании. За последние десять лет в биомедицинской базе данных PubMed имеется 17, а российской научной библиотеке e-library – всего 3 публикаций по данной тематике.

Наличие значительного числа заболеваний, имеющих сходную симптоматику, обязывает к тщательной оценке жалоб, анамнеза и данных объективного исследования. Сложность диагностики обусловлена также отсутствием воспалительных изменений у части больных. Рентгенографические признаки, такие как обызвествление и утолщение пораженного реберного хряща, примыкающей костной части ребра, появляются достаточно поздно, не ранее, чем через 2-3 месяца от начала заболевания [6].

В литературе имеются весьма ограниченные сведения о возможности верификации синдрома Титце с помощью СКТ и МРТ на ранней стадии заболевания. L. Volterani et al. впервые опубликованы результаты МРТ диагностики синдрома Титце у двенадцати больных [7]. Нативной МРТ в режиме PD или T2 с жироподавлением (STIR/FAT SAT) вполне достаточно для выявления локального утолщения хряща, субхондрального отека кости, воспалительной инфильтрации прилежащих мягких тканей (связок, мышц и др.). Помимо этого использование современных методов визуализации позволяет значительно увереннее проводить дифференциальную диагностику синдрома Титце, особенно у пациентов старшей возрастной группы. I.H. Jeon et al. описаны два случая неходжкинской лимфомы, дебютировавшей с поражения медиальной головки ключицы [8]. В обоих случаях изначально был диагностирован синдром Титце на основании типичной картины, без проведения МРТ.

Первичные опухоли передней грудной стенки также могут мимикрировать под синдром Титце. В одном из крупнейших исследований T. Kaplan et al. проведен анализ десятилетнего наблюдения 121 больного синдромом Титце [9]. В 27 случаях в связи с отсутствием или медленной динамикой на фоне лечения пациентам повторно (через $8,5 \pm 2,1$ месяцев) проводились СКТ, сцинтиграфия костей, биопсия. У 13 из них были выявлены первичные опухоли передней грудной стенки, в 5 случаях злокачественные.

Совершенно очевидно, что больной синдромом Титце должен наблюдаться до полного разрешения симптомов заболевания. Лечение, включающее функциональный покой, НПВС, физиотерапевтические процедуры, локальное

введение кортикостероидов, позволяют достаточно быстро достигнуть результата. Заболевание имеет доброкачественное течение и продолжительность болезни, в большинстве случаев, измеряется несколькими неделями-месяцами [10]. Однако, необходимо помнить, что отрицательная или замедленная динамика, несмотря на проводимую противовоспалительную терапию, является показанием для проведения пункционной биопсии и повторного углубленного обследования пациента.

Литература

1. Головюк А.А., Чернова Т.Г. Синдром Титце. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2009; (10):65-8.
2. Lanham DA, Taylor AN, Chessell SJ, Lanham JG. Non-cardiac chest pain: a clinical assessment tool. *British Journal of Hospital Medicine*. 2015; 76(5):296-300. DOI: 10.12968/hmed.2015.76.5.296.
3. Gräni C, Senn O, Bischof M, Cippà PE, Hauffe T, Zimmerli L, Battegay E, Franzen D. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: a prospective diagnostic study. *British Medical Journal*. 2015;(5):e007442. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007442.
4. Bösner S, Bönisch K, Haasenritter J, Schlegel P, Hüllermeier E, Donner-Banzhoff N. Chest pain in primary care: is the localization of pain diagnostically helpful in the critical evaluation of patients? - A cross sectional study. *BMC Family Practice*. 2013;(14):154. DOI: 10.1186/1471-2296-14-154.
5. Шмырев В.И., Васильев А.С., Васильева В.В. Синдром торакалгии в клинической практике. *Врач*. 2009;(12):66-9.
6. Мокрышева Н.Г. Течение болезни Титце в различных возрастных группах. *Справочник фельдшера и акушерки*. 2013;(2):18-22.
7. Volterrani L, Mazzei MA, Giordano N, Nuti R, Galeazzi M, Fioravanti A. Magnetic resonance imaging in Tietze's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2008; 26(5):848-853.
8. Jeon IH, Jeong WJ, Yi JH, Kim HJ, Park IH. Non-Hodgkin's lymphoma at the medial clavicular head mimicking Tietze Syndrome. *Rheumatology international*. 2012;32(8):2531-4. DOI: 10.1007/s00296-010-1397-2.
9. Kaplan T, Gunal N, Gulbahar G, Kocer B, Han S, Eryazgan MA, Ozsoy A, Naldoken S, Alhan A, Sakinci U. Painful Chest Wall Swellings: Tietze Syndrome or Chest Wall Tumor? *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2016; 64 (3):239-244. DOI: 10.1055/s-0035-1545261.
10. Proulx AM, Zryd TW. Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*. 2009;80(6):617-20.

References

1. Golovyuk AL, Chernova TG. The Tietze syndrome. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2009;(10):65-8. (In Russian).
2. Lanham DA, Taylor AN, Chessell SJ, Lanham JG. Non-cardiac chest pain: a clinical assessment tool. *British Journal of Hospital Medicine*. 2015; 76(5):296-300. DOI: 10.12968/hmed.2015.76.5.296.
3. Gräni C, Senn O, Bischof M, Cippà PE, Hauffe T, Zimmerli L, Battegay E, Franzen D. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: a prospective diagnostic study. *British Medical Journal*. 2015;(5):e007442. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007442.
4. Bösner S, Bönisch K, Haasenritter J, Schlegel P, Hüllermeier E, Donner-Banzhoff N. Chest pain in primary care: is the localization of pain diagnostically helpful in the critical evaluation of patients? - A cross sectional study. *BMC Family Practice*. 2013;(14):154. DOI: 10.1186/1471-2296-14-154.
5. Shmyrev VI, Vasilyev AS, Vasilyeva VV. Thoracalgia syndrome in clinical practice. *Vrach*. 2009;(12):66-9. (In Russian).

6. Mokrysheva NG. Tietze disease course in different age groups. *Spravochnik fel'dshera i akusherki*. 2013;218-22 (In Russian).
7. Volterrani L, Mazzei MA, Giordano N, Nuti R, Galeazzi M, Fioravanti A. Magnetic resonance imaging in Tietze's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2008; 26(5):848-853.
8. Jeon IH, Jeong WJ, Yi JH, Kim HJ, Park IH. Non-Hodgkin's lymphoma at the medial clavicular head mimicking Tietze Syndrome. *Rheumatology international*. 2012;32(8):2531-4. DOI: 10.1007/s00296-010-1397-2.
9. Kaplan T, Gunal N, Gulbahar G, Kocer B, Han S, Eryazgan MA, Ozsoy A, Naldoken S, Alhan A, Sakinci U. Painful Chest Wall Swellings: Tietze Syndrome or Chest Wall Tumor? *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2016; 64 (3):239-244. DOI: 10.1055/s-0035-1545261.
10. Proulx AM, Zryd TW. Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*. 2009;80(6):617-20.

Сведения об авторах

Шестерня Павел Анатольевич, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел.: +7(902)9407616; email: shesternya75@mail.ru

Васильева Александра Олеговна, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел.: +7(913)1806923; email: iam-krosh-va0221092@rambler.ru

Шкиль Людмила Михайловна, Красноярская межрайонная клиническая больница №20 имени И. С. Берзона; адрес: Российская Федерация, 660014, г. Красноярск, ул. Инструментальная, г. 12 А; тел.: +7(913)0450163

Онищенко Сергей Борисович, Красноярская межрайонная клиническая больница №20 имени И. С. Берзона; адрес: Российская Федерация, 660014, г. Красноярск, ул. Инструментальная, г. 12 А; тел.: +7(913)5320052

Михайлова Ксения Олеговна, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел.: +7(929)3392633; email: ksenia_mihaylova@rambler.ru

Никитина Маргарита Александровна, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел.: +7(923)2926790; email: nikitina_krsk@mail.ru

Information about the authors

Shesternya Pavel Anatolevich, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str.; Phone +7(902)9407616; e-mail: shesternya75@mail.ru

Vasileva Aleksandra Olegovna, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone +7(913)1806923; e-mail: iam-krosh-va0221092@rambler.ru

Shkil Lyudmila Mikhailovna, I.S. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20; Address: 12 A, Instrumentalnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660014; Phone +7(913)0450163

Onishchenko Sergei Borisovich, I.S. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20 Address: 12 A, Instrumentalnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660014; Phone +7(913)5320052

Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone +7(929)3392633; e-mail: ksenia_mihaylova@rambler.ru

Nikitina Margarita Aleksandrovna, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone +7(923)2926790; e-mail: nikitina_krsk@mail.ru

Поступила 03.02.2017
Принята к печати 26.04.2017

