

# Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

## Systemic Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION



Камилль Писсарро (1892)

Том 15 | №1 | 2018

Vol. 15 | No. 1 | 2018



# CONSIQIUM MEDICUM

Личный кабинет

ЖУРНАЛЫ | ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ | МЕРОПРИЯТИЯ | ЛЕКАРСТВА | МЕДТЕХНИКА | КОМПАНИИ | ВАКАНСИИ | ПАРТНЕРЫ

Эндокринология

## Свежие номера



Consilium Medicum №11, 2014

*Применение нового противовоспалительного препарата...*  
*Влияние фенспирида на клинико-иммунологический статус больных саркоидозом*  
*Антагонисты лейкотриеновых рецепторов...*



Справочник поликлинического врача №12, 2014

*Клиническая фармакология современного противовирусного препарата*  
*Эргоферон и его место в лечении острых респираторно-вирусных инфекций...*  
*Доказательная база применения лизина при...*



Гинекология №6, 2014

*Качество жизни женщин как критерий эффективности лечения...*  
*Внутриматочная гормональная контрацепция с гестагенами...*

Бесплатные полнотекстовые интернет-версии 27 профессиональных медицинских и фармацевтических журналов и газет

Ваша собственная подборка статей и получение анонсов по интересующей тематике

## ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

### Топ просмотров



11-й Международный симпозиум по эстетической медицине – SAM Symposium

Основные темы симпозиума: профилактика аритмий, фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть, неинвазивная электрофизиология, мониторинг в имплантируемых устройствах, технологии навигации и визуализации, электрокардиостимуляция, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, мониторинг в имплантируемых устройствах.

Онлайн-трансляция и архив прошедших медицинских мероприятий

## ЛЕКАРСТВА



Белара®

Акушерство и гинекология  
 Компания: Гедеон Рихтер  
 Низкодозированный монофазный комбинированный оральный контрацептив Белара®, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата.



Кардионат®

Кардиология  
 Компания: STADA CIS  
 Кардионат® (мельдония дигидрат) - препарат нового поколения, улучшающий метаболизм и энергообеспечение тканей, синтетический аналог гамма-бутиробетаина.



Мидиана®

Акушерство и гинекология  
 Компания: Гедеон Рихтер  
 Мидиана® – комбинированный низкодозированный оральный контрацептив. В его состав входят этинилэстрадиол – 30 мкг и дроспиренон – 3 мг.

Информация о лекарственных средствах, результаты клинических исследований, новости фармацевтических компаний

## СМ-НАВИГАТОР

Простой	Расширенный	Внешние источники
Инструкция по поиску по внешним источникам		
Поисковый запрос		stroke
Выберите источник		<input checked="" type="radio"/> Cochrane Library <input type="radio"/> PubMed <input type="radio"/> CEBM

Бесплатный поиск в архивах крупнейших медицинских веб-ресурсов (Cochrane Library, PubMed, CEBM) для экономии вашего времени. Вы можете воспользоваться функцией «Поиск по внешним источникам», не уходя с сайта.

Быть пользователем сайта **www.con-med.ru** – это значит: быть в курсе всех новейших достижений в области современной медицины; подготовиться к экзамену, аттестации, защите диссертации.



# Системные Гипертензии

2018, Том 15, №1

**Sistemnye Gipertenzii =  
Systemic Hypertension**

2018, Vol. 15, No. 1

Журнал включен в перечень изданий,  
рекомендованных  
Высшей аттестационной комиссией  
(редакция – февраль 2010 г.)

Журнал входит в Russian Science Citation Index  
на платформе Web of Science

Полнотекстовые версии всех номеров журнала размещены  
на сайте [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)



**объединённая  
редакция**

«Объединённая редакция»  
**Ob'edinyonnaya redaktsiya**

Адрес: 123056, Москва, ул. Юлиуса Фучика, д. 6,  
стр. 2, ком. 16, пом. 1, эт. 3

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: [or@hpmpru](mailto:or@hpmpru)

[www.hpmpru](http://www.hpmpru)

Медицинский директор: Б.А. Филимонов  
Исполнительный директор: Э.А. Батова  
Научный редактор издания: Д.А. Катаев

Научные редакторы:

Д.В. Волкова, С.В. Гончаренко,

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова

Арт-директор: Э.А. Шадзевский

Дизайн и верстка: Л.А. Капырина



**MEDIAMEDICA**

**ММА «МедиаМедика»**

**MMA «MediaMedica»**

Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: [media@con-med.ru](mailto:media@con-med.ru)

Электронная версия: [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

Директор: Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми  
клиентами:

Н.А. Зуева ([nelly@con-med.ru](mailto:nelly@con-med.ru))

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

А.С. Баринаева, Е.Д. Кандина, Т.А. Романовская,

А.С. Спирина, С.Ю. Шульгина

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: [subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)

Издатель: ИП Хабиб О.Н.

Адрес издателя:

119421, Москва, ул. Новаторов, 3б, 3, 49б

Адрес типографии:

107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи, информационных технологий и  
массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-63970

Общий тираж 20 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 39212.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны  
быть ознакомлены с инструкциями для авторов  
и публичным авторским договором.

Информация на сайте [www.hpmpru](http://www.hpmpru).

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. В статьях представлена точка  
зрения авторов, которая может не совпадать с мнением  
редакции журнала. Полное или частичное  
воспроизведение материалов, опубликованных  
в журнале, допускается только с письменного разрешения  
редакции. Все права защищены. 2018 г.

Научное производственно-практическое издание  
для профессионалов в области здравоохранения.  
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск  
и распространение данного производственно-  
практического издания допускается без размещения знака  
информационной продукции.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР		EDITOR-IN-CHIEF
Чазова И.Е. (Москва)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА		DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF
Бойцов С.А. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Остроумова О.Д. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Карпов Ю.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Yury A. Karpov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ		RESPONSIBLE SECRETARY
Жернакова Ю.В. (Москва)	Д.м.н.	Yulia V. Zhernakova, MD, PhD (Moscow, Russia)
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ		EDITORIAL BOARD
Галевич А.С. (Казань)	Профессор, д.м.н.	Albert S. Galjevich, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
Кобалава Ж.Д. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Jeanna D. Kobalava, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Кухарчук В.В. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Valery V. Kukharchuk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Мартынов А.И. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Anatoly I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Медведева И.В. (Тюмень)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Irina V. Medvedeva, prof., MD, PhD (Tyumen, Russia)
Наконечников С.Н. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Sergey N. Nakonechnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Недогода С.В. (Волгоград)	Профессор, д.м.н.	Sergey V. Nedogoda, prof., MD, PhD (Volgograd, Russia)
Небиеридзе Д.В. (Москва)	Профессор, д.м.н.	David V. Nebieridze, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ощепкова Е.В. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Elena V. Oshchepkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Подзолков В.И. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Valery I. Podzolkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Чихладзе Н.М. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Novella M. Chikhladze, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Чукаева И.И. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Винигмаа М. (Таллинн, Эстония)	Профессор	Margus Viigimaa, prof. (Tallinn, Estonia)
Джумагулова А.С. (Кыргызская Республика)	Профессор, д.м.н.	Ainagul' S. Dzhumagulova (Bishkek, Kyrgyzstan)
Доминичак Анна Ф. (Глазго, Шотландия)	Профессор	Anna F. Dominiczak, prof. (Glasgow, Scotland)
Зелвян П.А. (Армения)	Д.м.н.	Parunak H. Zelveyan (Yerevan, Armenia)
Курбанов Р.Д. (Узбекистан)	Профессор, д.м.н.	Ravshanbek D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)
Манчиа Дж. (Милан, Италия)	Профессор	Giuseppe Mancia, prof. (Milan, Italy)
Нилссон Петер М. (Мальме, Швеция)	Профессор	Peter M. Nilsson, prof. (Malmö, Sweden)
РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ		EDITORIAL COUNCIL
Карпов Р.С. (Томск)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Rostislav S. Karpov, prof., MD, PhD (Tomsk, Russia)
Кисляк О.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Oksana A. Kislyak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Леонова М.В. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Литвин А.Ю. (Москва)	Д.м.н.	Alexander Yu. Litvin, MD, PhD (Moscow, Russia)
Мартынюк Т.В. (Москва)	Д.м.н.	Tamila V. Martynuk, MD, PhD (Moscow, Russia)
Невзорова В.А. (Владивосток)	Профессор, д.м.н.	Vera A. Nevzorova, prof., MD, PhD (Vladivostok, Russia)
Никитин Ю.П. (Новосибирск)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Yury P. Nikitin, prof., MD, PhD (Novosibirsk, Russia)
Огарков М.Ю. (Кемерово)	Профессор, д.м.н.	Mikhail Yu. Ogarkov, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург)	Профессор, д.м.н.	Nikita B. Perepech, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)
Петричко Т.А. (Хабаровск)	Профессор, д.м.н.	Tatyana A. Petrichko, prof., MD, PhD (Khabarovsk, Russia)
Поздняков Ю.М. (Жуковский)	Профессор, д.м.н.	Yuriy M. Pozdnyakov, prof., MD, PhD (Zhukovsky, Russia)
Рогоза А.Н. (Москва)	Профессор, д.б.н.	Anatoliy N. Rogoza, prof., PhD (Moscow, Russia)
Симонова Г.И. (Новосибирск)	Профессор, д.м.н.	Galina I. Simonova, prof., MD, PhD (Novosibirsk, Russia)
Сиренко Ю.Н. (Киев)	Профессор, д.м.н.	Yuriy N. Sirenko, prof., MD, PhD (Kiev, Ukraine)
Скибицкий В.В. (Краснодар)	Профессор, д.м.н.	Vitaliy V. Skibitskiy, prof., MD, PhD (Krasnodar, Russia)
Скворцова В.И. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Терещенко С.Н. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Тувев А.В. (Пермь)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Alexander V. Tudev, prof., MD, PhD (Perm, Russia)
Тюрин Т.В. (Ленинградская область)	Профессор, д.м.н.	Tatyana V. Tyurina, prof., MD, PhD (Leningrad region, Russia)
Шальнова С.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Svetlana A. Shalnova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Шестакова М.В. (Москва)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Якушин С.С. (Рязань)	Профессор, д.м.н.	Sergey S. Yakushin, prof., MD, PhD (Ryazan, Russia)

# СОДЕРЖАНИЕ

## РЕКОМЕНДАЦИИ

Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части VI–VII

И.Е.Чазова, С.А.Тюляндин, М.В.Виценья, Е.П.Панченко, Ю.А.Федоткина, М.Г.Полтавская, М.Ю.Гиляров, Т.В.Мартынюк, А.Г.Овчинников, М.Б.Стенина, О.П.Трофимова, Ф.Т.Агеев

6

## МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Место интервенционных методов в алгоритме лечения рефрактерной артериальной гипертензии

Р.А.Агаева, Н.М.Данилов, О.В.Сагайдак, И.Е.Чазова

21

## КАРДИОЛОГИЯ

Эффективность фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у курящих пациентов с артериальной гипертензией

О.Д.Остроумова, А.И.Кочетков

23

Иммунные нарушения и развитие эндотелиальной дисфункции при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией

С.А.Бабанов, Р.А.Бараева, Д.С.Будаш, А.Г.Байкова

32

## КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Проблемы раннего выявления бронхообструктивной патологии у кардиологических больных. Обзор специализированных респираторных опросников и особенности их применения у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией

А.А.Климова, Л.Г.Амбатьелло, Е.В.Смолякова, С.Ю.Нистор, К.А.Зыков, И.Е.Чазова

38

Антагонисты эндотелиновых рецепторов в лечении легочной артериальной гипертензии: рациональный выбор специфической терапии

Н.А.Кароли, С.И.Сажнова, А.П.Ребров

45

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Органопротективные свойства терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2

М.Е.Стаценко, С.В.Туркина, М.Н.Титаренко

51

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ

Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова, Е.В.Ощепкова, С.А.Шальнова, А.О.Конради, О.П.Ротарь, Е.Б.Яровая, Е.В.Шляхто, С.А.Бойцов от имени участников исследования

56

## ОБЗОРЫ

Распространенность, осведомленность и приверженность лечению артериальной гипертензии: мифы и реальность

К.Е.Кривошапова, Д.П.Цыганкова, О.Л.Барбараш

63

## НЕКРОЛОГ

Памяти Ирины Ивановны Чукаевой

68

# TABLE OF CONTENTS

---

## GUIDELINES

### **Clinical manual for diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of cancer therapy. Parts VI–VII**

I.Ye.Chazova, S.A.Tyulyandin, M.V.Vitsenia, E.P.Panchenko, Yu.A.Fedotkina, M.G.Poltavskaya, M.Yu.Gilyarov, T.V.Martynyuk, A.G.Ovchinnikov, M.B.Stenina, O.P.Trophimova, F.T.Ageev

[Guidelines] 6

---

## EXPERTS' OPINION

### **The place of intervention methods of treatment of patients with resistant hypertension in clinical practice**

R.A.Agaeva, N.M.Danilov, O.V.Sagaydak, I.E.Chazova

[Viewpoint] 21

---

## CARDIOLOGY

### **Fixed combination of amlodipine and lisinopril effectiveness in hypertensive smokers**

O.D.Ostroumova, A.I.Kochetkov

[Original article] 23

---

### **Immune alterations and endothelial dysfunction in patients with hand-arm vibration syndrome comorbid with hypertension**

S.A.Babanov, R.A.Baraeva, D.S.Budash, A.G.Baykova

[Original article] 32

---

## CARDIOPULMONOLOGY

### **The problem of broncho-obstructive syndrome early detection in cardiological patients. Review of specialized respiratory questionnaires and their use in patients with comorbid cardiovascular and broncho-obstructive pathologies**

A.A.Klimova, L.G.Ambatello, E.V.Smolyakova, S.Yu.Nistor, K.A.Zykov, I.E.Chazova

[Review] 38

---

### **Pulmonary hypertension: reasonable selection of specific therapy**

N.A.Karoli, S.I.Sazhnova, A.P.Rebrov

[Review] 45

---

## METABOLIC DISTURBANCES

### **Organoprotective properties of therapy by fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2**

M.E.Statsenko, S.V.Turkina, M.N.Titarenko

[Original article] 51

---

## EPIDEMIOLOGY

### **The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results**

Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova, E.V.Oshchepkova, S.A.Shalnova, A.O.Konradi, O.P.Rotar, E.B.Yarovaya, E.V.Shlyakto, S.A.Boitsov on behalf of the study participants

[Original article] 56

---

## REVIEWS

### **Prevalence, awareness and adherence to treatment of arterial hypertension: myths and reality**

K.E.Krivoshapova, D.P.Tsygankova, O.L.Barbarash

[Review] 63

---

## NECROLOGY

In memory of Irina Ivanovna Chukaeva

68

---

# Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части VI–VII\*

И.Е.Чазова<sup>1</sup>, С.А.Тюляндин<sup>2</sup>, М.В.Вицены<sup>3</sup>, Е.П.Панченко<sup>1</sup>, Ю.А.Федоткина<sup>1</sup>, М.Г.Полтавская<sup>3</sup>, М.Ю.Гиларов<sup>3</sup>, Т.В.Мартынюк<sup>1</sup>, А.Г.Овчинников<sup>1</sup>, М.Б.Стенина<sup>2</sup>, О.П.Трофимова<sup>2,4</sup>, Ф.Т.Агеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉marinavitsenya@gmail.com

Достижения в лечении онкологических заболеваний привели к повышению выживаемости больных со злокачественными новообразованиями. В то же время противоопухолевая терапия сопряжена с риском развития побочных эффектов, среди которых сердечно-сосудистые осложнения занимают лидирующие позиции. Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность, артериальная гипертония, ишемия миокарда, нарушения ритма сердца, тромбоэмболии и другие сердечно-сосудистые осложнения могут препятствовать проведению жизненно важной противоопухолевой терапии, снижать выживаемость и качество жизни больных. В представленном руководстве отражены диагностические и терапевтические подходы к ведению больных онкологического профиля, получающих потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию. Представленные части руководства посвящены вопросам диагностики, профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений, связанных с противоопухолевой терапией, и осложнений лучевой терапии.

**Ключевые слова:** химиотерапия, лучевая терапия, тромбозы, кардиотоксичность, диагностика, профилактика, лечение.

**Для цитирования:** Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вицены М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части VI–VII. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.6-20

## Clinical manual for diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of cancer therapy. Parts VI–VII

### [Guidelines]

I.Ye.Chazova<sup>1</sup>, S.A.Tyulyandin<sup>2</sup>, M.V.Vitsenya<sup>3</sup>, E.P.Panchenko<sup>1</sup>, Yu.A.Fedotkina<sup>1</sup>, M.G.Poltavskaya<sup>3</sup>, M.Yu.Gilyarov<sup>3</sup>, T.V.Martynyuk<sup>1</sup>, A.G.Ovchinnikov<sup>1</sup>, M.B.Stenina<sup>2</sup>, O.P.Trophimova<sup>2,4</sup>, F.T.Ageev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;

<sup>2</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

<sup>3</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉marinavitsenya@gmail.com

**For citation:** Chazova I.Ye., Tyulyandin S.A., Vitsenya M.V. et al. Clinical manual for diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of cancer therapy. Parts VI–VII. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.6-20

### Abstract

Advances in treatment have led to improved survival of patients with cancer but have also resulted in untoward side effects associated with treatment. Cardiovascular diseases are one of the most frequent of these side effects. Myocardial dysfunction and heart failure, myocardial ischaemia, arrhythmias, arterial hypertension, thromboembolic disease and other cardiovascular complications can interfere with the efficacy of treatment, decrease quality of life, or impact the actual survival of the patient with cancer. This manual discusses concepts for timely diagnosis, intervention, and surveillance of patients treated with cardiotoxic cancer therapies. In this part of manual we discuss the diagnostic, prevention and treatment aspects of cancer therapy-related thromboembolism and complications of radiotherapy.

**Key words:** chemotherapy, radiotherapy, thromboembolism, cardiotoxicity, diagnosis, prevention, treatment.

### Содержание

#### Часть VI. Профилактика и лечение тромбозов у онкологических больных

- 6.1. Артериальные тромбозы
- 6.2. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО)
  - 6.2.1. Факторы риска ВТЭО у онкологических больных
  - 6.2.2. Диагностика ВТЭО у онкологических больных
  - 6.2.3. Профилактика ВТЭО у онкологических больных
    - 6.2.3.1. Профилактика ВТЭО у госпитализированных пациентов

6.2.3.2. Профилактика ВТЭО у онкологических больных, которым планируется хирургическое лечение

6.2.3.3. Профилактика ВТЭО у онкологических больных, получающих лекарственную и другую противоопухолевую терапию

6.2.4. Лечение ВТЭО у онкологических больных

#### Часть VII. Кардиальные осложнения лучевой терапии

7.1. Распространенность радиационно-индуцированных поражений сердца

\*Части I–V данного руководства были опубликованы в журнале «Системные гипертензии» №3–4, 2017 г.

- 7.2. Факторы риска радиационно-индуцированных поражений сердца
- 7.3. Патогенез радиационно-индуцированных поражений сердца
- 7.4. Специфические поражения сердца: характеристика, диагностика и лечение
- 7.4.1. Поражения миокарда
- 7.4.2. Поражение коронарных артерий

- 7.4.3. Поражения клапанов сердца
- 7.4.4. Брадиаритмии
- 7.4.5. Инсульт и периферический атеросклероз
- 7.4.6. Перикардит
- 7.4.7. Дисфункция автономной нервной системы сердца
- 7.5. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений лучевой терапии
- 7.6. Наблюдение после проведения лучевой терапии

## Часть VI. Профилактика и лечение тромбозов у онкологических больных

Патогенетические факторы, обуславливающие развитие тромботических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями, включают комплекс взаимодействий между опухолевой клеткой, больным и системой гемостаза. Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, в соответствии с теорией Р.Вирхова, являются повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является определяющим фактором внутрисосудистого тромбообразования у онкологических больных [1–5]. Помимо этого само противоопухолевое лечение может повышать риск как артериальных, так и венозных тромботических осложнений.

### 6.1. Артериальные тромбозы

Наличие онкологического заболевания повышает риск развития артериального тромбоза, преимущественно в коронарном и цереброваскулярном русле. Среди патогенетических механизмов данного осложнения рассматривают прямой токсический эффект на эндотелий у некоторых групп химиопрепаратов, прокоагуляционный эффект опухоли, угнетение эндогенного фибринолиза и повышение агрегации тромбоцитов. Важным представляются и активизация воспаления за счет нарастания синтеза медиаторов воспаления и адгезивных молекул, а также вазоспастический и прямой повреждающий эффекты лучевой терапии (ЛТ) на эндотелий [6–8].

Артериальные тромбозы у онкологических больных встречаются примерно в 1% случаев [9]. Наиболее часто артериальные тромбозы встречаются у пациентов с метастатическим раком поджелудочной и молочной желез, легких и толстой кишки, получающих терапию антрациклинами, таксанами и препаратами платины, и усугубляют прогноз этих пациентов [10].

Установлено, что препарат платиновой группы цисплатин, обладающий прямым токсическим действием на эндотелий и прокоагулянтным эффектом, вызывает артериальные тромбозы (ишемия миокарда и нарушения мозгового кровообращения) у 2% пациентов. Абсолютный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных, получавших цисплатин по поводу рака яичек, составляет 8% за 20 лет [11, 12]. Терапия ингибиторами сосудисто-эндотелиального фактора роста также сопряжена с повышенным риском развития артериального тромбоза (3,8% на фоне терапии бевацизумабом, 1,7% на сорафенибе и 1,4% при лечении сунитинибом) [12, 13].

В соответствии с современными представлениями пациенты с ИБС должны неопределенно долго получать ацетилсалициловую кислоту, а при возникновении острого коронарного синдрома – так называемую двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ), состоящую из ацетилсалициловой кислоты и ингибитора P2Y<sub>12</sub>-рецептора (тикагрелор или клопидогрел). У онкологических пациентов, получающих химиотерапию (ХТ), часто возникает тромбоцитопения, что может создавать проблемы для назначения ДАТТ. Решение о назначении антитромбоцитарной терапии, ее составе и длительности в каждом конкретном случае должно приниматься индивидуально консилиумом врачей, состоящим из кардиолога, онколога и химиотерапевта. У пациентов, перенесших чрескожное коро-

нарное вмешательство с впоследствии обнаруженным онкологическим заболеванием, продолжительность ДАТТ должна ограничиваться минимальными сроками, оговоренными в рекомендациях с целью уменьшения риска геморрагических осложнений (ГО) [14].

### 6.2. Венозные тромбозоболоческие осложнения (ВТЭО)

#### 6.2.1. Факторы риска ВТЭО у онкологических больных

ВТЭО объединяют тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА). Онкологические заболевания – один из наиболее значимых факторов риска (ФР) ВТЭО. По данным A.Khorana [15], ВТЭО возникают у 4–20% онкологических больных. Среди факторов, способствующих возникновению ВТЭО, выделяют следующие:

1. Факторы, ассоциированные с онкологическим заболеванием:

- первичная локализация опухолевого процесса (наиболее часто при раке поджелудочной железы, головного мозга, желудка, легких, лимфоме, миеломе);
- гистология (некоторые виды аденокарцином);
- клиническая стадия процесса (наличие метастазов);
- время, прошедшее после установления диагноза рака.

2. Факторы, связанные с пациентом:

- демографические (пожилой возраст, женский пол);
- наличие сопутствующих заболеваний (инфекции, хронические заболевания почек, хроническая обструктивная болезнь легких, атеротромботические заболевания, ожирение);
- анамнез ВТЭО;
- наличие врожденной тромбофилии;
- ограничение подвижности.

3. Факторы, связанные с лечением:

- массивные хирургические операции;
- госпитализация, длительный постельный режим;
- ХТ, антиангиогенные препараты (талидомид, леналидомид), гормональная терапия;
- установка центрального венозного катетера;
- гемотрансфузии.

4. Биохимические показатели, изменения в которых ассоциируются с повышенным риском ВТЭО:

- количество тромбоцитов, лейкоцитов;
- снижение гемоглобина;
- повышение D-димера, продуктов активации протромбина, растворимого Р-селектина, тромбинообразования, а также повышение содержания микрочастиц – носителей тканевого фактора.

#### 6.2.2. Диагностика ВТЭО у онкологических больных

Диагностика ТГВ/ТЭЛА у онкологических больных проводится по общим принципам [16, 17]. Из инструментальных методов «золотым стандартом» в диагностике ТЭЛА является мультиспиральная компьютерная томография (КТ) с введением контраста, а для ТГВ – ультразвуковое дуплексное ангиосканирование вен. Отрицательный D-димер имеет такое же диагностическое значение, как в общей популяции. С другой стороны, повышение уровня D-димера при отсутствии признаков тромбоза любой локализации и других причин для его повышения (недавняя операция, воспалительный процесс, беременность и т.д.) требует проведения онкопоиска.

Таблица 1. Индивидуальная оценка риска ВТЭО у госпитализированных больных [18]

ФР	Число баллов
Активный опухолевый процесс	3
ВТЭО в анамнезе	3
Гиперкоагуляция (фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт или антитела к кардиолипину)	3
Крупная операция (длительностью более 60 мин)	2
Необходимость соблюдения постельного режима, не связанная с операцией	1
Возраст старше 70 лет	1
Продолжение приема заместительной гормональной терапии или пероральных контрацептивов	1
Ожирение (индекс массы тела выше 29 кг/м <sup>2</sup> )	1

### 6.2.3. Профилактика ВТЭО у онкологических больных

Во всех шкалах по оценке риска ВТЭО наличие онкологического заболевания имеет максимальную значимость в баллах. Для проведения первичной медикаментозной профилактики ВТЭО выделяют три категории онкологических пациентов: госпитализированные, пациенты, которым планируется хирургическое лечение, и получающие лекарственную терапию.

Профилактика ВТЭО проводится антикоагулянтами, перед ее началом у каждого пациента необходимо оценить риск кровотечений.

ФР кровотечений у онкологических больных являются наличие массивного опухолевого процесса с распадом тканей, опухоли, локализованные в области шеи и головы, а также обильно васкуляризированные опухоли. Опасность представляют и многочисленные эрозии, расширенный объем онкологических операций с формированием обширных раневых поверхностей со множеством пересеченных и коагулированных или перевязанных сосудов, а также возможность развития постгеморрагической коагулопатии. Поэтому при обширных онкологических операциях необходимость снижения риска ВТЭО следует соотносить с риском развития ГО.

К ФР послеоперационных ГО относят следующие показатели [16]:

- возраст старше 75 лет;
- наличие в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений;
- наличие в анамнезе язвенной болезни;
- геморрагический инсульт в анамнезе;
- хронические заболевания печени или почек с тяжелой функциональной недостаточностью;
- образование стрессовых язв в желудочно-кишечном тракте;
- одновременная терапия антиагрегантами;
- коагулопатии (в том числе синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания);
- медикаментозная гипокоагуляция (международное нормализованное отношение более 3 и/или активированное частичное тромбопластиновое время более 120 с).

Основной мерой профилактики ГО является тщательный интраоперационный гемостаз.

#### 6.2.3.1. Профилактика ВТЭО у госпитализированных пациентов

Профилактику ВТЭО у госпитализированных онкологических больных следует проводить на основе оценки индивидуального риска пациента. Разработана шкала с балльной оценкой риска ВТЭО у данной категории больных (табл. 1).

Полезность профилактики доказана только у больных с суммой баллов 4 и более.

#### 6.2.3.2. Профилактика ВТЭО у онкологических больных, которым планируется хирургическое лечение

ВТЭО – самая частая причина смерти пациентов, оперированных по поводу онкологического заболевания. Профилактика ВТЭО, рекомендованная онкологическим больным, которым планируется хирургическое лечение, включает в себя и механи-

ческие (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия, венозный насос для стопы), и медикаментозные способы, применение которых зависит от баланса рисков ВТЭО и ГО. Во всех случаях рекомендована ранняя активизация пациентов. С учетом высокого риска ВТЭО у онкобольных и возможности наличия бессимптомного или малосимптомного ТГВ рекомендуется выполнение ультразвукового компрессионного дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей перед хирургическим вмешательством, а также после постельного режима свыше 3 дней и перед активизацией [16].

Профилактика ВТЭО должна проводиться перед операцией и как минимум в течение 4 нед после хирургического вмешательства. Вид профилактики, ее начало и продолжительность должны определяться в индивидуальном порядке в зависимости от локализации опухолевого процесса, характера хирургического вмешательства, вероятной кровопотери и длительности иммобилизации после оперативного лечения. Препараты и их дозы для профилактики и лечения ВТЭО представлены в табл. 2.

#### Профилактика ВТЭО в плановой онкохирургии

Эксперты рекомендуют придерживаться следующих рекомендаций при проведении хирургического лечения онкологических заболеваний:

1. При низком риске ВТЭО и планировании небольших по объему онкохирургических операций, сопровождающихся ранней активизацией пациентов в день операции или на 1-е сутки после операции (резекция щитовидной железы, мастэктомия, широкое иссечение меланомы и т.п.), достаточно ранней активизации больных.

2. При умеренном риске ВТЭО и планировании стандартных полостных или внеполостных хирургических вмешательств показано введение профилактических доз парентеральных антикоагулянтов.

3. При выполнении длительных и травматичных абдоминальных, торакальных, онкоурологических, онкоортопедических операций, а также при высоком риске тромботических осложнений при внеполостных операциях показано введение профилактических доз парентеральных антикоагулянтов.

4. При планировании обширных травматичных операций с предполагаемой массивной кровопотерей предоперационная профилактика антикоагулянтами не проводится даже при наличии ФР развития ВТЭО. Введение антикоагулянтов может быть начато в ближайшие после операции сутки при отсутствии признаков послеоперационного кровотечения.

5. При длительной послеоперационной иммобилизации (свыше 3 сут) ультразвуковое компрессионное дуплексное ангиосканирование вен бассейна нижней полой вены необходимо повторить перед активизацией больного даже в случае проведения профилактики антикоагулянтами.

Целесообразность и способ профилактики ВТЭО определяются соотношением риска ВТЭО и ГО [16].

#### Профилактика ВТЭО в неотложной онкохирургии

Все онкохирургические больные, которые оперируются в неотложном порядке, относятся к группе высокого риска ВТЭО.



Таблица 2. Рекомендованные дозы антикоагулянтов для профилактики и лечения ВТЭО у онкологических больных [19]

Терапия	Дозы
<b>Профилактика</b>	
<i>Госпитализированные больные*</i>	
НФГ	5000 МЕ каждые 8 ч**
Дальтепарин	5000 МЕ 1 раз в день
Эноксапарин	40 мг 1 раз в день
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз в день
<i>Хирургические пациенты****</i>	
НФГ	5000 МЕ за 2–4 ч перед операцией и каждые 8 ч после или 5000 МЕ за 10–12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после**
Дальтепарин	2500 МЕ за 2–4 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после или 5000 МЕ за 10–12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после
Эноксапарин	20 мг за 2–4 ч перед операцией и 40 мг 1 раз в день после либо 40 мг за 10–12 ч перед операцией и 40 мг 1 раз в день после
Фондапаринукс	2,5 мг ежедневно 1 раз в день перед оперативным лечением и через 6–8 ч после
<b>Лечение ВТЭО</b>	
Начало	
НФГ	80 МЕ/кг внутривенно болюсно, затем 18 МЕ/кг внутривенно в час под контролем активированного частичного тромбопластинового времени
Дальтепарин	100 МЕ/кг каждые 12 ч либо 200 МЕ/кг 1 раз в день
Эноксапарин	1 мг/кг каждые 12 ч либо 1,5 мг/кг 1 раз в день
Тинзапарин	175 МЕ/кг 1 раз в день
Фондапаринукс	Менее 50 кг 5 мг 1 раз в день, 50–100 кг 7,5 мг 1 раз в день, более 100 кг 10 мг 1 раз в день
Продленная терапия	
Дальтепарин	200 МЕ/кг 1 раз в день 1 мес, затем 150 МЕ/кг 1 раз в день
Эноксапарин	1,5 мг/кг 1 раз в день либо 1 МЕ/кг каждые 12 ч
Тинзапарин	175 МЕ/кг 1 раз в день
Варфарин	Под контролем международного нормализованного отношения (2–3)

\*Пациенты, находящиеся в стационаре на весь период пребывания в нем до выписки; для хирургических пациентов профилактика должна быть продолжена до 7–10 дней. Длительная профилактика до 4 нед должна быть продолжена у пациентов высокого риска.

\*\*НФГ (5000 МЕ каждые 12 ч) также может использоваться, но эта схема менее эффективна.

\*\*\*При планировании проводниковой анестезии профилактическая доза НМГ 1 раз в день не должна быть введена позже чем за 10–12 ч перед инструментальными процедурами, включая эпидуральный катетер. После хирургического вмешательства первая доза НМГ должна быть введена через 6–8 ч после операции. После удаления катетера первая доза НМГ должна быть введена не ранее чем через 2 ч.

В зависимости от обстоятельств профилактика ВТЭО может быть начата как до, так и после операции. Механические способы профилактики ВТЭО следует начинать до операции.

При наличии срочных показаний к операции и предполагаемой длительности предоперационной подготовки не менее 6 ч следует проводить профилактику ВТЭО в полном объеме (механическая и медикаментозная), аналогично таковой при плановых вмешательствах.

При наличии экстренных показаний к операции (как правило, по поводу перитонита или кровотечения) до- и интраоперационные профилактические мероприятия сводятся к механической профилактике (эластическая компрессия нижних конечностей). Введение антикоагулянтов должно начинаться как можно раньше в послеоперационном периоде, не позднее 12 ч с момента окончания операции. В случае проведения экстренного вмешательства по поводу продолжающегося кровотечения медикаментозная профилактика возможна лишь при верификации адекватного гемостаза и минимальном риске рецидива кровотечения [16].

#### *Длительность профилактики ВТЭО в онкохирургии*

Эластическую компрессию нижних конечностей следует продолжать до полного восстановления двигательной активности.

Медикаментозная профилактика ВТЭО при умеренном риске должна продолжаться до выписки, но не менее 7–10 сут после операции. У больных с высоким риском ВТЭО целесообразно продление медикаментозной профилактики до

28–35 сут, вне зависимости от сроков выписки из стационара, если нет противопоказаний. Для длительной профилактики ВТЭО в этих ситуациях следует использовать препараты низкомолекулярного гепарина (НМГ) [16].

#### **6.2.3.3. Профилактика ВТЭО у онкологических больных, получающих лекарственную и другую противопухольную терапию**

ВТЭО могут возникать при использовании целого ряда противоопухолевых препаратов (часть I руководства, табл. 1) [20].

Первичная медикаментозная профилактика у пациентов, получающих ХТ, также проводится после стратификации риска развития ВТЭО. Шкала оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих ХТ, представлена в табл. 3. Эксперты Американского общества клинической онкологии, Европейского общества медицинской онкологии и Национальной всеобщей онкологической сети при принятии решения о необходимости профилактики ВТЭО рекомендуют выделять пациентов с высоким и низким риском.

После оценки риска ВТЭО в соответствии со шкалой, представленной в табл. 3, при наличии показаний (сумма баллов по шкале Khorana  $\geq 3$ ) следует начинать профилактику. Средством выбора у онкологических больных, не имеющих чрезмерно высокого риска кровотечений, является парентеральное введение антикоагулянтов (препаратов гепарина или фондапаринукса натрия). В отдельных случаях возможно применение антагонистов витамина К. При наличии проти-

Таблица 3. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих ХТ [21]

ФР	Баллы
Локализация опухоли	
Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	2
Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	1
Количество тромбоцитов в крови перед началом ХТ $\geq 350\ 000/\text{мл}^3$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом ХТ $> 11\ 000/\text{мл}^3$	1
Ожирение (индекс массы тела $35\ \text{кг}/\text{м}^2$ и выше)	1
	<b>Риск развития ВТЭО за 2–5 мес (%)</b>
Высокий риск (сумма баллов $\geq 3$ )	6,7–7,1
Средний риск (сумма баллов 1–2)	1,8–2
Низкий риск (сумма баллов 0)	0,3–0,8

вопоказаний к использованию антикоагулянтов следует применять механические способы профилактики (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия, венозный насос для стопы). У больных с особенно высоким риском ВТЭО медикаментозная и механическая профилактика могут сочетаться. Если было начато использование профилактических доз антикоагулянтов, их следует продолжать, пока сохраняются ФР ВТЭО и отсутствуют противопоказания. У больных, получающих лекарственную противоопухолевую терапию, кроме указанных в табл. 3 предрасполагающих факторов следует учитывать дополнительные ФР ВТЭО:

- оперативное вмешательство, проводимое в условиях ХТ;
- центральный венозный катетер;
- особенности лекарственной терапии (сочетание талидомида/леналидомида с дексаметазоном, применение доксорубина или полихимиотерапии при миеломе у больных как минимум с 2 ФР);
- гормональная терапия (гормонозаместительное лечение, контрацептивы, применение тамоксифена/ралоксифена, использование дизитилстильбэстрола);
- особенности образа жизни, наличие вредных привычек (курение, ожирение, низкий уровень физической активности);
- врожденные тромбофилии;
- ФР при миеломе (М-градиент  $> 1,6$ , прогрессирование процесса, высокая вязкость крови).

У госпитализированных больных до начала противоопухолевого лекарственного лечения, а также при появлении новых ФР ВТЭО (смена режима ХТ, ухудшение соматического статуса пациента, назначение стимуляторов эритропоэза и др.) целесообразно проведение компрессионного дуэлексного ангиосканирования вен бассейна нижней полой вены для исключения ТГВ [16].

Венозные тромбозы – частые осложнения и у пациентов, которым проводится ХТ в амбулаторных условиях по поводу рака крови, толстой кишки, яичников, легких, желудка и поджелудочной железы, тем не менее значение профилактики ВТЭО у этой категории пациентов продолжает изучаться, и в настоящее время нет данных рандомизированных исследований с этой категорией пациентов. Рекомендации по первичной профилактике ВТЭО основаны на мнении экспертов [22].

*Резюме рекомендаций по профилактике ВТЭО*

- Профилактику ВТЭО у онкопациентов следует проводить после индивидуальной оценки риска. Рутинная тромبو-профилактика не рекомендована пациентам с высоким риском кровотечений, особенно при наличии рака головного мозга [17].
- Профилактика ВТЭО рекомендована всем онкологическим пациентам в период стационарного лечения с помощью профилактических доз НМГ или нефракционированного гепарина (НФГ). Профилактику проводят в течение всего периода госпитализации при отсутствии противопоказаний [23].

- Онкопациентам, госпитализированным для хирургического лечения, рекомендована рутинная профилактика ВТЭО с помощью НМГ либо НФГ. Профилактику следует начать за 12–2 ч до операции и продолжать 7–10 дней [23].
- Пациентам, подвергнутым большим хирургическим вмешательствам на органах брюшной полости и малого таза по поводу онкологического заболевания с дополнительными факторами высокого риска ВТЭО (иммобилизация, ожирение, ВТЭО в анамнезе), рекомендовано продление профилактики с помощью НМГ на период от 4 нед до неопределенно долгого времени или до возникновения противопоказаний [23].
- У отдельных амбулаторных пациентов высокого риска (сумма баллов по шкале Khorana  $\geq 3$  либо при распространении процесса на поджелудочную железу), получающих ХТ, возможно проведение профилактики ВТЭО с помощью НМГ [23].
- Всех пациентов с миеломой, получающих талидомид или леналидомид, следует считать пациентами высокого риска ВТЭО, и им рекомендована профилактика ВТЭО [23].
- У больных высокого риска возможность профилактики ВТЭО может обсуждаться даже при наличии тромбоцитопении. Снижение количества тромбоцитов до  $50 \times 10^9/\text{л}$  и менее рассматривается как относительное противопоказание к проведению медикаментозной тромбпрофилактики [23].
- Рутинное использование антикоагулянтов для профилактики катетериндуцированных тромбозов не рекомендовано [23].
- У пациентов без анамнеза ВТЭО, получающих для лечения рака вспомогательную гормональную терапию, рутинная тромбпрофилактика не рекомендована [23].
- У онкологических больных без ВТЭО в прошлом проведение тромбпрофилактики с целью увеличения продолжительности жизни не рекомендовано [23].

**6.2.4. Лечение ВТЭО у онкологических больных**

При развитии ВТЭО, ассоциированных с онкологическим заболеванием, рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии. У данной категории пациентов длительное применение НМГ имеет преимущество по сравнению с антагонистами витамина К.

При наличии обоснованного подозрения на ВТЭО парентеральное введение антикоагулянтов следует начать еще до верификации диагноза (в условиях, когда дальнейшая тактика ведения больного еще не определена, разумно использовать НФГ).

В настоящее время нет убедительных доказательств пользы от применения тромболитиков у онкологических больных с ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой. Прежде всего это связано с риском кровотечения. Тем не менее из-за высокого риска смерти от ТЭЛА не следует полностью исключать возможность применения тромболитиков у отдельных больных с учетом возможного риска кровотечения и ожидаемой продолжительности жизни, связанной с онкологическим процессом.

Следует иметь в виду, что у больных с первичным и метастатическим опухолевым поражением головного мозга тромболитическая терапия противопоказана. Возможно применение и хирургической эмболектомии, однако данное вмешательство повышает риск смерти, а искусственное кровообращение требует агрессивной антикоагуляции.

Лечение острого эпизода ВТЭО у гемодинамически стабильного больного состоит в назначении НМГ в течение 3–6 мес. Применение НМГ эффективнее антагонистов витамина К в отношении динамики и рецидивов ВТЭО при одинаковой частоте кровотечений и смерти [10].

Наличие активного онкологического процесса является одним из самых сильных ФР рецидива ВТЭО, поэтому лечение при отсутствии противопоказаний должно продолжаться длительно, вплоть до излечения от рака. При принятии решения о прекращении или продлении лечения антикоагулянта следует учитывать достигнутый успех в лечении онкозаболевания, риск рецидива ВТЭО и предпочтения пациента [10].

Пока нет результатов специальных исследований, изучавших эффективность и безопасность так называемых новых или прямых пероральных антикоагулянтов (дабигатрана этаксيلات, ривароксабан, аписабан и эдоксабан) у онкологических больных. Эти препараты показали сравнимую с варфарином эффективность у больных с ВТЭО и рекомендованы в качестве альтернативы традиционному лечению у больных с ТГВ и ТЭЛА без гипотонии и шока. Субанализ, проведенный в группах онкологических больных, попавших в исследования с дабигатраном и ривароксабаном, показал эффективность и безопасность этих препаратов, сопоставимую с соответствующими показателями у больных без онкозаболевания [24, 25]. Эти данные подтверждают и результаты метаанализа, включавшего 1132 онкологических пациентов, которые получали прямые пероральные антикоагулянты [26].

Тем не менее следует учитывать, что к настоящему времени отсутствуют данные по прямому сравнению прямых пероральных антикоагулянтов и НМГ у онкологических больных. Также следует учитывать, что прямые пероральные антикоагулянты отличаются по фармакологическим свойствам, касающимся лекарственных взаимодействий и механизмов выведения из организма, связанных с функцией почек и печени [27].

При невозможности проведения антикоагулянтной терапии или при ее неэффективности показана имплантация кава-фильтра [28]. При этом, как только риск кровотечений уменьшится до приемлемого, необходимо назначить антикоагулянты в терапевтических дозах с целью профилактики тромбоза фильтра [16]. Предпочтительно использовать съёмные фильтры и планировать при первой возможности их удаление [17].

Специальных исследований, касающихся эффективности и безопасности лечения случайно найденных бессимптомных ТГВ и ТЭЛА у онкологических больных, нет. Тем не менее, учитывая высокий риск рецидива ВТЭО, их лечение проводится в соответствии с рекомендациями для лечения симптомных венозных тромбозов.

В случае тромбоза ветвей легочной артерии и тромбоза поверхностных вен нижних конечностей решение о назначении антикоагулянтов принимается индивидуально [23].

#### *Резюме рекомендаций по лечению ВТЭО*

- У пациентов с ВТЭО, возникшим на фоне активного онкозаболевания, при отсутствии противопоказаний рекомендовано лечение НМГ продолжительностью до 6 мес. В данной клинической ситуации антикоагулянтная терапия может быть продолжена неопределенно долго (или до излечения от рака), но с учетом риска кровотечения, состояния и желаний пациента, отдавая предпочтение продлению терапии НМГ.
- Варфарин и новые (прямые) пероральные антикоагулянты могут быть использованы как альтернатива НМГ, если лечение НМГ по каким-то причинам невозможно.
- В остром периоде ВТЭО у пациентов с количеством тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  целесообразно повысить число тромбоцитов до уровня более  $50 \times 10^9/\text{л}$  с целью назначения лечебных доз антикоагулянтов.
- У пациентов с количеством тромбоцитов от 25 до  $50 \times 10^9/\text{л}$  необходимо проводить более частый мониторинг анализа крови, а вопрос о назначении НМГ решать в индивидуальном порядке на основе баланса риск/польза.
- У пациентов с уровнем тромбоцитов менее  $25 \times 10^9/\text{л}$  следует избегать назначения полных доз антикоагулянтов.
- Пациентов с бессимптомными ВТЭО следует лечить так же, как и больных с симптомами ВТЭО.
- Онкологическим пациентам с рецидивом ВТЭО, получающим антагонисты витамина К или прямые пероральные антикоагулянты, при отсутствии противопоказаний следует назначить НМГ.
- Онкологическим пациентам с рецидивом ВТЭО, возникшим на терапии НМГ, следует увеличить дозу на 25%. Если получаемая больным доза НМГ была меньше рекомендованной, увеличить ее в соответствии с массой тела пациента.
- Имплантация кава-фильтра рекомендована только в случае абсолютных противопоказаний к проведению антикоагулянтной терапии (активное кровотечение). Предпочтительно использовать съёмные фильтры и планировать при первой возможности их удаление.

## **Часть VII. Кардиальные осложнения лучевой терапии**

ЛТ играет важнейшую роль в онкологии, улучшая непосредственные и отдаленные результаты лечения целого ряда опухолей. Совершенствование методик, внедрение 3D-конформной ЛТ позволили уменьшить негативное воздействие ионизирующего излучения на окружающие опухоль здоровые органы и ткани, однако полностью избежать их радиационно-индуцированных повреждений не удается. К числу наиболее значимых для прогноза относятся сердечно-сосудистые осложнения (ССО) ЛТ. Среди ранних кардиальных осложнений наиболее известен острый перикардит. Поздние поражения имеют большее клиническое и прогностическое значение и включают ИБС, патологию клапанов, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), блокады сердца и др. Эти осложнения развиваются, как правило, в очень отдаленные сроки после лечения, что делает их особенно актуальными на фоне увеличения продолжительности жизни онкологических пациентов, достигнутого благодаря совершенствованию диагностики и лечения злокачественных новообразований [29].

Радиационно-индуцированные заболевания сердца (РИЗС) могут наблюдаться после лечения рака молочной железы (РМЖ), легких, пищевода, опухолей средостения – злокачественных тимом, ходжкинских и неходжкинских лимфом. Проблема РИЗС наиболее клинически значима для больных лимфомой Ходжкина или ранними стадиями РМЖ. Эти подгруппы пациентов отличают от них значительная продолжительность жизни после лечения и относительно молодой возраст, поэтому у них наиболее высока вероятность дожития до клинически выраженных кардиальных осложнений, симптомы которых появляются обычно через 10–15 лет и более после ЛТ [30, 31]. В последние годы возрастает значимость кардиальных осложнений ЛТ и у пациентов с новообразованиями пищевода и легких, у которых все чаще удается достичь длительного контроля опухоли [32].

### **7.1. Распространенность радиационно-индуцированных поражений сердца**

Основной массив данных о радиационно-индуцированной кардиотоксичности получен в исследованиях пациентов с медиастинальными лимфомами и злокачественными новообра-

**Таблица 4. Относительный риск патологии сердца, связанной с ЛТ, у больных с лимфомой Ходжкина с поражением медиастинальных лимфоузлов**

Типы поражений	Относительный риск
Любая патология сердца	>6,3
Диагноз ИБС	4,2–6,7
Сердечная смерть	2,2–12,7

зованиями молочной железы. Определить частоту поражений сердца, связанных именно с ЛТ, весьма затруднительно по целому ряду причин. Большинство исследований в этой области являются одноцентровыми и часто ретроспективными. Группы пациентов сложно унифицировать по сердечно-сосудистым ФР и объему кардиологического обследования, сопутствующей кардиотоксичной химио- и таргетной терапии, качеству оконтуривания структур сердца и другим методическим особенностям ЛТ в разных клиниках. Выявление и учет РИЗС затрудняют также большой временной интервал между ЛТ и появлением кардиальных симптомов, отсутствие полной медицинской документации, сведений о состоянии сердца до ЛТ и т.д. Гиподиагностика РИЗС может быть также связана с тем, что ни пациенты, ни врачи терапевтических специальностей зачастую не связывают кардиальную патологию с проводившимся много лет назад лечением опухоли. Вместе с тем сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти среди неонкологических причин у пациентов, которым проводилась ЛТ на органы грудной клетки. По данным разных исследований, посвященных прежде всего лимфогранулематозу, с ЛТ ассоциированы от 9,3 до 28 смертей на 10 000 человеко-лет [33], а риск развития сердечной недостаточности возрастает в 4,9 раза [34].

Частота поражений сердца не является постоянной величиной, она изменяется вместе с изменением методов ЛТ. Так, большинство исследований, демонстрирующих относительно высокую частоту радиационно-индуцированной кардиальной патологии после лечения РМЖ, относятся к эре так называемой «старой» ЛТ, нередко сопряженной с высокими дозами за фракцию, облучением обеих цепочек парастернальных лимфатических узлов с прямого поля, использованием Собо или низкоэнергетического фотонного излучения и с подведением значительных доз к передним отделам сердца. С 1985 г., с начала так называемой «современной эры» ЛТ с использованием новейших технологий, конформных методик, отмечается снижение частоты ССО [35].

Одно из первых исследований по изучению влияния ЛТ на отдаленные результаты лечения РМЖ опубликовано J.Cuzick и соавт. в 1987 г. По данным метаанализа 8 рандомизированных исследований, включавших 7941 больную, у тех, у кого ЛТ входила в комплекс лечения, 10-летняя выживаемость была значительно ниже, чем у тех, кто ее не получал, причем среди причин смерти лидировали сердечно-сосудистые причины [36]. В дальнейшем в ряде исследований было выявлено достоверное увеличение кардиальной смертности в 1,25–1,59 раза после ЛТ у больных с левосторонней локализацией РМЖ в сравнении с правосторонней, и риск развития ССЗ был наиболее высоким после облучения внутренних маммарных лимфоузлов [37]. В 1995 г. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group вновь сообщила о повышенной неонкологической смертности пациенток, перенесших РМЖ, через 10 лет после ЛТ [38], а позднее по результатам 78 рандомизированных исследований, включавших 42 тыс. женщин, – о том, что возрастание неонкологической смертности через 15 лет после лечения от рака в основном обусловлено РИЗС [39].

В настоящее время убедительно показано, что значение имеет не сторона поражения, а техника проведения ЛТ. Так, по данным регистров NCI и SEER, у больных РМЖ, проходивших лечение в 1973–1979 гг., смертность от ИБС через 15 лет после

окончания ЛТ была достоверно выше при левосторонней локализации опухоли в сравнении с правосторонней (13,1% vs 10,2%,  $p=0,02$ ). У больных же, лечение которых проходило в 1985–1989 гг., в эру «новой» ЛТ, эти показатели оказались гораздо ниже и достоверно не различались в зависимости от стороны поражения и, соответственно, ЛТ (5,8% vs 5,2%  $p=0,98$ ) [40]. Это подтвердил и целый ряд последующих исследований [41–45]. В 2016 г. опубликованы результаты наблюдения за 66 687 больными РМЖ, получившими органосохраняющее лечение, включавшее ЛТ, в 1990–1999 гг. При левосторонней и правосторонней локализации опухоли достоверных различий 15-летней общей выживаемости (63% и 62,8%,  $p=0,26$ ) и кардиальной смертности (8% и 7,7%,  $p=0,435$ ) не выявлено [46].

Целый ряд исследований продемонстрировал повышение риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе фатальной, у лиц, получавших лечение по поводу лимфомы Ходжкина в основном в эпоху «старой» ЛТ (табл. 4). При классическом мантиевидном облучении у пациентов с поражением медиастинальных лимфоузлов к сердцу могла подводиться доза, достигавшая 40 Гр и более. Риск развития ССЗ при этом был в 2,2–7,2 раза выше, чем в популяции или в сравнении с больными, не получавшими ЛТ [47–52]. Современные методы радиотерапии предполагают меньшую дозу облучения сердца, чем при применявшемся ранее широкопольном облучении.

Значительно менее изучены поражения сердца после лечения по поводу рака пищевода или легкого, поскольку прогноз при этих опухолях значительно хуже и срок наблюдения меньше [32].

## 7.2. Факторы риска радиационно-индуцированных поражений сердца

На риск отдаленных ССО ЛТ влияет ряд факторов:

- Облучение передней поверхности или левой половины грудной клетки.
- Кумулятивная доза.
- Возраст.
- Высокая доза облучения за фракцию (>2 Гр в день).
- Облученный объем сердца (расположение опухоли близко к сердцу).
- Большой срок после ЛТ.
- Отсутствие экранирования сердца.
- Применение кардиотоксичной противоопухолевой терапии (антрациклины или трастузумаб).
- Применение гормональной терапии.
- ФР ССЗ: диабет, курение, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия.
- ССЗ в анамнезе.

Риск развития **острых** сердечных осложнений ЛТ также, вероятно, зависит от кумулятивной дозы и ее фракционирования [31, 53–57].

Облучение грудной клетки спереди в сочетании хотя бы с одним из перечисленных дополнительных ФР определяет заведомо высокий риск РИЗС. Вероятность значимого поражения сердца возрастает пропорционально суммарной дозе облучения. Начиная с 1960-х годов считалось, что повреждение структур сердца могут вызывать дозы более 30 Гр (при ЛТ с использованием мантиевидных полей у больных с лимфомой Ходжкина). В настоящее время показано, что радиационно-индуцированное поражение сердца может развиваться и при применении доз менее 20 Гр, особенно после проведения ЛТ в детском возрасте, а также при наличии традиционных ФР ИБС [58]. Характер побочных эффектов и степень риска при применении меньших доз пока мало изучены, и неизвестно, есть ли такой уровень, ниже которого ЛТ полностью безопасна для сердца [31, 49].

Значение имеет, несомненно, не столько общая суммарная доза на грудную клетку, сколько доза, полученная сердцем (объем сердца, получивший достаточно высокую дозу). На основании данных о 2168 больных РМЖ, получавших лечение в

Таблица 5. Значение обычных факторов сердечно-сосудистого риска для развития осложнений ЛТ по поводу лимфомы Ходжкина у взрослых

ФР	Влияние на риск		
	ИБС	поражения артерий шеи	поражения клапанов
АГ	+/-	+	-
Гиперхолестеринемия	++	-	-/+
Более старший возраст на момент ЛТ	+	-	-
Мужской пол	+	-	-
Диабет	+/-	+	-
Курение	+/-	+/-	-
Семейный анамнез	-	-	-

Дании и Швеции в 1958–2001 гг., показано, что доза, подведенная к сердцу, – наиболее важный предиктор его радиационно-индуцированных повреждений и что ее увеличение на 1 Гр повышает риск фатальных коронарных событий на 7,4% [55]. В исследовании L.Marks и соавт. при попадании в зону облучения менее 5% объема левого желудочка (ЛЖ) субклинические дефекты перфузии миокарда выявлялись менее чем у 20%, а при превышении этого значения – более чем у 50% пациентов [59]. Риск коронарных осложнений после ЛТ по поводу РМЖ определяет, вероятно, не столько средняя доза на сердце в целом, сколько доза, приходящаяся на переднюю межжелудочковую артерию [29, 50].

У пациентов с лимфомой Ходжкина наиболее частым кардиальным побочным эффектом ЛТ в прошлом был перикардит, и взаимосвязь между риском его развития и дозо-объемными характеристиками ЛТ показана в работах многих исследователей [50]. Важным для прогноза является показатель объема перикарда, к которому подведена доза не менее 30 Гр (V30). Показано, что при V30<46% (или значении средней дозы на перикард <26 Гр) риск выпотного перикардита составляет 13%, а при V30>46% (или >26 Гр на перикард) он возрастает до 73% [55]. Снижение суммарной очаговой дозы до 30 Гр и меньшая разовая доза, объемное планирование ЛТ и экранирование ниже бифуркации трахеи позволили снизить частоту перикардитов с 20 до 2,5%.

Частота поражения сердца возрастает пропорционально времени, прошедшему после ЛТ. При разных новообразованиях суммарная распространенность клинически значимого РИЗС через 5–10 лет после ЛТ составляет 10–30%, а частота бессимптомных поражений – 88% [29, 50]. Длительность латентного периода может составлять 15–20 лет и более. Через 30 лет после ЛТ по поводу лимфомы Ходжкина кумулятивная частота инфаркта миокарда (ИМ) достигает 10%, а через 40 лет заболеваемость различными ССЗ возрастает до 50% [60].

ЛТ потенцирует кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов, таких как антрациклины [51]. Так, наблюдение за больными РМЖ в период с 1980 по 2000 гг. показало, что вероятность сердечной патологии наиболее высока у пациенток с левосторонней локализацией опухоли при сочетании ЛТ и кардиотоксичной ХТ, что позволяет предполагать синергизм негативных влияний этих двух видов лечения [41]. Существенное значение при этом имеет кумулятивная доза антрациклинов [57].

Данные о влиянии возраста на риск ССЗ после воздействия ионизирующего излучения неоднозначны. Ряд исследований указывают на более высокий риск осложнений в более молодом возрасте. Так, у пациенток с РМЖ в возрасте моложе 35 лет относительный риск РИЗС составил 6,5 по сравнению со всей популяцией больных [41]. Эта же закономерность отмечена и у пациентов с лимфомой Ходжкина [30, 49]. Вместе с тем частота ИМ после ЛТ по поводу РМЖ у пациенток старше 60 лет выше, чем у более молодых [61].

Существенно повышают риск постлучевых кардиальных поражений, в первую очередь коронарных, традиционные ФР

атеросклероза: курение, диабет, АГ, ожирение и гиперхолестеринемия (табл. 5) [34, 58, 62, 63]. Более того, по данным ряда авторов, после поправки на анамнестические факторы кардиального риска влияние ЛТ на риск ССЗ, особенно ИМ, становится незначимым [63].

Ионизирующее излучение и традиционные ФР действуют синергически на риск ИБС. Так, у больных РМЖ курение повышает частоту фатальных ИМ в течение 10 лет после ЛТ в 3,04 раза [41]. У больных с левосторонней локализацией РМЖ и АГ коронарные осложнения развиваются в 11,4 раза чаще, чем при правосторонней локализации и без АГ [64].

### 7.3. Патогенез радиационно-индуцированного поражения сердца

Лучевая патология сердца может быть острой и хронической [65]. Представления об острых последствиях облучения сердца в основном базируются на экспериментальных данных, однако дозы и продолжительность облучения, изучавшиеся в опытах на животных, могут не соответствовать современной клинической практике [63]. Механизмы, приводящие от острого повреждения к прогрессирующему хроническому заболеванию, а также соотношения между краткосрочными неблагоприятными эффектами и развитием в дальнейшем клинически значимой патологии сердца изучены недостаточно [31]. Показано, что медиаторами острой реакции миокарда на ионизирующую радиацию являются фактор некроза опухоли и интерлейкины-1, 6 и 8 с последующей инфильтрацией нейтрофилами. Большинство значимых осложнений ЛТ – отдаленные. Они обусловлены развитием фиброза, также опосредованного медиаторами воспаления, ведущим из которых является трансформирующий фактор роста  $\beta$  [66]. При гистологическом исследовании в миокарде выявляются воспалительные клетки, фибробласты и коллаген.

Другой путь негативного воздействия ионизирующей радиации практически на все ткани сердца – через микро- и макрососудистое поражение [48, 67]. Облучение повреждает эндотелий, что сопровождается воспалительной реакцией [68]. Повреждение капилляров и снижение плотности капиллярной сети, в свою очередь, приводят к ишемии миокарда, способствующей развитию фиброза, прогрессирующей диастолической дисфункции, рестриктивной кардиомиопатии и ХСН. Таким образом, лучевой фиброз является, скорее, не прямым следствием радиации, а репаративным ответом сердца на повреждение микроциркуляторной системы [47]. Это общая патологическая особенность поздних лучевых осложнений в различных тканях [69].

Воздействие на крупные сосуды, в том числе коронарные, приводит к эндотелиальной дисфункции и в результате – к атеросклерозу и стенозированию [31, 70]. Патогенез коронарной болезни, индуцированной ЛТ, имеет общие пути с «обычным» атеросклерозом, обусловленным генетическими и экзогенными факторами [47]. Предполагается, что и ионизирующая радиация, и экзогенные факторы приводят к дестабилизации генома, что определяет их синергизм.

Таблица 6. Радиационно-индуцированные поражения сердца [53]	
Острые	Хронические
<b>Перикардит</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Острый экссудативный перикардит – редко, возникает на фоне ЛТ, обычно как реакция на некроз/воспаление опухоли, прилежащей к сердцу</li> <li>Отсроченный острый перикардит дебютирует в течение недель после ЛТ. Проявляется симптомами перикардита либо бессимптомным выпотом в перикарде. Тампонада сердца редко. Спонтанное излечение может занять до 2 лет</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсроченный хронический перикардит – спустя недели – годы после ЛТ. Фиброз перикарда, спайки, констрикция, хронический выпот в перикарде. Распространенность до 20% в первые 2 года после ЛТ</li> <li>Констриктивный перикардит – у 4–20% пациентов. Развитие констрикции, вероятно, зависит от дозы облучения и выпотного перикардита в отсроченной острой фазе</li> </ul>
<b>Кардиомиопатия</b>	
Острый миокардит, связанный с радиационно-индуцированным воспалением, сопровождающийся преходящими нарушениями реполяризации и нетяжелой дисфункцией миокарда	<ul style="list-style-type: none"> <li>Диффузный фиброз миокарда (часто после доз &gt;30 Гр) с систолической и диастолической дисфункцией</li> <li>Рестриктивная кардиомиопатия – стадия выраженного фиброза миокарда с тяжелой диастолической дисфункцией и симптомами сердечной недостаточности</li> <li>Нарушения проводимости</li> <li>Автономная дисфункция</li> </ul>
<b>Поражение клапанов</b>	
Значимые острые поражения неизвестны	<ul style="list-style-type: none"> <li>Утолщение, фиброз, укорочение и кальцинация створок и околоклапанных структур чаще аортального и митрального клапанов (в связи с более высоким давлением в левых полостях сердца)</li> <li>Регургитация развивается чаще, чем стеноз</li> <li>Среди стенозов наиболее распространены аортальные</li> <li>Распространенность симптомного поражения клапанов: 1% через 10 лет, 5% – через 15 лет, 6% – через 20 лет после ЛТ</li> <li>Распространенность резко возрастает через 20 лет после ЛТ и достигает: для аортальной регургитации легкой степени – 45%, умеренной и тяжелой степени – 15%, аортального стеноза – 16%, легкой митральной регургитации – 48%, легкой регургитации на клапане легочной артерии – 12%</li> </ul>
<b>ИБС</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Значимые острые поражения неизвестны</li> <li>Дефекты перфузии миокарда могут определяться у 47% пациентов через 6 мес после ЛТ и сопровождаться локальными нарушениями кинетики ЛЖ и болями в груди. Отдаленный прогноз и клиническая значимость этих изменений неизвестны</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Быстрое развитие ИБС в молодом возрасте</li> <li>Традиционные ФР атеросклероза потенцируют риск ИБС</li> <li>Латентное течение в течение 10 лет после ЛТ (у пациентов моложе 50 лет ИБС возникает в первые 10 лет, в более старшем возрасте латентный период дольше)</li> <li>При лимфоме Ходжкина чаще поражение устьев и проксимальных сегментов коронарных артерий</li> <li>При раке левой молочной железы чаще поражение средних и дистальных сегментов передней межжелудочковой артерии</li> <li>Присоединение ИБС удваивает риск смерти, относительный риск смерти от ИМ 2,2–8,8</li> </ul>
<b>Поражение сонных артерий</b>	
Значимые острые поражения неизвестны	<ul style="list-style-type: none"> <li>Более протяженные поражения, чем при обычном атеросклерозе</li> <li>Атипичные локализации</li> <li>Распространенность при лимфоме Ходжкина (включая стенозы подключичных артерий) ≈7,4%</li> </ul>
<b>Прочие сосудистые поражения</b>	
Значимые острые поражения неизвестны	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кальцификация восходящей аорты и ее дуги («фарфоровая аорта»)</li> <li>Поражения любых артерий, попавших в поле ЛТ</li> </ul>

**7.4. Специфические поражения сердца: характеристика, диагностика и лечение**

Ионизирующая радиация может вызывать поражение практически всех структур сердца, чаще в отдаленные сроки после ЛТ (табл. 6).

**7.4.1. Поражения миокарда**

В патогенезе лучевой кардиомиопатии основное место отдается микроваскулярному поражению, которое приводит к ишемии и фиброзу замещению кардиомиоцитов. Эту гипотезу подтверждает ряд исследований, выявивших с помощью изотопных методов дефекты миокардиальной перфузии после облучения средостения или левой молочной железы [71]. В ранние сроки после ЛТ, преимущественно высокодозной, могут выявляться изменения электрокардиограммы, в части случаев исчезающие при последующем наблюдении. По данным пилотных исследований последних лет, у ряда пациентов непосредственно после высокодозной ЛТ возрастает содержание сердечных тропонинов в крови [72], speckle-tracking эхокардиография (ЭхоКГ) может выявлять регионарные нарушения сократимости миокарда ЛЖ [73]. В настоящее

время неизвестно, как эти ранние признаки повреждения миокарда соотносятся с развитием клинически значимой кардиомиопатии в отдаленные сроки после ЛТ; необходимо длительное наблюдение.

Морфологически при постлучевой патологии сердца часто выявляется выраженный очаговый и диффузный интерстициальный фиброз миокарда, объем и распространенность которого могут широко варьировать [33]. Фиброз миокарда, в свою очередь, лежит в основе прогрессирующей диастолической дисфункции. Основное ее клиническое проявление – снижение физической работоспособности. Инструментальные методы демонстрируют отсутствие адекватного возрастания сердечного выброса при нагрузке, признаки диастолической дисфункции при ЭхоКГ. При обследовании 1820 человек, перенесших лечение от рака в детстве (средний возраст – 31 год, время от постановки онкологического диагноза в среднем – 23 года), у 22% пациентов, которые получали только ЛТ без ХТ, обнаружена диастолическая дисфункция ЛЖ и у 27,4% – существенное снижение толерантности к физическим нагрузкам [74].

Клиническая картина рестриктивной кардиомиопатии развивается нечасто, как правило, в очень отдаленные сроки (>20 лет) после высокодозной ЛТ на средостение. В развернутой стадии она проявляется ХСН с выраженным застоем в большом круге кровообращения и симптомами малого сердечного выброса.

**Диагностика и лечение.** Рестриктивную кардиомиопатию отличают повышенная жесткость миокарда, небольшие размеры и высокое давление наполнения ЛЖ. В отличие от других рестриктивных кардиомиопатий (например, амилоидоза), при лучевой кардиомиопатии может отсутствовать расширение левого предсердия, нехарактерна также гипертрофия миокарда. При доплер-ЭхоКГ и тканевой доплер-ЭхоКГ выявляются признаки диастолической дисфункции рестриктивного типа [75]. Помимо рестрикции аналогичные изменения могут быть обусловлены сопутствующей констрикцией перикарда, поэтому их интерпретация может вызывать существенные затруднения [53].

Существенная систолическая дисфункция миокарда, как правило, выявляется у пациентов, которые помимо ЛТ получали антрациклины. Значительное снижение фракции выброса ЛЖ для тех, кто не получал кардиотоксичную ХТ, нехарактерно. Нехарактерно и расширение полостей сердца, наоборот, есть тенденция к уменьшению объема и массы миокарда ЛЖ [76]. Умеренное снижение фракции выброса вследствие лучевого фиброза миокарда возможно при тяжелой, далеко зашедшей рестриктивной кардиомиопатии. Кроме фиброза миокарда существенный вклад в развитие ХСН обычно вносит сопутствующее поражение клапанов, коронарных артерий и перикарда [10].

Лечение лучевой рестриктивной кардиомиопатии симптоматическое и включает в первую очередь диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. При рецидивирующей фибрилляции предсердий предпочтительна стратегия контроля ритма. Патогенетическая терапия не разработана. Стандартная терапия ХСН (блокаторы ренин-ангиотензиновой системы,  $\beta$ -адренблокаторы) может быть полезна при значимой сопутствующей антрациклининдуцированной систолической дисфункции. При ее отсутствии польза от применения нейрогормональных модуляторов сомнительна. Более того, малый сердечный выброс и артериальная гипотония определяют плохую переносимость блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений (тахикардия является единственным механизмом поддержания сердечного выброса). Прогноз после трансплантации сердца при лучевой кардиомиопатии такой же, как при амилоидозе, и хуже, чем при некоторых других видах рестриктивной кардиомиопатии: 4-летняя выживаемость составляет 50% [77].

#### 7.4.2. Поражение коронарных артерий

Облучение выше диафрагмы, а по данным некоторых исследований – и ниже диафрагмы, ассоциировано с повышенной заболеваемостью ИБС, обусловленной выраженным атеросклеротическим и неатеросклеротическим поражением коронарных артерий, которое может осложняться спазмом, разрывом бляшки и тромбозом [62, 78–82]. Распространенность ИБС и срок до появления ее симптомов после ЛТ дозозависимы. Исторически считалось, что поражение сосудов вызывают дозы более 30 Гр [83, 84]. Более новые данные говорят о том, что и значительно меньшие дозы небезопасны, а также свидетельствуют о первоочередной значимости дозы, полученной непосредственно сердцем или даже конкретной коронарной артерией.

В эпоху «старой» ЛТ не только острые, но и хронические формы ИБС после лечения по поводу РМЖ чаще выявляли при левосторонней локализации опухоли, чем при правосторонней [85]. При облучении области левой молочной железы риску наиболее подвержены средние и дистальные отделы передней межжелудочковой артерии. При лечении пациентов с

лимфомой Ходжкина могут поражаться ствол левой коронарной артерии, огибающая и правая коронарная артерии, причем достаточно характерны поражения устьев, что повышает их опасность [55, 86].

У больных, перенесших лимфомы, в типичных случаях коронарная болезнь манифестирует через 10–20 лет после ЛТ, но возможен и более ранний дебют (через 5–6 лет и менее), причем риск заболевания выше у более молодых пациентов [87, 88]. После ЛТ по поводу лимфомы Ходжкина риск ИБС в 4–7 раз выше, чем в популяции, ИМ – в 2–7 раз. Кумулятивная частота ИМ через 30 лет после ЛТ достигает 10%, а сердечно-сосудистая заболеваемость в целом через 40 лет – 50% [34, 58, 60, 89].

Дебют ИБС может быть внезапным, в виде острого коронарного синдрома или внезапной сердечной смерти. При этом морфологически могут выявляться диффузная гиперплазия интимы всех коронарных артерий или значимый стеноз ствола левой коронарной артерии [80, 81, 90]. Значительно чаще заболевание развивается постепенно и длительно остается бессимптомным [90, 91]. Клинические проявления ИБС зачастую атипичны и распространенность безболевого ишемии может быть выше, чем у пациентов с «обычной» ИБС, что связывают с нейротоксичностью ЛТ и ХТ и, в частности, с поражением рецепторов сердца [92, 93]. Это определяет необходимость регулярного скрининга на ИБС начиная с 10 лет после ЛТ и затем пожизненно.

Риск ИБС и связанных с ней неблагоприятных исходов после торакального облучения зависит от ряда факторов, включая сопутствующую терапию антрациклинами, молодой возраст, высокую дозу за фракцию, недостаточное экранирование сердца и наличие ИБС до ЛТ [53]. Существенно увеличивают вероятность развития коронарной болезни традиционные ФР атеросклероза [88] (см. табл. 5). Внедрение современных методов ЛТ с применением меньших доз, тангенциальных полей облучения, экранирования сердца, вероятно, будет способствовать снижению риска развития этого осложнения.

Риск ИБС возрастает не только после облучения грудной клетки. Более чем вдвое повышена заболеваемость ИБС через 10 лет после лечения рака яичка [94]. Эта опухоль характерна для мужчин в возрасте 20–30 лет, а лечение обычно состоит в многокомпонентной ХТ, включающей цисплатин, в сочетании с ЛТ или без нее. При 20-летнем наблюдении у пациентов после ХТ и/или ЛТ существенно чаще выявляются факторы сердечно-сосудистого риска по сравнению с теми, кого лечили только хирургически, а абсолютный риск ишемических событий составляет 8%.

**Диагностика и лечение.** Диагностические алгоритмы для выявления ИБС у пациентов, перенесших онкологическое заболевание и ЛТ, такие же, как для всех других пациентов. С учетом высокой распространенности атипичных, в том числе безболевого форм ИБС функциональные нагрузочные пробы приобретают особое значение.

Подходы к лечению также общеприняты. При коронароангиографии необходимо оценивать состояние маммарной артерии, которая также может быть поражена вследствие ЛТ (это будет иметь значение при планировании хирургической реваскуляризации миокарда).

#### 7.4.3. Поражения клапанов сердца

Поражение клапанов – достаточно частое позднее осложнение ЛТ, оно выявляется примерно у 6–15% пациентов, подвергнутых облучению средостения [58, 95]. Характерны фиброз и кальцификация корня аорты, створок аортального клапана, фиброзного кольца, базальных и средних отделов створок митрального клапана. Поражения краев створок и комиссур нетипичны, что позволяет отличать постлучевые пороки митрального клапана от ревматических [58, 83, 96]. Чаще встречается регургитация, однако возможны и стенозы, причем наиболее часто необходимость кардиохирургического

вмешательства возникает в связи с аортальным стенозом. Бессимптомные поражения при ЭхоКГ выявляются в среднем через 11,5 года после ЛТ, а симптомы появляются примерно еще на 5 лет позже [97]. В среднем срок от начала ЛТ до диагноза клинически значимого клапанного порока сердца составляет 22 года [98]. Через 20 лет после медиастинального облучения лишь меньшая часть пациентов имеют полностью нормально функционирующий аортальный клапан.

Патогенез радиационно-индуцированного поражения клапанов недостаточно изучен. Предполагается, что облучение инициирует процесс дегенерации, длящийся годами. Лучевое повреждение клеток в сочетании с травматизацией, обусловленной давлением крови, со временем приводит к утолщению, фиброзу и кальцификации клапана [99, 100]. Воспаление и фиброз приводят также к деформации подклапанных структур [101].

У больных, перенесших лимфому Ходжкина, развитие клинически значимого порока сердца может быть первым сердечно-сосудистым событием после облучения, особенно если суммарная очаговая доза на средостение превышала 30 Гр. Можно ожидать, что при использовании современных методик ЛТ и доз в пределах 20–30 Гр риск развития клапанного порока в течение 30 лет будет возрастать лишь на 1,4% по сравнению с теми, кого не подвергали ЛТ [102].

**Диагностика и лечение.** ЭхоКГ – основной метод диагностики клапанных поражений. В ряде случаев, особенно для оценки состояния комиссур митрального клапана, целесообразно применение 3D-ЭхоКГ. Всем пациентам, у которых планируется ЛТ с предполагаемым облучением области сердца, рекомендуется выполнение ЭхоКГ в исходном состоянии, до начала ЛТ, и последующие повторные исследования после ее окончания для мониторинга состояния клапанов сердца [33, 53, 96, 103]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и КТ сердца могут применяться для уточнения тяжести клапанного поражения, причем КТ в основном полезна для выявления массивной кальцификации корня аорты, которая повышает операционный риск и может препятствовать выполнению стандартного кардиохирургического вмешательства. Другие факторы, осложняющие хирургическое лечение у этого контингента пациентов, – медиастинальный и легочный фиброз, замедленные процессы заживления, сопутствующая патология коронарных артерий, миокарда и перикарда. Транскатетерная имплантация клапана (аортального) может быть приемлемой альтернативой открытой операции [104].

#### 7.4.4. Брадиаритмии

В разные сроки после ЛТ опухолей средостения могут возникать дисфункция синусового узла и блокады сердца, часто необратимые. Это требует индивидуального подхода к лечению с выявлением и по возможности коррекцией факторов, способствующих брадикардии. Нередко пациенты нуждаются в электрокардиостимуляции, временной и/или постоянной. Пациентам с постлучевой рестриктивной кардиомиопатией может потребоваться имплантация электрокардиостимулятора и при отсутствии стандартных показаний к кардиостимуляции для поддержания тахикардии, достаточной для компенсации малого сердечного выброса.

#### 7.4.5. Инсульт и периферический атеросклероз

После ЛТ с вовлечением средостения, шеи или головы риск развития инсульта возрастает как минимум вдвое [105]. Облучение мелких церебральных сосудов сопровождается повреждением эндотелия и повышением риска тромбоза [106]. В сонных артериях несколько патогенетических механизмов приводят к повышению жесткости и утолщению комплекса интима-медиа, а в дальнейшем, через 10 и более лет после радиотерапии – к гемодинамически значимому сужению. Это окклюзия *vasa vasorum* с некрозом и фиброзом медиа, фиброз адвентиции и ускорение развития атеросклероза [107, 108]. Аналогичные процессы после облучения развиваются в аорте и других периферических артериях – подключичных, бед-

ренных и подвздошных, что может сопровождаться симптомами ишемии конечности [109].

**Диагностика и лечение.** До начала ЛТ необходимо обследование, направленное на выявление периферического атеросклероза и его ФР с учетом анамнеза, данных объективного обследования, лодыжечно-плечевого индекса.

При наличии ишемии конечности I–II стадии по Фонтейну (бессимптомная или проявляющаяся только перемежающейся хромотой) необходимы коррекция ФР и динамическое наблюдение с периодическим контролем клинических, метаболических и гемодинамических параметров [110]. У пациентов с симптомным атеросклерозом целесообразно назначение антиагрегантов.

Если до онкологического лечения или во время него выявляется тяжелый периферический атеросклероз, необходимо рассмотреть индивидуальные показания к реваскуляризации и ее предпочтительные методы на консилиуме специалистов, включая онкологов, гематологов, сосудистых хирургов, специалистов по чрескожным вмешательствам и кардиологов [111].

Больным, подвергнутым ЛТ по поводу лимфом, опухолей головы или шеи, для скрининга на атеросклероз рекомендуется ультразвуковое исследование магистральных артерий головы, особенно по прошествии 5 лет после облучения и в последующие годы. Если выявляются патологические изменения, дуплексное сканирование следует повторять в дальнейшем как минимум каждые 5 лет (или чаще). Другие артериальные поражения после облучения обычно обнаруживаются при физикальном обследовании или при наличии характерных симптомов.

Пациентам с периферическим атеросклерозом рекомендуется интенсивная коррекция ФР, чтобы замедлить его прогрессирование. Возможно назначение антитромбоцитарных препаратов. Значимый артериальный стеноз (например, каротидный или подключичный) может потребовать эндоваскулярного или хирургического лечения [111, 112]. Методы хирургической и рентгенэндоваскулярной коррекции сосудистых поражений не отличаются от тех, которые применяются при «обычном» атеросклерозе.

#### 7.4.6. Перикардит

Острый перикардит во время ЛТ стал частым осложнением. Распространенность его составляет 2–5%. Чаще он осложняет лечение опухолей средостения с поражением перикарда. Случаи отсроченного острого перикардита с типичной болью в груди, повышением температуры тела, смещением *ST-T* и значительным выпотом, вплоть до тампонады сердца, описаны через 2–145 мес после торакального облучения. Большинство случаев лучевого перикардита разрешаются самопроизвольно, однако по результатам некоторых исследований частота развития хронического и/или констриктивного перикардита после высокодозной радиотерапии (в основном – «старой») достигала 20% [29, 113].

Отсроченный хронический перикардит выявляется спустя месяцы – годы после ЛТ. Возможны массивный фиброз и утолщение перикарда, спайки, констрикция, хронический выпот в перикарде (часто бессимптомный). Нередко сочетание констрикции и экссудата, при этом развитие тампонады сердца возможно даже при небольшом объеме выпота в связи с выраженной ригидностью перикарда [53, 114, 115].

**Диагностика и лечение.** Диагностика лучевых поражений перикарда проводится на основании общих рекомендаций по диагностике перикардита, и основным методом диагностики является трансторакальная ЭхоКГ. Могут также применяться КТ и МРТ сердца, особенно для выявления кальцификации и утолщения перикарда [113]. Следует проводить дифференциальный диагноз с опухолевым перикардитом (рецидив, метастазы, новая опухоль), а также исключать другую возможную этиологию, в том числе туберкулез, вирусные и бактериальные инфекции и пр. [116]. К редким причинам выпота в перикарде после ЛТ относится хилоперикард (возможно, в сочетании с хилотораксом). По внешнему виду выпота судить о его хилезной природе не сле-



дует, необходимо исследование на нейтральный жир с окраской суданом III или на содержание холестерина и триглицеридов.

Лечение выпотного перикардита состоит преимущественно в назначении нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина (аналогично лечению аутоиммунных и вирусных перикардитов). Пункция перикарда показана при тампонаде сердца, а также может применяться с диагностической целью. При массивном хроническом выпоте с нарушением гемодинамики и неэффективности медикаментозного лечения применяется фенестрация перикарда или частичная перикардэктомия [113].

При развитии констрикции лечение симптоматическое, при выраженном нарушении гемодинамики – хирургическое (перикардэктомия). При решении вопроса о перикардэктомии у пациентов с симптомами правожелудочковой сердечной недостаточности существенные затруднения может вызывать дифференциальный диагноз между констрикцией перикарда и рестриктивной кардиомиопатией. Отсутствие утолщения и кальцификации перикарда не исключает констрикции, так же как их наличие не исключает сопутствующего фиброза миокарда. В большинстве случаев следует рассматривать комплекс признаков, включая данные ЭхоКГ, доплеровской визуализации, КТ и МРТ, а при неясности диагноза – и катетеризации сердца [113, 117].

Выживаемость после перикардэктомии при лучевом констриктивном перикардите может быть ниже, чем при другой этиологии констрикции, поскольку, как правило, имеется сопутствующее поражение миокарда [118].

#### 7.4.7. Дисфункция автономной нервной системы сердца

Ионизирующая радиация нарушает иннервацию сердца, приводя к симпато-вагальному дисбалансу, для которого характерны синусовая тахикардия с неадекватным возрастанием частоты сердечных сокращений при нагрузках, снижение вариабельности ритма сердца, а также снижение болевой чувствительности. Последнее может сопровождаться повышением болевого порога и высокой вероятностью немой ишемии миокарда при поражении коронарных артерий [119]. Подходы к коррекции не отличаются от тех, что применяются у пациентов без онкологических заболеваний и ЛТ в анамнезе.

#### 7.5. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений лучевой терапии

Основным способом минимизации негативных кардиальных эффектов ЛТ является снижение дозы и объема сердца, подвергнутого облучению [49]. Объем сердца, получающий высокую дозу лучевого воздействия, должен быть ограничен до минимально возможного, но без ущерба для лечебных объемов [29]. В настоящее время принято считать, что если объем сердца, получивший 25 Гр и более, – менее 10% ( $V_{25} < 10\%$ ) при классическом фракционировании, то 15-летний риск смерти от ССЗ составит менее 1% [120]. Средняя доза на сердце также должна быть ограничена до минимально возможного значения, но без ущерба для эффективности лечения.

Разработка и внедрение в практику, в частности при РМЖ, 3D-конформной ЛТ и ее усовершенствованных вариантов, таких как ЛТ с контролем по изображению (IGRT), с модуляцией интенсивности (IMRT), с контролем по дыханию (Respiratory gating), позволяют уменьшить лучевую нагрузку на критические органы (сердце и легкие) и, следовательно, снизить частоту и выраженность их повреждения или вообще избежать его [121, 122]. В эру широкого использования 3D-конформной ЛТ средние дозы на сердце варьируют от 1 до 7 Гр. Применение IMRT позволяет снизить дозу на сердце, коронарные артерии и ЛЖ по сравнению с традиционными методами ЛТ [123–125]. При ЛТ, синхронизированной с дыханием, лечение проводится на вдохе, что позволяет отдалить мишень – оставшуюся часть молочной железы – от сердца, тем самым снизив кардиальную дозовую нагрузку [126–128]. При лечении больных ранними стадиями РМЖ было показано

снижение средней дозы на сердце с 4,4 Гр на свободном дыхании до 2,1 Гр при лечении на вдохе, что сопровождалось снижением рассчитанного риска радиоиндуцированных осложнений со стороны сердца и легких с 1,1% до 0,4% [129]. О.П.Трофимов и соавт. на основании анализа гистограмм доза–объем у больных, получавших ЛТ после органосохраняющих операций по поводу рака левой молочной железы, продемонстрировали снижение дозовой нагрузки на сердце на 65% при ЛТ в оптимальной фазе дыхания в сравнении с показателями при свободном дыхании [130].

При лечении больных ранними стадиями РМЖ применяется также методика ускоренного частичного облучения молочной железы, которая подразумевает лучевое воздействие на меньший объем молочной железы, что, в свою очередь, позволяет снизить кардиальную дозовую нагрузку.

Несмотря на эти меры, полностью избежать облучения сердца в тех случаях, когда оно расположено близко к целевому объему, в частности при РМЖ и у пациентов с лимфомой Ходжкина, не удается.

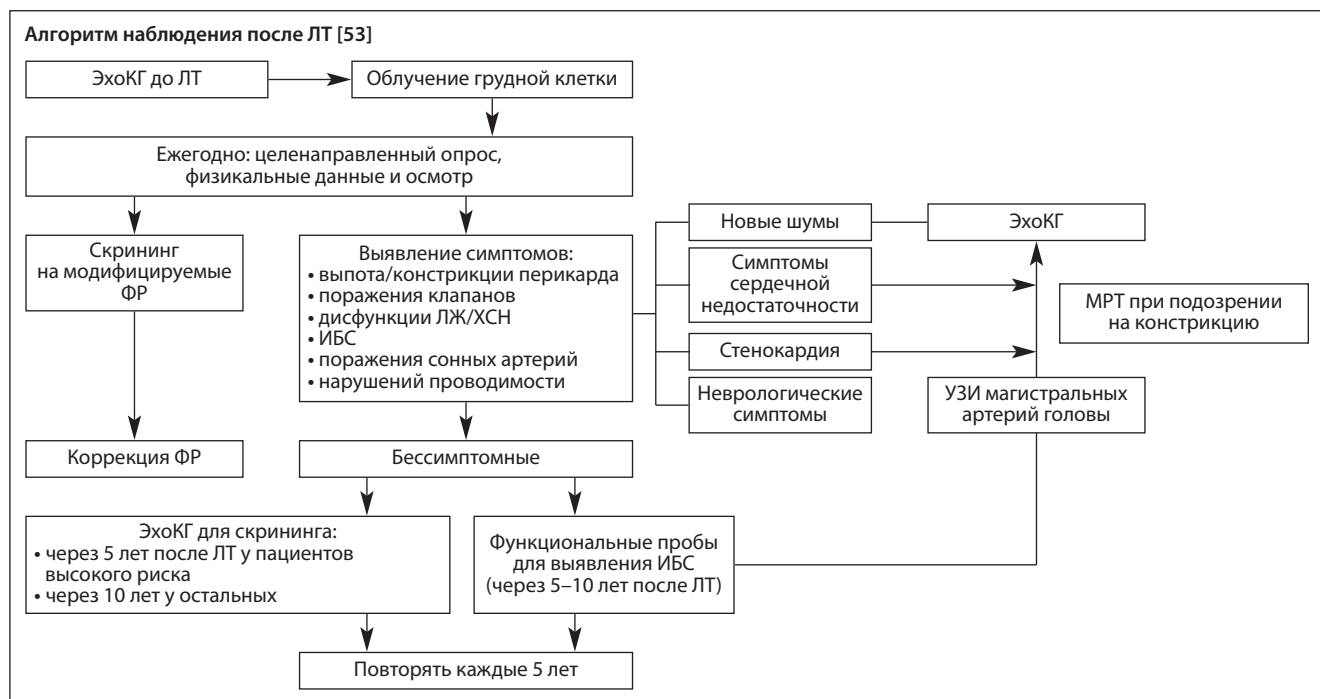
#### 7.6. Наблюдение после проведения лучевой терапии

Распространенность ИБС и инсульта повышена спустя много лет после ЛТ по поводу лимфом, РМЖ, опухолей головы и шеи. Поражения сосудов имеют типичные черты атеросклероза, включая накопление липидов, воспаление и тромбоз. В связи с этим пациентам после ЛТ показана интенсивная коррекция ФР атеросклероза: здоровое питание, прекращение курения, регулярные физические нагрузки, контроль массы тела. Применение статинов может быть целесообразно [131].

Всем пациентам, перенесшим ЛТ с облучением сердца, крупных сосудов, головы и шеи, показано пожизненное наблюдение [10, 53] (см. рисунок). Оно должно, в частности, предусматривать периодическое обследование, направленное на диагностику поражения коронарных и других артерий и ишемии миокарда, в том числе при отсутствии каких бы то ни было симптомов. Обследование следует проводить через 5 лет после облучения и затем повторять не реже, чем раз в 5 лет [132, 133]. У пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий, перенесших медиастинальное облучение, высока частота немой ишемии миокарда, поэтому особенно важен периодический скрининг на ИБС даже в отсутствие симптомов [134].

После ЛТ образований шейной, над- и подключичной областей в программу обследования для оценки риска инсульта рекомендуется включать ультразвуковое сканирование сонных артерий для исключения субклинического атеросклероза. Следует учитывать, что у пациентов, получавших не только ЛТ, но и ХТ, возможно поражение сосудов и в областях, отдаленных от зоны непосредственного облучения [135].

Лучевое поражение клапанов сердца развивается в очень отдаленные сроки после ЛТ. К моменту постановки диагноза клапанного порока пациенты уже, как правило, не наблюдаются у онколога, и перенесенное онкологическое заболевание, как и проведенное лечение, включая ЛТ, зачастую вообще не упоминаются в текущей медицинской документации [136]. Европейская ассоциация визуализации сердца и Американское общество эхокардиографии рекомендуют ежегодное обследование, включающее ЭхоКГ, пациентам с кардиальными симптомами [53]. При отсутствии симптомов Европейская ассоциация визуализации сердца и Американское общество эхокардиографии рекомендуют скрининг для выявления поражения клапанов, включающий трансторакальную ЭхоКГ, в первый раз – через 10 лет после ЛТ, с последующими повторными исследованиями через каждые 5 лет. Для получения дополнительной информации может потребоваться чреспищеводная ЭхоКГ, особенно при наличии существенной кальцификации и фиброза, ограничивающих диагностические возможности трансторакальной ЭхоКГ. Для оценки морфологии митрального клапана возможно применение 3D-ЭхоКГ [53]. При неоптимальной визуализации или противоречивых результатах ЭхоКГ целесообразно МРТ сердца [137].



**Литература/References**

- Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *Hemat Onc Clin N Am* 1996; 10: 499-530.
- Hillen HF. Thrombosis in cancer patients. *ESMO Ann Oncol* 2000; 11 (Suppl. 3): 273-6.
- Levine MN, Lee AY, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *American Society of Clinical Oncology*, 41 Annual Meeting, 2005, May 13-17; p. 748-77.
- Bromberg ME, Cappello M. Cancer and blood coagulation: molecular aspects. *Cancer* 1999; 3: 132-8.
- Falanga A, Tickle FR. Pathophysiology of the thrombotic state in the cancer patient. *Semin Thromb Haemostas* 1999; 25: 173-82.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 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). *Eur Heart J* 2014; 35: 2541-619.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267-315.
- Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-619.
- Moore RA, Adel N, Riedel E et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3466-473.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016; 37: 2768-801.
- Haugnes HS, Wethal T, Aass N et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4649-57.
- Huddart RA, Norman A, Shahidi M et al. Cardiovascular disease as long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1513-23.
- Cameron D, Brown J, Dent R et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 933-42.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2016; 134: 123-55.
- Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *Clin Oncol* 2009; 27: 4839-47.
- Андряшкин В.В., Кириенко А.И., Явелов И.С. и др. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. 2014; с. 10-1. / Андряшкин В.В., Кириенко А.И., Явелов И.С. и др. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. 2014; с. 10-1. [in Russian]
- Khorana AA, Carrier M, Garcia DA et al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Tromb Thrombolysis* 2016; 41: 81-91.
- Kucher N, Koo S, Quiroz R et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 969-77.
- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer; American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31 (17): 2189-204.
- Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вицения М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 6-20. / Chazova I.Ye., Tyulyandin S.A., Vicenia M.V. et al. Clinical Manual for Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part I. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 6-20. [in Russian]
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E. Development and Validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111 (10): 4902-7.
- Khorana AA. Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients. *Natl Compr Canc Netw* 2011; 9: 789-97.
- Watson HG et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol* 2015; 170: 640-8.
- Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemostasis* 2015; 114: 150-7.
- Prins MH, Lensing AW, Brighton TA et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2014; 1 (1): e37-46.
- Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015; 147 (2): 475-83.
- Gerotziakas GT, Mahe I, Elalamy I. New orally active anticoagulant agents for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Haemostasis* 2014; 10: 423-36.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest Guidelines and Expert Panel Report*. *Chest* 2016; 149 (2): 315-52.
- Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V et al. Radiation Dose-Volume Effects in the Heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3; Suppl.): 77-85.
- Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3431-9.
- Darby SC, Cutter DJ, Boerma M et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 656-65.
- Wei X, Liu HH, Tucker SL et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 707-14.
- Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2319-28.
- Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 109: 1878-86.
- Taylor CW et al. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950's-1990's. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1484-95.
- Cuzick J, Stewart H, Peto R et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 15-29.
- Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA et al. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2625-31.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333 (22): 1444-55.
- Clarke M, Collins R, Darby S et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
- Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (6): 419-24.
- Hooning M, Botma A, Aleman B et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 365-75.
- Borger JN, Hooning MJ, Boersma LJ et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast patients: The role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (4): 1131-8.
- Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6: 557-65.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer de-

- ath: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378 (9804): 1707–16.
45. Patt DA, Goodwin JS, Kuo YE et al. Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7475–82.
  46. Wright GP, Drinane JJ. Left-Sided Breast Irradiation does not Result in Increased Long-Term Cardiac-Related Mortality Among Women Treated with Breast-Conserving Surgery. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1117–22.
  47. Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 10–8.
  48. Wu W, Masri A, Popovic ZB et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation* 2013; 127: 1476–84.
  49. Hancock S, Tucker M, Hoppe R. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270: 1949–55.
  50. Carver JR, Shapiro CL, Ng A et al. ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3991–4008.
  51. Meyer R, Gospodarowicz M, Connors J et al. NCIC Clinical Trials Group, Eastern Cooperative Oncology Group. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 399–408.
  52. Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 169–79.
  53. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP et al. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 721–40.
  54. Ridker PM, Buring JE, Rifai N et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds score. *J Am Med Assoc* 2007; 297 (6): 611–9.
  55. Darby SC, Ewertz M, McGalle P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 987–98.
  56. Marhin W, Wai E, Tyldesley S. Impact of fraction size on cardiac mortality in women treated with tangential radiotherapy for localized breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 483–89.
  57. Shapiro C, Hardenbergh P, Gelman R et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3493–501.
  58. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenthal NP. Valvular Dysfunction and Carotid, Subclavian, and Coronary Artery Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma Treated With Radiation Therapy. *JAMA* 2003; 290 (21): 2831–37.
  59. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG et al. The incidence functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (1): 214–23.
  60. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1007–17.
  61. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA. Mortality from myocardial infarction following postmastectomy radiotherapy for breast cancer: A population-based study in Ontario, Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 (2): 755–61.
  62. King V, Constine L, Clark D et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 881–9.
  63. Heidenreich P, Kapoor J. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart* 2009; 95: 252–8.
  64. Harris EE, Correa C, Hwang WT. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24 (25): 4100–6.
  65. Baker JE, Moulder JE, Hopewell JW. Radiation as a risk factor for cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 1945–56.
  66. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol* 2015; 5: 39.
  67. Boerma M, Hauer-Jensen M. Preclinical research into basic mechanisms of radiation-induced heart disease. *Cardiol Res Pract* 2011. DOI: 10.4061/2011/858262
  68. Stewart F, Hoving S, Russell N. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res* 2010; 174: 865–9.
  69. Yusuf S, Sami S, Daher I. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract* 2011; Article ID 317659.
  70. Stewart F, Heeneman S, Te Poele J et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE2/2 mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am J Pathol* 2006; 168: 649–58.
  71. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1023–8.
  72. Gomez DR, Yusuf SW, Munsell M et al. A Prospective Exploratory Analysis of Cardiac Biomarkers and Electrocardiogram Abnormalities in Patients Receiving Thoracic Radiation Therapy with High-Dose Heart Exposure. *J Thorac Oncol* 2014; 9 (10): 1554–60.
  73. Erven K, Florian A, Slagmolen P, Sweldens C et al. Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85 (5): 1172–8.
  74. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2511–22.
  75. Nagueh S, Appleton C, Gillebert T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 165–93.
  76. Constine L, Schwartz R, Savage D et al. Cardiac function, perfusion, and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 897–906.
  77. DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31 (12): 1269–75.
  78. McGale P, Darby SC, Hall P et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiation Oncol* 2011; 100: 167–75.
  79. Virmani R, Farb A, Carter AJ, Jones RM. Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals. *Semin Interv Cardiol* 1998; 3: 163–72.
  80. Brosius FC 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981; 70: 519–530.
  81. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol* 1996; 27: 766–73.
  82. McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA et al. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1020–4.
  83. Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 226–30.
  84. Brouwer CA, Postma A, Hooimeijer HL et al. Endothelial damage in long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3906–13.
  85. Correa CR, Litt HI, Hwang WT et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3031–7.
  86. Storey MR, Munden R, Strom EA et al. Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation. *Cancer J* 2001; 7: 492–7.
  87. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 235–43.
  88. De Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD et al. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol* 2010; 11: 193–203.
  89. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1572–82.
  90. Orzan F, Brusca A, Conte MR et al. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment. *Br Heart J* 1993; 69: 496–500.
  91. Vijayakumar S, Rosenberg I, Spelbring D, Brandt T. Estimation of doses to heart, coronary arteries, and spinal cord in mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Med Dosim* 1991; 16: 237–41.
  92. Prosnitz RG, Hubbs JL, Evans ES et al. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer* 2007; 110: 1840–50.
  93. Gyenes G, Fornander T, Carlens P et al. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium-99 m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 286–92.
  94. Hauges HS, Wethal T, Aass N et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4649–57.
  95. Malanca M, Cimadevilla C, Brochet E et al. Radiotherapy-induced mitral stenosis: a three-dimensional perspective. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23 (108): e101–102.
  96. Plana JC, Galderisi M, Barac A et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1063–93.
  97. Carlson RG, Mayfield WR, Normann S, Alexander JA. Radiation-associated valvular disease. *Chest* 1991; 99: 538–45.
  98. Glanzmann C, Huguenin P, Lutolf UM et al. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiation Oncol* 1994; 30: 43–54.
  99. Brand MD, Abadi CA, Aurigemma GP et al. Radiation-associated valvular heart disease in Hodgkin's disease is associated with characteristic thickening and fibrosis of the aortic-mitral curtain. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 681–5.
  100. Katz NM, Hall AW, Cerqueira MD. Radiation induced valvulitis with late leaflet rupture. *Heart* 2001; 86: E20.
  101. Pohjola-Sintonen S, Totterman KJ, Salmo M, Siltanen P. Late cardiac effects of mediastinal radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 1987; 60: 31–7.
  102. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv008.
  103. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A et al. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for noninvasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014; 35: 612–23.
  104. Vahanian A, Alferi O, Andreotti F et al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451–96.
  105. De Bruin ML, Dorresteijn LD, van't Veer MB et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 928–37.
  106. Yuan H, Gaber MW, Boyd K et al. Effects of fractionated radiation on the brain vasculature in a murine model: blood-brain barrier permeability, astrocyte proliferation, and ultrastructural changes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 860–6.
  107. Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. *J Can Assoc Radiol* 1974; 25: 94–104.
  108. Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol* 2005; 44: 13–22.
  109. Jurado JA, Bashir R, Burket MW. Radiation-induced peripheral artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 563–8.
  110. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al. European Stroke Organisation, ESC Committee for Practice Guidelines. 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 of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851–906.
  111. Fokkema M, den Hartog AG, Bots ML et al. Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2012; 43: 793–801.
  112. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS et al. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014; 26: 94–102.
  113. Adler Y, Charron P, Imazio M et al. European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015; 36: 2921–64.
  114. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1205–11.
  115. Applefeld MM, Wiernik PH. Cardiac disease after radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis of 48 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1679–81.
  116. Maisch B, Ristic A, Pankuweit S. Evaluation and Management of Pericardial Effusion in Patients with Neoplastic Disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53 (2): 157–63.
  117. Welch TD, Ling LH, Espinosa RE et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 526–34.

118. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K et al. Constrictive Pericarditis: Etiology and Cause-Specific Survival After Pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1445–52.
119. Ness KK, Armstrong GT. Screening for cardiac autonomic dysfunction among Hodgkin lymphoma survivors treated with thoracic radiation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 584–5.
120. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (Suppl. 3): S3–9.
121. Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB. Cardiac toxicity following thoracic radiation. *Semin Oncol* 2005; 32 (2; Suppl. 3): S71–S80.
122. Louwe RJ, Wendling M, van Herk MB, Mijnheer BJ. Three-dimensional heart dose reconstruction to estimate normal tissue complication probability after breast irradiation using portal dosimetry. *Med Phys* 2007; 34: 1354–63.
123. McDonald MW, Godette KL, Whitaker DJ et al. Three-year outcomes of breast intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 523–30.
124. Tan W, Liu D, Xue C et al. Anterior myocardial territory may replace the heart as organ at risk in intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1689–97.
125. Baycan D, Karacetin D, Balkanay AY et al. Field-in-field IMRT versus 3D-CRT of the breast. Cardiac vessels, ipsilateral lung, and contralateral breast absorbed doses in patients with left-sided lumpectomy: a dosimetric comparison. *Jpn J Radiol* 2012; 30: 819–23.
126. Bruzzaniti V, Abate A, Pinnaro P et al. Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 88.
127. Xu Q, Chen Y, Grimm J et al. Dosimetric investigation of accelerated partial breast irradiation (APBI) using CyberKnife. *Med Phys* 2012; 39: 6621–8.
128. Bartlett FR, Colgan RM, Donovan EM et al. HeartSpare Study (Stage IB): randomised comparison of a voluntary breath-hold technique and prone radiotherapy after breast conserving surgery. *Radiother Oncol* 2015; 114: 66–72.
129. Utehina O. Healthy tissue sparing postoperative radiotherapy for treatment of early stage breast cancer. Summary of the doctoral thesis. Riga, 2009; p. 32.
130. Трофимова О.П., Чебан О.И., Михина З.П. Кардиоваскулярные осложнения у больных РМЖ после органосохраняющего лечения. Мед. радиология и радиационная безопасность. 2015; 1: 33–8. / Trofimova O.P., Cheban O.I., Mikhina Z.P. Kardiovaskularnyye oslozhneniya u bolnykh RMZh posle organosokhraniayushchego lecheniya. Med. radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost. 2015; 1: 33–8. [in Russian]
131. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
132. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol* 2008; 26: 1201–3.
133. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3657–64.
134. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 743–9.
135. Koppelmans V, Vernooij MW, Boogerd W et al. Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2015; 33: 588–93.
136. Copeland KA, Hosmane VR, Jurkovic C et al. Frequency of severe valvular disease caused by mediastinal radiation among patients undergoing valve surgery in a community-based, regional academic medical center. *Clin Cardiol* 2013; 36: 217–21.
137. Machann W, Beer M, Breunig M et al. Cardiac magnetic resonance imaging findings in 20-year survivors of mediastinal radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1117–23.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертонии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, зам. ген. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

**Тюляндин Сергей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

**Вицня Марина Вячеславна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. амбулаторных лечебно-диагностических технологий ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: marinavitsenya@gmail.com

**Панченко Елизавета Павловна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

**Федоткина Юлия Александровна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

**Полтавская Мария Георгиевна** – д-р мед. наук, проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Гиляров Михаил Юрьевич** – д-р мед. наук, проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», зам. глав. врача по терапии, рук. Регионального сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова»

**Мартынюк Тамара Витальевна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

**Овчинников Артем Германович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. амбулаторных лечебно-диагностических технологий ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

**Стенина Марина Борисовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

**Трофимова Оксана Петровна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. радиологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Агеев Фаиль Таипович** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. амбулаторных лечебно-диагностических технологий ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.21-22

# Место интервенционных методов в алгоритме лечения рефрактерной артериальной гипертонии

P.A.Agaeva<sup>✉</sup>, N.M.Danilov, O.V.Sagaydak, I.E.Chazova

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

<sup>✉</sup>reg-agava@mail.ru

С каждым годом научный интерес к изучению интервенционных методов лечения рефрактерной артериальной гипертонии (РАГ) неуклонно возрастает. Для выполнения подобных процедур уже создан ряд высокотехнологичных устройств и разработаны техники их использования. В данной статье описаны нефармакологические подходы к лечению РАГ, которые наиболее широко применяются в клинической практике: денервация почечных артерий, стимуляция барорецепторов каротидного синуса, формирование центральной илеофemorальной артериовенозной фистулы.

**Ключевые слова:** рефрактерная артериальная гипертония, стимуляция каротидного синуса, денервация почечных артерий, артериовенозная фистула.

**Для цитирования:** Агаева P.A., Данилов N.M., Сагайдак O.V., Чазова I.E. Место интервенционных методов в алгоритме лечения рефрактерной артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 21–22. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.21-22

## The place of intervention methods of treatment of patients with resistant hypertension in clinical practice

[Viewpoint]

R.A.Agaeva<sup>✉</sup>, N.M.Danilov, O.V.Sagaydak, I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology of National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15A

<sup>✉</sup>reg-agava@mail.ru

**For citation:** Agaeva R.A., Danilov N.M., Sagaydak O.V., Chazova I.E. The place of intervention methods of treatment of patients with resistant hypertension in clinical practice. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 21–22. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.21-22

### Abstract

Every year scientific interest in studying of interventional methods of treatment of resistant hypertension steadily increases. Row of high technology device are created for performance of such procedures as well as techniques of their management are also developed. Non-pharmacological ways of treatment are described in this article, which are widely used in clinical practice: baroreflex activation therapy, radiofrequency renal denervation, and central iliac arteriovenous anastomosis.

**Key words:** resistant hypertension, baroreflex activation, renal denervation, arteriovenous anastomosis.

За последние 10 лет разработан и внедрен в клиническую практику ряд инвазивных высокотехнологичных методов лечения рефрактерной артериальной гипертонии (РАГ). Ведутся их усовершенствование и поиск новых мишеней для воздействия. Наиболее широкое применение в клинической практике нашли такие методы, как радиочастотная денервация (РДН) почечных артерий, стимуляция барорецепторов каротидного синуса, формирование илеофemorальной артериовенозной фистулы [1].

### Радиочастотная денервация почечных артерий

Известно, что у пациентов с РАГ выявляется гиперактивность симпатической нервной системы (СНС). СНС регулирует почечное сосудистое сопротивление, секрецию ренина, а также реабсорбцию натрия. Методика проведения РДН почечных артерий основана на устранении избыточного симпатического действия почечных нервных сплетений. Устройство для проведения ренальной денервации представляет собой баллонный катетер, который генерирует радиочастотное воздействие и приводит к абляции нервных волокон почечных артерий [2–5]. Первые клинические исследования Symplicity HTN-1 (Renal Denervation in Patients with Refractory Hypertension) [6] и Symplicity HTN-2 (Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension) [7] с использованием одноэлектродного катетера показали обнадеживающие результаты применения РДН у пациентов с РАГ. В 2014 г. были опубликованы результаты крупного рандомизированного клинического исследования Symplicity HTN-3 (Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension) [8], где эффективность РДН сравнивалась в 2 группах: пациенты, которым проводилась ренальная денервация, и пациенты, которым была выполнена

имитация процедуры. Однако достоверной разницы в снижении артериального давления (АД) между этими двумя группами выявлено не было. Предполагалось, что одной из причин отрицательных результатов являлась недостаточная абляция симпатических волокон.

В 2013 г. компанией Boston Scientific было создано принципиально новое устройство II поколения – Vessix Renal Denervation System [9]. Преимуществом данного устройства является наличие мультиэлектродного катетера. Первые клинические испытания показали преимущества использования Vessix по сравнению с моноэлектродным устройством [10]. Однако дальнейшие наблюдения позволят более точно судить об эффективности данного устройства.

Для проведения ренальной денервации также используют ультразвуковое воздействие или периваскулярное введение нейротоксических веществ, таких как спирт [3].

По нашему многолетнему опыту применения РДН является эффективным методом у определенной категории больных, в то время как у ряда больных вмешательство неэффективно – «ответчики» и «неответчики» на процедуру. Это также подтверждается данными зарубежной литературы [3, 5, 10].

Более тщательное изучение патофизиологических аспектов развития гипертонии, оценка уровня активности СНС, а также выявление предикторов ответа на ренальную денервацию позволят определить место РДН в алгоритме лечения больных РАГ.

### Стимуляция барорецепторов каротидного синуса

Данная методика так же, как и РДН, основана на уменьшении влияния гиперактивной СНС, но путем стимуляции барорецепторов каротидного синуса. Барорецепторная стимуляция осуществляется путем имплантации небольшого гене-

ратора в периваскулярное пространство каротидного синуса, который подает электрические стимулы в течение суток. Для настройки параметров стимуляции (амплитуда, частота и т.д.) используют программатор, который работает по принципу стандартного программатора искусственного водителя ритма. Первые клинические исследования метода продемонстрировали достоверное снижение среднего систолического АД/диастолического АД на 33/22 мм рт. ст. через 2 года после имплантации устройства и уменьшение гиперреактивности СНС [1]. Однако в крупном рандомизированном клиническом исследовании Rheos Pivotal Trial [11] не были достигнуты конечные точки эффективности и безопасности устройства. Это послужило поводом для создания усовершенствованного устройства II поколения Varostim Neo [12]. Его отличительной особенностью являлась односторонняя имплантация. В клинических исследованиях была показана безопасность Varostim, которая оценивалась через 12 мес после имплантации [12]. На сегодняшний день имплантация данного устройства является дорогостоящим и сложным хирургическим вмешательством, что стало причиной внедрения эндоваскулярной стимуляции барорецепторов. Компанией Vascular Dynamics разработано стент-подобное устройство MobiusHD [13], которое устанавливается в область каротидного синуса, приводя к его стимуляции путем растяжения. На сегодняшний день устройства для стимуляции каротидного синуса не зарегистрированы на территории Российской Федерации.

### Формирование артериовенозной фистулы

Принципиально новым подходом лечения РАГ является создание фистулы между наружной подвздошной артерией и веной с использованием нитинолового стент-подобного устройства (ROX arteriovenous coupler). Через отверстие диаметром 4 мм происходит отведение части артериальной крови в венозное русло со скоростью 0,8–1 л/мин, что приводит к снижению АД [1]. В исследовании ROX CONTROLL HTN [14] па-

циенты были разделены на 2 группы: 1-й группе проводилось формирование АВ-фистулы, 2-й – выполнялась процедура формирования АВ-фистулы. Все пациенты находились на многокомпонентной гипотензивной терапии. Через 6 мес было показано значимое снижение офисного систолического АД/диастолического АД на 27/20 мм рт. ст. в группе пациентов, у которых была сформирована фистула. Самое частое осложнение – образование ипсилатерального венозного стеноза (29%), что требовало проведения венопластики или стентирования. В раннем периоде наблюдения не было получено каких-либо данных о появлении правожелудочковой сердечной недостаточности. Необходимо проведение дополнительных исследований для получения данных по безопасности использования устройства в отдаленном периоде. Это устройство также не зарегистрировано в РФ.

### Другие устройства

Существует ряд других методик лечения РАГ, одной из них является хирургическая резекция каротидного синуса. Резекция каротидного синуса, как и стимуляция барорецепторов, основана на общем принципе уменьшения симпатической активности. На сегодняшний день разработаны устройства для эндоваскулярной ультразвуковой абляции каротидного синуса [14].

Подводя итог, важно отметить, что на сегодняшний день сделан большой шаг в развитии нефармакологических методов лечения РАГ. Пока эти методики не нашли своего места в алгоритме лечения больных РАГ. Несмотря на большое количество полученных данных и накопленный опыт, все еще остается много вопросов к критериям отбора пациентов, у которых данные методы были бы эффективны, и безопасности устройств в отдаленном периоде. Все это требует дальнейшего тщательного изучения. Важно понимать, что на данный момент интервенционные подходы являются единственным способом помощи пациентам с РАГ, у которых исчерпаны возможности медикаментозной терапии.

### Литература/References

1. Fu L Ng, Manish Saxena, Felix Mahfoud et al. Device-based Therapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18: 61. 10.1007/s11906-016-0670-5
2. Матчин Ю.Г., Григин В.А., Данилов Н.М. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертонии – результаты годичного наблюдения. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2013; 3: 12–8. / Matchin Yu.G., Grigin V.A., Danilov N.M. Radiochastotnaya denervatsiya pochechnykh arterii v lechenii refrakternoi arterial'noi gipertonii – rezul'taty godichnogo nabludeniia. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2013; 3: 12–8. [in Russian]
3. Григин В.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий. Миф или реальность? Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 39–45. / Grigin V.A., Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Radiofrequency denervation of the renal arteries. Myth or reality? *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (3): 39–45. [in Russian]
4. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Эндоваскулярная радиочастотная денервация почечных артерий – инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертонии. Первый опыт в России. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012; 18 (1): 51–4. / Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Endovaskuliarnaia radiochastotnaya denervatsiya pochechnykh arterii – innovatsionnyi metod lecheniia refrakternoi arterial'noi gipertonii. Pervyi opyt v Rossii. *Angiologiya i sudsudistaia khirurgiia*. 2012; 18 (1): 51–4. [in Russian]
5. Григин В.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий: в ожидании ответов. Системные гипертензии. 2015; 12 (1): 8–9. / Grigin V.A., Danilov N.M., Matchin Yu.G. et al. Radiofrequency denervation of the renal arteries: waiting for answers. *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (1): 8–9. [in Russian]
6. Renal Denervation in Patients with Refractory Hypertension (HTN-1). 2008–2013.
7. Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension (Simplicity HTN-2). 2009–2015.
8. Simplicity HTN-3 Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension. 2011–2017.
9. Renal Denervation Using the Vessix Renal Denervation System for the Treatment of Hypertension (Reduce HTN: REINFORCE). 2015–2018.
10. Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В. и др. Клинический случай. Применение метода радиочастотной денервации почечных артерий мультиэлектродным биполярным устройством при рефрактерной артериальной гипертонии. *Кардиологический вестн*. 2017; 13 (2): 76–9. / Agaeva R.A., Danilov N.M., Shchelkova G.V. i dr. Klinicheskii sluchai. Primenenie metoda radiochastotnoi denervatsii pochechnykh arterii mul'tielektrodnym bipoliarnym ustroistvom pri refrakternoi arterial'noi gipertonii. *Kardiologicheskii vestn*. 2017; 13 (2): 76–9. [in Russian]
11. RheosR Pivotal Trial: Rheos™ Baroreflex Hypertension Therapy System. 2006–2016.
12. Barostim Neo HTN Pivotal Trial. 2013–2017.
13. Spiering W, Williams B, Heyden J et al. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet* 2017; 10113, 2655–61. doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32337-1
14. Lobo MD, Ott C, Sobotka PA et al. Central Iliac Arteriovenous Anastomosis for Uncontrolled Hypertension: One-Year Results From the ROX CONTROL HTN Trial Hypertension. 2017; 70 (6): 1099–5. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10142
15. Narkiewicz K, Ratcliffe L, C Hart E et al. Unilateral Carotid Body Resection in Resistant Hypertension. *JACC Basic Transl Sci* 2016; 1 (5): 313–24. DOI: 10.1016/j.jacnts.2016.06.004

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Агаева Регина Агаевна – ординатор ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: reg-agava@mail.ru

Данилов Николай Михайлович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертонии и сотр. 2-го отд-ния рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Сагайдак Олеся Владимировна – ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертонии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, зам. ген. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.23-31

# Эффективность фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у курящих пациентов с артериальной гипертонией

О.Д.Остроумова<sup>1,2</sup>, А.И.Кочетков<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1;<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ostroumova.olga@mail.ru

**Цель** – провести сравнительный анализ особенностей профиля артериального давления (АД) у пациентов среднего возраста (45–65 лет) с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии 1–2-й степени без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от статуса курения; оценить влияние на данные показатели фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл (ФК А/Л).

**Материалы и методы.** На I этапе обследованы 60 нелеченых пациентов (31 мужчина, 29 женщин, средний возраст 53,6±0,8 года) с ГБ II стадии 1–2-й степени, которые были разделены на 2 группы в зависимости от статуса курения. Группу курящих пациентов с ГБ составили 11 мужчин и 11 женщин, средний возраст 53,4±1,2 года; группу некурящих – 20 мужчин и 18 женщин, средний возраст 53,7±1,0 года. Всем обследуемым проводили суточное мониторирование АД – СМАД (монитор МДП-НС-02с, ДМС) и рутинное измерение АД по методу Короткова, а также трансторакальную эхокардиографию. На II этапе была сформирована подгруппа из 30 нелеченых пациентов: 16 мужчин, средний возраст 52,7±1,11 года, курильщики – 40% (12 человек). Пациенты получали ФК А/Л (препарат Экватор®) в стартовой дозе 5/10 мг с титрацией через каждые 14 дней до достижения целевого АД ниже 140/90 мм рт. ст. и последующим продолжением терапии в подобранном сочетании доз в течение 12 нед, после чего повторяли СМАД.

**Результаты.** В группах курящих и некурящих пациентов с ГБ не было выявлено достоверных различий в уровне АД по данным офисного измерения и СМАД. На II этапе исследования все 30 (100%) пациентов, получавших ФК А/Л, достигли целевых показателей офисного АД. В подгруппах курящих и некурящих пациентов с ГБ на фоне терапии ФК А/Л произошло достоверное снижение офисного систолического АД – САД ( $p<0,001$  в обеих группах), диастолического АД – ДАД ( $p<0,001$  в обеих группах), пульсового АД – ПАД ( $p<0,05$  и  $p<0,001$ , соответственно). Достоверных различий в динамике показателей офисного АД между подгруппами обнаружено не было. В конце периода наблюдения в подгруппах курящих и некурящих пациентов отмечено достоверное снижение САД в течение суток ( $p<0,001$  в обеих группах), ДАД в течение суток ( $p<0,001$  в обеих группах), ПАД в течение суток ( $p<0,01$  и  $p<0,001$  соответственно). В группах курящих и некурящих пациентов с ГБ в дневное время достоверно снизились САД и ДАД ( $p<0,001$  для обоих показателей в каждой группе) и ПАД ( $p<0,01$  и  $p<0,001$  соответственно). В группах курящих и некурящих пациентов с ГБ также отмечено достоверное снижение в ночное время САД ( $p<0,001$  в обеих группах), ДАД ( $p<0,01$  и  $p<0,001$  соответственно) и ПАД ( $p<0,01$  в обеих группах). Достоверных различий в динамике показателей САД, ДАД и ПАД по данным СМАД между группами выявлено не было. На фоне терапии ФК А/Л в группах курящих и некурящих пациентов с ГБ произошло достоверное снижение вариабельности САД в дневное время ( $p<0,01$  и  $p<0,05$  соответственно), вариабельности ДАД в ночные часы ( $p<0,001$  и  $p<0,05$  соответственно). В группе курящих пациентов с ГБ произошло также достоверное снижение вариабельности ДАД в дневное время ( $p<0,05$ ).

**Выводы.** У нелеченых пациентов с ГБ II стадии 1–2-й степени в возрасте 45–65 лет курение не оказывает влияния на параметры суточного профиля АД. У данной категории больных ГБ ФК А/Л обладает эффективными антигипертензивными свойствами независимо от статуса курения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, курение, суточное мониторирование артериального давления, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, амлодипин, лизиноприл.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Эффективность фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у курящих пациентов с артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 23–31. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.23-31

## Fixed combination of amlodipine and lisinopril effectiveness in hypertensive smokers

[Original article]

O.D.Ostroumova<sup>1,2</sup>, A.I.Kochetkov<sup>1</sup><sup>1</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaja, d. 8, str. 2.

✉ostroumova.olga@mail.ru

**For citation:** Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Fixed combination of amlodipine and lisinopril effectiveness in hypertensive smokers. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 23–31. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.23-31

**Abstract**

**Objective.** To conduct a comparative analysis of blood pressure (BP) profile characteristics in middle-aged (45–65 years) patients with stage 1–2 hypertension not associated with comorbid cardiovascular disease depending on smoking status; to estimate the influence of fixed combination of amlodipine and lisinopril (FC A/L) use on these characteristics.

**Materials and methods.** At the first stage of the study 60 untreated patients (31 men, 29 women, mean age 53.6±0.8 years) with stage 1–2 hypertension were divided in two groups according to smoking status. The smoking group included 11 men and 11 women with mean age 53.4±1.2 years, non-smoking group – 20 men and 18 women with mean age 53.7±1.0 years. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) (monitor MDP-HC-02c, DMS) and BP measurement based on Korotkov sound technique as well as transthoracic echocardiography were performed in all patients. At the second stage a subgroup of 30 untreated patients (16 men, mean age 52.7±1.11 years, 40% smokers [12 patients]) was formed. Patients received FC A/L (Ekvator®) with starting dose 5 mg/10 mg titrated every 14 days until target BP lower than 140/90 mm Hg was reached. The therapy was continued for 12 weeks, after that ABPM was performed again.

**Results.** In smokers and non-smokers with hypertension no significant differences in BP levels in office BP measurement and ABPM were observed. At the second stage all 30 patients receiving FC A/L reached target office BP levels. In subgroups of smokers and non-smokers with hypertension significant office systolic BP ( $p<0,001$  in both groups), diastolic BP ( $p<0,001$  in both groups), and pulse BP ( $p<0,05$  and  $p<0,001$ , respectively) reduction was observed on FC A/L treatment. There were no significant differences in office BP dynamics between subgroups. At the end of follow-up a significant decrease of systolic BP within 24 hours ( $p<0,001$  in both groups), diastolic BP within 24 hours ( $p<0,001$  in both groups), and pulse BP within 24 hours ( $p<0,01$  and  $p<0,001$ , respectively) was observed. A significant decrease of day systolic and diastolic BP ( $p<0,001$  for both parameters in both groups) and also pulse BP ( $p<0,01$  and  $p<0,001$ , respectively) was observed in both groups of patients. A significant decrease of night systolic BP ( $p<0,001$  in both groups), diastolic BP ( $p<0,01$  and  $p<0,001$ , respectively), and pulse BP ( $p<0,01$  in both groups) was observed in smokers and non-smokers. There were no significant differences between the groups in systolic, diastolic, and pulse BP dynamics according to ABPM. There was a significant reduction in systolic day BP variability ( $p<0,01$  and  $p<0,05$ , respectively) and diastolic night BP variability ( $p<0,001$  и  $p<0,05$ , respectively) in smokers and non-smokers on FC A/L therapy. In hypertensive smokers a significant reduction of diastolic day BP variability was also observed ( $p<0,05$ ).

**Conclusions.** Smoking does not influence a 24 hours BP profile in patients aged 45–65 years with stage 1–2 hypertension. The FC A/L use in these patients has antihypertensive effect regardless of smoking status.

**Key words:** hypertension, smoking, ambulatory blood pressure monitoring, fixed antihypertensive drug combinations, amlodipine, lisinopril.

## Введение

Артериальная гипертония (АГ) и курение являются самыми частыми причинами смертности во всем мире и лежат в основе более чем 20% преждевременных смертей среди всего населения земного шара [1]. Согласно результатам масштабного многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) [2], в котором изучалась распространенность поведенческих факторов риска (ФР), в том числе курения, среди населения ряда регионов России (n=18 305) распространенность курения составила 27,7%. Распространенность курения среди российских мужчин была выше, чем среди женщин (40,0 и 12,8% соответственно). Данные ЭССЕ-РФ согласуются с данными Росстата (2011 г.), полученными при обследовании 19 905 россиян: распространенность курения составляла 25,7% [3]. Пассивному курению в России до вступления в силу в 2013 г. запрета на курение в общественных местах были подвержены более 50% взрослого населения [4].

По данным Минздрава России [5] потери потенциальных лет жизни в трудоспособном возрасте, связанные с преждевременной смертностью, обусловленной курением, в среднем составляют у мужчин 9 лет, у женщин – 5,6 года.

Важно отметить, что повышенное артериальное давление (АД) и курение представляют собой главные ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца и мозговой инсульт [1]. Как показано в исследованиях, одним из важных негативных ко-эффектов курения и повышенного АД служит повышение выраженности маркеров сердечно-сосудистого риска, в частности увеличение концентрации в крови фибриногена и утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий [1]. Курение и АГ оказывают прямое потенцирующее действие на риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклеротическим поражением и тромбообразованием [1]. Согласно российским [6] и европейским [7] рекомендациям по диагностике и лечению АГ курение входит в число ФР у пациентов с АГ. При курении стимулируются центральный отдел симпатической нервной системы и нервные окончания, что вызывает острое повышение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), которое сохраняется в течение 15 мин после выкуривания одной сигареты [7]. Наряду с этим в процессе курения происходит изменение концентрации в крови катехоламинов и нарушение барорефлекторного аппарата [7]. На сегодняшний день существует мало данных о хронических эффектах курения на офисное АД, и последнее не снижается при отказе от курения [7]. Вместе с тем в исследованиях с использованием суточного мониторирования АД (СМАД) продемонстрировано, что как у курящих лиц с нормальным АД, так и у нелеченых курящих пациентов с АГ дневное АД оказывается более высоким, чем у некурящих [7].

Что касается медикаментозного контроля АД у пациентов с АГ, то на сегодняшний день, исходя из действующих российских и европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [6, 7], все приоритеты в данном вопросе отданы комбинированной антигипертензивной терапии. В частности, пациентам высокого и очень высокого риска уже на старте лечения показано назначение нескольких антигипертензивных препаратов (АГП), в первую очередь в виде фиксированных комбинаций (ФК), поскольку такая схема лечения обладает несомненными преимуществами: всегда является рациональной, представляет собой наиболее эффективную тактику достижения и поддержания целевого уровня АД, обеспечивает лучшую органопroteкцию и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений, а также позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что существенно повышает приверженность пациентов лечению [6].

С другой стороны, благодаря исследованиям ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) [8] и ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular

Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [9] в настоящее время особое внимание заслуженно привлечено к ФК ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и дигидропиридинового антагониста кальция. Первой такой зарегистрированной в России комбинацией стала ФК лизиноприла и амлодипина (ФК А/Л) (препарат Экватор®, «Гедеон Рихтер», Венгрия).

Принимая во внимание указанные факты, мы провели исследование, **цель** которого:

1) сравнительный анализ особенностей профиля АД у пациентов среднего возраста (45–65 лет) с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии 1–2-й степени без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от статуса курения;

2) оценка влияния на данные показатели ФК А/Л.

## Материалы и методы

На I этапе исследования на базе Городской клинической больницы им. Е.О.Мухина (Москва) были обследованы 60 нелеченых пациентов с ГБ II стадии 1–2-й степени (31 мужчина, 29 женщин, 36,7% – курильщики, средний возраст 53,6±0,8 года), которые были подразделены на 2 группы в зависимости от статуса курения. Критерии включения в исследование: пациенты с ГБ II стадии, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет; офисное систолическое АД (САД) 140–179 мм рт. ст. и/или офисное диастолическое АД (ДАД) 90–109 мм рт. ст.; отсутствие медикаментозной антигипертензивной терапии или нерегулярный прием гипотензивных препаратов минимум 12 нед до включения в исследование.

Критерии невключения в исследование: отсутствие готовности к сотрудничеству; ожирение 3-й степени [10]; возраст до 45 лет или старше 65 лет; беременность, лактация; уровень АД ≥ 180/110 мм рт. ст.; клинически значимое заболевание сердца (в том числе кардиогенный шок и острая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия, АВ-блокада 2 и 3-й степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность; печени; почек [в том числе почечная недостаточность тяжелой степени – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI [11] менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, гемодиализ, анурия]; органов дыхания; желудочно-кишечного тракта; клинически значимое иммунологическое заболевание, в том числе системная красная волчанка; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет и вторичные АГ; подагра; психические заболевания и расстройств, деменция, зависимость от лекарственных препаратов, наркотических средств или алкоголя; метаболический ацидоз; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в анамнезе любой давности); хирургическая операция в течение предыдущих 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций); повышенная чувствительность к лизиноприлу/амлодипину и/или другим ИАПФ/производным дигидропиридина; повышенная чувствительность к другим компонентам препарата Экватор®; отек Квинке в анамнезе, в том числе на фоне применения ИАПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отек; прием каких-либо лекарственных средств (включая регулярный прием АГП), которые могут повлиять на результаты исследования в течение 12 нед до включения, на момент включения и до окончания исследования.

Всем участникам исследования выполняли клинический осмотр с измерением офисного АД, ЧСС, роста, массы тела, окружности талии (ОТ), расчетом индекса массы тела (ИМТ); СМАД в течение 24 ч (монитор «Союз» – «ДМС», МДП-НС-02с, Россия) согласно рекомендациям по проведению СМАД Европейского общества по артериальной гипертензии [12, 13]; трансторакальную эхокардиографию (аппарат Vivid 7 Dimen-



# Экватор®

амлодипин + лизиноприл

Табл., 5+10 мг, 5+20 мг, 10+20 мг № 30

sion, GE Vingmed Ultrasound A/S, Horten, Norway) согласно рекомендациям по количественной оценке структуры и функций камер Американского эхокардиографического общества (ASE) и Европейского общества по сердечно-сосудистой визуализации 2015 г. [14]; биохимический анализ крови (показатели липидного спектра, уровень глюкозы и креатинина). Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался по формуле ASE [14]. Критерием гипертрофии у мужчин являлась величина ИММЛЖ более 115, у женщин – более 95 г/м<sup>2</sup> [14].

На II этапе исследования из общей группы пациентов с ГБ была сформирована подгруппа из 30 пациентов: 16 мужчин; средний возраст 52,7±1,1 года, курильщики 40% (12 человек), ожирение 1–2-й степени имели 14 (46,7%) человек, которые получали ФК А/Л (препарат Экватор®) в стартовой дозе 5/10 мг. Если через 2 нед после начала стартовой терапии АД составляло 140/90 мм рт. ст. [6, 7] и выше, дозу ФК А/Л увеличивали до 5/20 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки. Если и после этого через 2 нед АД было выше 140/90 мм рт. ст., доза исследуемой ФК увеличивалась до 10/20 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки. Если еще через 2 нед АД не достигало целевых значений ниже 140/90 мм рт. ст., пациента из исследования исключали. Препарат приобретался пациентами самостоятельно. После достижения целевого АД ниже 140/90 мм рт. ст. терапию в подобранном сочетании доз продолжали еще в течение 12 нед, после чего повторяли СМАД и анализировали данные АД в зависимости от статуса курения пациентов.

Статистическая обработка данных выполнялась в программных пакетах Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics 20 на персональном компьютере под управлением ОС Windows 7. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий количественных данных определялась на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и с помощью таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$ ) для категориальных переменных. Для ненормально распределенных показателей применялся непараметрический критерий U Манна–Уитни и критерий знаковых рангов Вилкоксона. Попарную взаимосвязь между двумя и более непрерывными признаками определяли методом корреляционного анализа. Корреляционную связь между выборками данных оценивали с уровнем значимости 95%. Количественные показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующими им стандартными ошибками среднего (m). Статистически значимыми считались результаты при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### I этап исследования

Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1. Между группами курильщиков и некурящих пациентов с ГБ не было выявлено достоверных различий по полу, возрасту, ИМТ, ОТ, уровню общего холестерина, триглицеридов, глюкозы. В группе курящих пациентов были достоверно ниже уровень креатинина ( $p < 0,05$ ), выше СКФ и имело место достоверно большее число ( $p < 0,001$ ) пациентов с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) выше 3 ммоль/л.

В группах курящих и некурящих пациентов с ГБ не было выявлено достоверных различий в уровне офисного САД (152,6±3,1 и 153,5±2,3 мм рт. ст. соответственно), ДАД (95,1±1,4 и 97,0±1,0 мм рт. ст. соответственно) и пульсового АД – ПАД (57,5±2,2 и 56,5±2,2 мм рт. ст. соответственно).

Достоверных различий по среднесуточным, средненочным, средненочным показателям САД, ДАД и ПАД в подгруппах пациентов-курильщиков и некурящих пациентов с ГБ выявлено не было (табл. 2).

Также между подгруппами отсутствовали различия в значениях параметров вариабельности САД и ДАД в дневные и ночные часы (табл. 3).

Достоверных различий по эхокардиографическим параметрам, толщине стенок левого желудочка и ИММЛЖ между под-



## В два раза больше аргументов!

- ✓ Первая в России фиксированная комбинация амлодипина и ингибитора АПФ
- ✓ Эффективный контроль АД и защита органов-мишеней
- ✓ Более безопасное лечение



ГЕДЕОН РИХТЕР

группой курящих пациентов с ГБ и подгруппой некурящих пациентов с ГБ выявлено не было.

## II этап исследования. Влияние ФК А/Л на параметры АД в зависимости от статуса курения

Все 30 (100%) пациентов, получавших ФК А/Л, достигли целевых показателей офисного АД (<140/90 мм рт. ст.) в конце периода наблюдения (10 человек – на дозе 5/10 мг, 8 человек – на дозе 5/20 мг и 12 человек – на дозе 10/20 мг).

В подгруппах курящих и некурящих пациентов с ГБ на фоне терапии ФК А/Л произошло достоверное снижение офисного САД, ДАД, ПАД (табл. 4). Достоверных различий в динамике

показателей офисного АД между подгруппами обнаружено не было.

Динамика АД по данным СМАД на фоне терапии представлена в табл. 5.

В обеих группах произошло достоверное снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД, ДАД, ПАД. Достоверных различий в динамике показателей АД по данным СМАД между подгруппами курящих и некурящих пациентов с ГБ обнаружено не было (см. табл. 5).

В конце периода наблюдения в обеих подгруппах произошло достоверное снижение вариабельности САД в дневное время и ДАД в ночное время (табл. 6). Кроме того, в подгруппе курящих

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с ГБ в зависимости от статуса курения

Показатели	Группы	Курящие пациенты (n=22)	Некурящие пациенты (n=38)
Пол, м/ж (%)		11/11 (50/50)	20/18 (52,6/47,4)
Возраст, лет		53,4±1,2	53,7±1,0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		30,9±1,0	31,0±0,6
ОТ среди мужчин, см		109,7±2,4	109,2±2,0
ОТ среди женщин, см		101,3±4,2	102,3±3,1
1-я степень АГ, n (%)		15 (68,2)	18 (47,4)
2-я степень АГ, n (%)		7 (31,8)	20 (52,6)
Общий холестерин, ммоль/л		6,1±0,2	5,8±0,2
Холестерин ЛПВП, ммоль/л		1,3±0,1	1,2±0,1
Холестерин ЛПНП, ммоль/л		4,2±0,2	3,7±0,2
Триглицериды, ммоль/л		2,0±0,3	2,1±0,3
Глюкоза, ммоль/л		5,4±0,2	5,6±0,1
Креатинин, мкмоль/л		87,1±2,5	94,7±2,4*
СКФ по СКД-ЕР1, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		92,1±2,3	84,3±2,2*
Число пациентов с общим холестерином ≥5 ммоль/л, n (%)		19 (86,4)	26 (68,4)
Число пациентов с холестерином ЛПНП >3 ммоль/л, n (%)		22 (100)	22 (57,9)**
Число мужчин с холестерином ЛПВП <1 ммоль/л, n (%)		5 (45,5)	5 (25,0)
Число женщин с холестерином ЛПВП <1,2 ммоль/л, n (%)		10 (90,9)	11 (61,1)
Число пациентов с уровнем триглицеридов >1,7 ммоль/л, n (%)		9 (40,9)	16 (42,1)

\*различия достоверны ( $p<0,05$ ) по сравнению с контрольной группой; \*\*различия достоверны ( $p<0,001$ ) по сравнению с контрольной группой.

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–7: данные представлены в виде  $M\pm m$ ; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Таблица 2. Исходные параметры суточного АД в группах курящих и некурящих пациентов

Показатель	Курящие пациенты с ГБ (n=22)	Некурящие пациенты с ГБ (n=38)	
Среднесуточное	САД, мм рт. ст.	152,9±2,7	147,9±2,2
	ДАД, мм рт. ст.	95,3±1,5	91,6±1,3
	ПАД, мм рт. ст.	58,0±2,2	56,4±1,6
Среднедневное	САД, мм рт. ст.	157,1±1,9	152,7±2,2
	ДАД, мм рт. ст.	99,1±1,4	95,3±1,3
	ПАД, мм рт.ст.	58,1±2,1	57,5±1,4
Средненочное	САД, мм рт. ст.	145,8±2,9	139,2±2,6
	ДАД, мм рт. ст.	88,8±2,2	84,0±1,6
	ПАД, мм рт. ст.	56,6±2,5	55,1±1,7

пациентов с ГБ, в отличие от некурящих, выявлено также достоверное снижение вариабельности ДАД в дневное время.

В табл. 7 представлены показатели утренней динамики АД на фоне лечения ФК А/Л. В подгруппах курящих и некурящих пациентов с ГБ произошло достоверное снижение величины и скорости утреннего подъема как САД, так и ДАД. Достоверных различий в указанных параметрах между подгруппами обнаружено не было.

### Обсуждение

Существует большое количество механизмов, благодаря которым курение опосредованно приводит к поражению сердечно-сосудистой системы. Большинство из них связано с ускорением сосудистого старения.

Курение запускает сосудистый оксидативный стресс, и этот процесс является многофакторным. Курение можно подразделить на две фазы: вдыхание взвешенных частиц и вдыхание газовой среды, которая содержит высокие концентрации активных форм кислорода (АФК), оксида азота (NO), пероксинитрита и/или свободных органических радика-

лов [15]. Помимо этих быстро распадающихся и обладающих высокой реакционной способностью субстанций, твердые частицы сигаретного дыма, особенно в присутствии АФК, могут провоцировать воспалительный ответ в легких, активировать иммунокомпетентные клетки с продукцией ими собственных АФК и провоспалительных цитокинов. Кроме того, предполагается, что осадочные экстракты сигаретных смол содержат прооксидантные вещества, которые потенцируют образование клетками АФК [16]. Они включают в себя хиноны, гидрохиноны, семихиноны, семейство  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных альдегидов, в том числе акролеин и кротоновый альдегид, и многие насыщенные альдегиды. Эти водорастворимые компоненты сигаретного дыма, вероятно, проникают в системный кровоток и напрямую запускают оксидативный стресс в системном сосудистом русле. Данная гипотеза подтверждается клиническими и экспериментальными работами, демонстрирующими возникновение генерализованной эндотелиальной дисфункции практически во всем сосудистом ложе [15], которая служит индикатором усиленного оксидативного стресса.

Таблица 3. Вариабельность САД и ДАД по данным СМАД

Показатель, мм рт. ст.	Пациенты с ГБ, курильщики (n=22)	Пациенты с ГБ, некурящие (n=38)
Вариабельность САД в дневное время	16,4±0,8	14,7±0,7
Вариабельность САД в ночное время	12,3±0,7	12,0±0,5
Вариабельность ДАД в дневное время	12,2±0,7	11,0±0,5
Вариабельность ДАД в ночное время	9,6±0,6	10,0±0,6

Таблица 4. Исходные цифры и динамика офисного АД и ЧСС на фоне терапии ФК А/Л

Группа	Курящие пациенты (n=12)		Некурящие пациенты (n=18)	
	исходно	в конце периода наблюдения	исходно	в конце периода наблюдения
САД, мм рт. ст.	150,4±4,4	130,2±2,3**	157,1±3,3	130,9±1,3**
ДАД, мм рт. ст.	94,7±1,8	83,1±0,8**	97,7±1,7	82,9±0,8**
ПАД, мм рт. ст.	55,8±3,2	47,1±1,8*	59,4±2,3	47,9±1,0**
ЧСС, уд/мин	71,3±2,3	72,4±2,2	73,2±2,1	71,7±2,2

\* $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными; \*\* $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными.

Таблица 5. Динамика среднесуточного, среднедневного и средненочного САД, ДАД и ПАД на фоне лечения ФК А/Л и ФК

Группа	Курящие пациенты (n=12)		Некурящие пациенты (n=18)	
	исходно	в конце периода наблюдения	исходно	в конце периода наблюдения
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	150,2±3,8	128,0±1,6**	147,9±2,7	127,2±1,0**
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	94,8±1,8	79,1±1,4**	91,9±1,6	77,1±0,6**
Среднесуточное ПАД, мм рт. ст.	56,2±3,5	48,9±2,0*	56,3±2,2	50,1±1,1**
Среднедневное САД, мм рт. ст.	154,6±4,3	135,4±1,2**	153,1±2,8	134,2±0,9**
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	98,6±1,9	84,5±0,9**	95,8±1,7	84,4±0,6**
Среднедневное АД, мм рт. ст.	56,0±3,4	51,0±1,2*	57,3±1,7	49,8±1,0**
Средненочное САД, мм рт. ст.	141,0±3,7	119,8±2,1**	138,2±3,4	119,1±1,5**
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	86,6±2,6	73,0±2,2*	84,1±2,2	69,1±1,0**
Средненочное ПАД, мм рт. ст.	53,6±3,5	46,8±3,0*	54,1±2,2	50,1±1,3*

\* $p < 0,01$  по сравнению с исходными данными; \*\* $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными.

Таблица 6. Вариабельность САД и ДАД на фоне лечения ФК А/Л

Группа	Курящие пациенты (n=12)		Некурящие пациенты (n=18)	
	исходно	на фоне терапии	исходно	на фоне терапии
Показатель, мм рт. ст.				
Вариабельность САД в дневное время	15,7±1,3	12,1±0,7**	15,2±1,1	13,2±0,7*
Вариабельность САД в ночное время	11,6±1,2	10,6±0,9	12,0±0,9	10,7±0,6
Вариабельность ДАД в дневное время	11,9±1,1	10,7±0,7*	10,4±0,7	10,1±0,6
Вариабельность ДАД в ночное время	8,9±0,7	8,5±0,7***	9,8±0,9	7,7±0,5*

\* $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными; \*\* $p < 0,01$  по сравнению с исходными данными; \*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными.

Таблица 7. Параметры утренней динамики АД на фоне терапии ФК А/Л

Группа	Курящие пациенты (n=12)		Некурящие пациенты (n=18)	
	исходно	на фоне терапии	исходно	на фоне терапии
Показатель				
Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст.	45,9±5,3	37,0±2,7*	48,1±3,6	41,1±1,9**
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	32,1±2,3	28,5±2,1**	33,3±3,5	26,4±1,8**
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч	9,8±1,2	7,4±0,5*	12,5±1,8	8,3±0,4*
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст./ч	6,8±0,7	5,5±0,4*	7,6±0,8	5,3±0,3**

\* $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными; \*\* $p < 0,01$  по сравнению с исходными данными.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что компоненты сигаретного дыма могут напрямую активировать продукцию АФК в сосудах и вызывать системную эндотелиальную дисфункцию [17]. Общеизвестны описанные выше вазо- и кардиопротективные эффекты NO, который в норме синтезируется при участии эндотелия. Важно отметить, что у курильщиков нарушена способность коронарных артерий к дилатации и, как следствие, снижен порог возникновения ишемии. Более того, даже эпизодическое курение увеличивает вазомоторный тонус коронарных артерий и значимо уменьшает миокардиальный резерв кровотока [17]. Имеются достоверные сведения о том, что решающую роль в дисфункции эндотелия на фоне курения играет снижение количества NO и увеличение количества АФК, прежде всего супероксид-аниона [15], синтезируемого под действием НАД(Ф)-Н-оксидазы и кантинооксидазы, которые также активируются компонентами сигаретного дыма. Повышенная активность НАД(Ф)-Н-оксидазы служит одной из главных причин эндотелиальной гиперпродукции супероксид-аниона при патологических состояниях, ассоциированных с ускоренным сосудистым старением, включая АГ и гипергомоцистеинемию [18]. Также выявлена способность компонентов сигаретного дыма запускать апоптоз эндотелиоцитов посредством индукции каспазы-3 [19]. Необходимо отметить, что значительная часть супероксид-аниона превращается в мощный окислитель – пероксид водорода под действием супероксиддисмутазы, обладающей высокой константой скорости [20].

Еще одним важным источником АФК в сердце и сосудах служат митохондрии. Имеются данные, свидетельствующие о том, что компоненты сигаретного дыма нарушают работу митохондрий и влекут развитие митохондриального оксидативного стресса в разных типах клеток, в том числе составляющих сердечно-сосудистую систему [21]. В недавних исследованиях выявлено наличие у акролеина, главного токсического вещества сигаретного дыма, способности вызывать оксидативное повреждение митохондрий; также у курильщиков обнаружены высокие уровни оксидативно поврежденной митохондриальной ДНК [15].

Помимо повышенной концентрации супероксид-аниона и пероксида водорода (которые также участвуют в проатеро-

генных изменениях в сосудистом дереве [22], включая индукцию экспрессии провоспалительных генов), к настоящему времени имеется большое количество экспериментальных данных, указывающих, что пероксинитрит, синтезируемый из NO и супероксид-аниона, представляет собой главную угрозу функциональной целостности эндотелия [18]. Сигаретный дым, с одной стороны, сам изначально содержит пероксинитрит, который проникает в системный кровоток, а с другой – в нем находятся субстанции, ведущие к гиперпродукции пероксинитрита внутри клеток [23]. Повреждающий потенциал пероксинитрита заключается в его исключительной способности напрямую окислять вещества, а также участвовать в радикал-опосредованных реакциях нитрирования. Такие свойства позволяют пероксинитриту существенно нарушать функцию значительного числа белков (например, глутатионпероксидазы, играющей антиоксидантную роль; миелопероксидазы), повреждать мембрану клетки за счет перекисного окисления липидов, выключать критически значимые метаболические механизмы в митохондриях, вызывать серьезную альтерацию нуклеиновых кислот и запускать важнейшие сигнальные пути клеточного разрушения и воспаления, регулируемые ядерными PARP [Poly (ADP-ribose) polymerase] энзимами [24]. Эти повреждения настолько выражены, что делают несостоятельными механизмы репарации и ведут к гибели клетки через некроз либо апоптоз. Также имеются данные исследований, доказывающие прямое включение пероксинитрита и других АФК в сигнальные пути, опосредованные активацией ядерного фактора  $\kappa$ B [25], и как результат – индукцию широкого спектра провоспалительных механизмов, в том числе образование цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул, которые предрасполагают к развитию атеросклероза. В дополнение к этому установлено, что при старении, АГ и гипергомоцистеинемии [15] пероксинитрит нередко потенцирует в коронарных артериях экспрессию фактора некроза опухоли  $\alpha$ , который, в свою очередь, координирует здесь атерогенез.

Курение также увеличивает окислительную модификацию ДНК [26], способствуя тем самым ускоренному старению и канцерогенезу. Доказано, что компоненты сигаретного дыма вызывают схожие между собой повреждения ДНК в культуре фибробластов легких и эндотелиоцитах [27]. Поскольку

*in vivo* эндотелий представляет собой первоочередную линию защиты от циркулирующих в крови токсических веществ, предполагается выраженная окислительная модификация ДНК именно в клетках сосудистого русла. В настоящее время становится очевидным, что процессы репарации ДНК, в том числе на фоне повреждений, индуцированных курением, значимы с точки зрения ускоренного старения. Репарация окислительно модифицированной ДНК отличается широкомасштабностью и затрагивает большое количество участков генетического материала. Исходя из этого, считается, что изменения процессов репарации на фоне такой ее экстенсивности могут играть роль в преждевременном старении и канцерогенезе. В ряде работ [15] продемонстрирована прямая корреляционная зависимость между продолжительностью жизни и скоростью и точностью восстановления ДНК. Более того, V.Ames [28] была выдвинута гипотеза о непосредственной связи между окислительной модификацией ДНК и старением.

На сегодняшний день собраны убедительные доказательства о еще одном важном механизме, являющемся медиатором отрицательных эффектов окислительного стресса в эндотелии. Он заключается в активации PARP, ферментов, находящихся в ядре клеток эукариот [15]. *In vitro* индукция PARP наблюдалась в разных типах клеток, подвергшихся воздействию АФК и пероксинитрита. *In vivo* активация PARP в клеточных элементах сердца и эндотелиоцитах признана универсальным окислительно-ассоциированным эффекторным звеном в многообразных патологических состояниях, связанных с ускоренным сердечно-сосудистым старением [29]. Важно отметить, что компоненты сигаретного дыма активируют PARP в эндотелиоцитах коронарных артерий [30]. PARP-1 участвует в регуляции транскрипции генов в многих тканях. В частности, установлено их ключевое значение в опосредованной ядерным фактором κВ экспрессии провоспалительных цитокинов [31].

Данные эпидемиологических исследований указывают на самостоятельную потенцирующую роль пожилого возраста в развитии атеросклероза, и представляется, что кумулятивный эффект старения и курения оказывает негативное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. С момента выдвигания в 1956 г. D.Hagman [32] свободнорадикальной теории старения накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о взаимосвязи сердечно-сосудистого старения с усиленным окислительно-нитрозативным стрессом и снижением биодоступности NO [33]. С возрастом происходит увеличение активности и экспрессии НАД(Ф)-Н-оксидазы в сосудах, сочетающееся с угнетением антиоксидантных механизмов, например экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы [15]. Опираясь на эти факты, можно предположить, что по мере старения артерии становятся более чувствительны к окислительному стрессу, индуцированному курением. Это подтверждается данными, демонстрирующими повышенное образование АФК в стареющих артериях на фоне курения [15].

В ряде исследований описан провоспалительный сдвиг в экспрессии сосудистых цитокинов в коронарных артериях на фоне старения [34]. Важно отметить повышенное образование в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках с возрастом таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли α и β, интерлейкин-6, и повышение с возрастом аффинности ядерного фактора κВ [15]. Таким образом, предполагается, что возраст-обусловленный окислительно-нитрозативный стресс запускает и поддерживает активность ядерного фактора κВ и/или PARP (даже в отсутствие экзогенных прооксидантных факторов). Поскольку разнообразны антиоксидантные и противовоспалительные (например, NO-зависимые сигнальные) пути угнетаются с возрастом, можно сделать вывод о чрезвычайной уязвимости стареющих сосудов к провоспалительному влиянию сигаретного дыма.

Курение также влияет на жесткость артерий. В связи с этим заслуживает внимания работа A.Mahmud и соавт. [35], в кото-

рой на группе из 185 курильщиков и некурящих (средний возраст 22±5 лет) оценивались острые и хронические эффекты курения на свойства магистральных артерий. Состояние артериального русла оценивалось с помощью аппланационной тонометрии и оценки аортальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Было выявлено, что аортальное САД и индекс аугментации были достоверно выше, а амплификация ПАД на участке аорта–плечевая артерия достоверно ниже у курильщиков по сравнению с некурящими. Острыми эффектами, возникающими непосредственно после курения, явилось достоверное увеличение аортального АД и АД, измеренного на плечевой артерии, индекса аугментации и СРПВ. Таким образом, данное исследование указывает на то, что кроме всего прочего курение также повышает жесткость магистральных артерий. Помимо этого снижение амплификации ПАД у курильщиков отражает снижение эластичности у них артериального русла. В других работах продемонстрировано, что курение также уменьшает податливость как магистральных артерий эластического типа, так и артерий мышечного типа среднего калибра [35]. Y.Liang и соавт. [36] показали повышение индекса жесткости сонных артерий у курильщиков среднего и старшего возраста в сравнении с некурящими лицами. В дополнение к описанному механизму влияния курения на сосуды повышение жесткости артерий у курильщиков может быть обусловлено увеличением количества образующихся и циркулирующих катехоламинов, поскольку никотин также стимулирует симпатические ганглии и провоцирует в центральной нервной системе выброс симпатических медиаторов, кроме того, он угнетает продукцию NO и потенцирует эндотелиальную дисфункцию [37].

Также следует привести результаты открытой многоцентровой проспективной программы ЭКСПЕРТ (Постмаркетинговое наблюдение за эффективностью и влиянием препарата Экватор® на качество жизни у пациентов с артериальной гипертонией в амбулаторной практике) [38], в котором приняли участие 10 тыс. пациентов из 300 медицинских учреждений разных регионов России. В окончательный анализ вошло 4954 регистрационные карты. В исследование включались пациенты в возрасте 35–75 лет с впервые выявленной АГ и с ранне диагностированной АГ в случае недостижения целевых цифр АД < 140/90 мм рт. ст. на фоне приема тех или иных АГП. В соответствии с решением врача включенные пациенты переводились на терапию препаратом Экватор® с отменой ранее принимаемых ИАПФ, сартанов и/или антагонистов кальция. Период наблюдения равнялся 4 нед. Необходимо отметить, что 18,6% принявших участие в исследовании являлись курильщиками, среднее число сигарет, выкуриваемых в день, составляло 14,1±6,7. Более 10 сигарет в день выкуривали 50,7% больных. Длительность курения в среднем составила 21,5±11 мес. У 40,1% пациентов длительность курения была более 20 лет. В результате исследования было показано, что препарат Экватор® обладает хорошими антигипертензивными свойствами: выраженность снижения САД и ДАД была одинаковой у лиц разного пола (соответственно -28/13,1 мм рт. ст. у женщин и -28/13,6 мм рт. ст. – у мужчин), не зависела от наличия стенокардии напряжения и сахарного диабета. Через 1 мес от начала изменения терапии целевых уровней АД (<140/90 мм рт. ст.) достигли 51,5% пациентов: целевого САД – 59,7%, целевого значения ДАД – 69,4%.

Необходимо привести возможные механизмы, благодаря которым ФК А/Л эффективно снижает АД у курящих больных с ГБ. В литературе имеются немногочисленные данные [39], указывающие на то, что помимо блокады образования мощнейшего вазоконстриктора – ангиотензина II, ИАПФ, в частности лизиноприл, улучшают эндотелиальную функцию у курильщиков, увеличивая как тоническое, так и рецептор-опосредованное высвобождение NO. Предполагаются как минимум три механизма увеличения биодоступности NO на фоне применения ИАПФ [39]. Первый из них связан с тем, что препараты из данной группы способствуют замедлению деграда-

ции брадикинина и его накоплению в организме, а это в свою очередь ведет к увеличению образования NO через  $\beta_2$ -кининовые рецепторы [40]. Вместе с тем необходимо отметить, что данный путь продукции NO остается дискуссионным [41]. Другой механизм связан с тем, что ангиотензин II через повышение активности НАДФ/НАДФ-Н-оксидазы потенцирует образование супероксид-анионов [42], которые, с одной стороны, напрямую взаимодействуя с NO, ведут к его инактивации и распаду, с другой стороны, на фоне такой биохимической реакции нарастает выраженность оксидативного стресса, вызывающего окисление липопротеинов, последние, в свою очередь, после такой модификации приобретают способность увеличивать деградиацию NO в еще большей степени. Третий механизм связан с прямым антиоксидантным эффектом ИАПФ, который также может улучшать биодоступность NO [39].

Что касается применения антагонистов кальция у курящих пациентов с ГБ, то здесь следует привести результаты исследования О.В.Федоришиной и соавт. [43], сравнивавших антигипертензивную эффективность карведилола, небиволола и амлодипина у курящих и некурящих больных с ГБ. В работу были включены 130 пациентов с АГ 1–2-й степени, которые получали либо карведилол (n=56), либо небиволол (n=44), либо амлодипин (n=30). Внутри каждой из 3 лечебных групп пациенты также делились на подгруппы курящих и некурящих. Период наблюдения составил 8 нед. В результате было обнаружено, что у курящих больных АГ по данным СМАД выявлено ослабление антигипертензивного эффекта карведилола для САД и ДАД и небиволола – для САД. Также отмечена высокая антигипертензивная эффективность амлодипина независимо от статуса курения. На основании этого исследователи пришли к выводу, что амлодипин следует рекомендовать как один из препаратов выбора у курящих пациентов с ГБ. Говоря о механизмах, обеспечивающих выраженное антигипертензивное действие амлодипина, авторы указывают собственно на иной способ вазодилатации на фоне применения препаратов данного класса, связанный с блокадой кальциевых каналов, а не с влиянием на симпатическую нервную систему или функцию эндотелия. Сходным образом A.Leone [44] рекомендует

применение антагонистов кальция у курящих пациентов, поскольку, во-первых, на фоне курения возникает мощная вазоконстрикция, а во-вторых, с возрастом в стенке артерий формируются депозиты кальция, в еще большей степени потенцирующие их спазмы. Здесь также важно принимать во внимание, что, как указывалось выше, одним из важнейших неблагоприятных эффектов вдыхания табачного дыма служит ускорение сосудистого старения, которое, в свою очередь, стимулирует инволютивные процессы в сосудистой стенке, в том числе, вероятно, и отложение кальция. В такой ситуации применение блокаторов кальциевых каналов может явиться весьма рациональной лечебной тактикой.

Исходя из представленных данных, хороший антигипертензивный эффект ФК А/Л, полученный нами в подгруппе курящих пациентов с ГБ, возможно, объясняется с одной стороны, способностью ИАПФ, в частности лизиноприла, помимо торможения синтеза ангиотензина II, стимулировать образование NO, а с другой – блокадой вазоконстрикции, имеющей первостепенное значение при курении, на фоне применения антагониста кальция амлодипина в составе изучаемой ФК.

Таким образом, на основании полученных в настоящей работе результатов можно сделать вывод, что ФК А/Л (препарат Экватор®) обладает эффективными антигипертензивными свойствами как у курящих, так и у некурящих пациентов с ГБ. Следует отметить, что у курящих больных ГБ нередко сочетается с дислипидемией, и в такой клинической ситуации помимо контроля АД требуется нормализация липидного профиля крови. Здесь препаратами выбора согласно рекомендациям по лечению дислипидемий Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза являются статины [45]. На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке для такой категории пациентов имеется уникальная тройная ФК – препарат Эквамер® («Гедон Рихтер», Венгрия), сочетающая в себе мощные антигипертензивные свойства амлодипина и лизиноприла, а также позволяющая корректировать липидный спектр крови благодаря входящему в его состав представителю класса статинов – розувастатину.

## Литература/References

- Nakamura K, Barzi F, Lam TH et al.; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cigarette smoking, systolic blood pressure, and cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Stroke* 2008; 39 (6): 1694–702. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.496752.
- Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина. 2014; 5: 42–52. / Balanova Iu.A., Kontsevaia A.V., Shal'nova S.A. et al. Rasprostranennost' povedencheskikh faktorov riska serdечно-sosudistykh zabolevaniy v rossiiskoi populiatsii po rezul'tatam issledovaniia ESSE-RF. *Profilakticheskaja meditsina*. 2014; 5: 42–52. [in Russian]
- Комплексное наблюдение условий жизни населения. Федеральная служба государственной статистики. URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/KOUZ/survey0/index.html](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/KOUZ/survey0/index.html). / Komplexnoe nabludenie uslovij zhizni naseleniia. *Federal'naia sluzhba gosudarstvennoi statistiki*. URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/KOUZ/survey0/index.html](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/KOUZ/survey0/index.html). [in Russian]
- Судьба курящих в России. Пресс-выпуск №2643. Институт ВЦИОМ. URL: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=114927>. / Sud'ba kuril'shchikov v Rossii. *Press-vypusk №2643*. *Institut VTSIOM*. URL: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=114927>. [in Russian]
- Минздрав решил отучить россиян от курения запретом на продажу сигарет. Известия. URL: <http://izvestia.ru/news/656193> / Minzdrav reshil otuchit' rossiian ot kureniia zapretom na prodazhu sigaret. *Izvestiia*. URL: <http://izvestia.ru/news/656193> [in Russian]
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Неберицкая Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010; 7 (3): 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebiridze D.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii (Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertenzii i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov). *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipine or hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2417–28.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: 1–253.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612.
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31 (9): 1731–68.
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32 (7): 1359–66.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28 (1): 1–39.e14.
- Csiszar A, Podlutzky A, Wolin MS et al. Oxidative stress and accelerated vascular aging: implications for cigarette smoking. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2009; 14: 3128–44.
- Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S et al. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003; 107 (18): 2342–7.
- Czernin J, Waldherr C. Cigarette smoking and coronary blood flow. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45 (5): 395–404.
- Ungvari Z, Csiszar A, Edwards JG et al. Increased superoxide production in coronary arteries in hyperhomocysteinemia: role of tumor necrosis factor- $\alpha$ , NAD(P)H oxidase, and inducible nitric oxide synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (3): 418–24.
- Raveendran M, Wang J, Senthil D et al. Endogenous nitric oxide activation protects against cigarette smoking induced apoptosis in endothelial cells. *FEBS Lett* 2005; 579 (3): 733–40.
- Orosz Z, Csiszar A, Labinskyy N et al. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292 (1): H130–H139.
- Knight-Lozano CA, Young CG, Burrow DL et al. Cigarette smoke exposure and hypercholesterolemia increase mitochondrial damage in cardiovascular tissues. *Circulation* 2002; 105 (7): 849–54.
- Harrison D, Griendling KK, Lamas U et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91 (3A): 7A–11A.
- Jaimes EA, DeMaster EG, Tian RX, Raj L. Stable compounds of cigarette smoke induce endothelial superoxide anion production via NADPH oxidase activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (6): 1031–6.
- Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007; 87 (1): 315–424.

25. József L, Khreiss T, El Kebir D, Filep JG. Activation of TLR-9 induces IL-8 secretion through peroxynitrite signaling in human neutrophils. *J Immunol* 2006; 176 (2): 1195–202.
26. Loft S, Vistisen K, Ewertz M et al. Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans: influence of smoking, gender and body mass index. *Carcinogenesis* 1992; 13 (12): 2241–7.
27. Chen HW, Chien ML, Chung YH et al. Extracts from cigarette smoke induce DNA damage and cell adhesion molecule expression through different pathways. *Chem Biol Interact* 2004; 150 (3): 233–41.
28. Ames BN. Endogenous oxidative DNA damage, aging, and cancer. *Free Radic Res Commun* 1989; 7 (3–6): 121–8.
29. Bátkai S, Rajesh M, Mukhopadhyay P et al. Decreased age-related cardiac dysfunction, myocardial nitrate stress, inflammatory gene expression, and apoptosis in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293 (2): H909–H918.
30. Kamp DW, Srinivasan M, Weitzman SA. Cigarette smoke and asbestos activate poly-ADP-ribose polymerase in alveolar epithelial cells. *J Investig Med* 2001; 49 (1): 68–76.
31. Hassa PO, Covic M, Hasan S et al. The enzymatic and DNA binding activity of PARP-1 are not required for NF-kappa B coactivator function. *J Biol Chem* 2001; 276 (49): 45588–97.
32. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11 (3): 298–300.
33. Labinskyy N, Csiszar A, Veress G et al. Vascular dysfunction in aging: potential effects of resveratrol, an anti-inflammatory phytoestrogen. *Curr Med Chem* 2006; 13 (9): 989–96.
34. Csiszar A, Ungvari Z, Koller A et al. Aging-induced proinflammatory shift in cytokine expression profile in coronary arteries. *FASEB J* 2003; 17 (9): 1183–5.
35. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003; 41 (1): 183–7.
36. Liang YL, Shiel LM, Teede H et al. Effects of Blood Pressure, Smoking, and Their Interaction on Carotid Artery Structure and Function. *Hypertension* 2001; 37 (1): 6–11.
37. Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med* 1998; 3 (1): 21–8.
38. Глезер М.Г., Выгодин В.А., Авакян А.А., Прокофьева Е.Б. и соавт. Результаты российской Программы ЭКСПЕРТ (Постмаркетинговое наблюдение за Эффективностью и влиянием Препарата Экватор на качество жизни у пациентов с артериальной гипертонией в амбулаторной практике). *Кардиология*. 2014; 54 (3): 15–22. / Glezer M.G., Vygodin V.A., Avakian A.A., Prokofeva E.B. i soavt. Rezul'taty rossiiskoi Programmy EKSPERT (Postmarketingovoe nabludenie za Effektivnost'iu i vlianiem Preparata Ekvator na kachestvo zhizni u patsientov s arterial'noi gipertoniei v ambulat'noi praktike). *Kardiologiya*. 2014; 54 (3): 15–22. [in Russian]
39. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Lisinopril improves endothelial function in chronic cigarette smokers. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101 (1): 53–8.
40. Cachofeiro V, Sakakibara T, Nasjletti A. Kinins, nitric oxide, and the hypotensive effect of captopril and ramiprilat in hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 138–45.
41. Koh KK, Bui MN, Hathaway L et al. Mechanism by which quinapril improves vascular function in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83 (3): 327–31.
42. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74 (6): 1141–8.
43. Федоришина О.В., Протасов К.В., Дзизинский А.А. Эффективность антигипертензивных препаратов с вазодилатирующим действием в зависимости от статуса курения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12 (1): 25–31. / Fedorishina O.V., Protasov K.V., Dzizinskii A.A. Effektivnost' antigipertenzivnykh preparatov s vazodilatiuiushchim deistviem v zavisimosti ot statusa kurenii. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2013; 12 (1): 25–31. [in Russian]
44. Leone A. Does Smoking Act as a Friend or Enemy of Blood Pressure? Let Release Pandora's Box. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011: 264894.
45. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999–3058.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Кочетков Алексей Иванович** – ассистент каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: [ak\\_info@list.ru](mailto:ak_info@list.ru)

# Иммунные нарушения и развитие эндотелиальной дисфункции при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией

С.А.Бабанов<sup>✉1</sup>, Р.А.Бараева<sup>2</sup>, Д.С.Будаш<sup>1</sup>, А.Г.Байкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;

<sup>2</sup>БУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района». 443051, Россия, Самара, ул. Республиканская, д. 56

<sup>✉</sup>s.a.babanov@mail.ru

Для решения поставленных цели и задач исследования проведено комплексное обследование 145 человек с различными формами вибрационной болезни (ВБ) – 1-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации, 2-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации, 2-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), 1-й степени ВБ от воздействия общей вибрации, 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации, 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ и 30 человек контрольной группы. Установлено, что эндотелиальная дисфункция при ВБ и, особенно, в сочетании с АГ сопровождается иммунологическими нарушениями – дисбалансом гуморальных факторов иммунитета и цитокинов и характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкин – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) и снижением уровня противовоспалительного цитокина (ИЛ-4) при воздействии производственной вибрации, независимо от вида и, особенно, в сочетании с АГ. Доказано, что эндотелиальная дисфункция при изолированном течении ВБ от воздействия как локальной, так и общей вибрации и, особенно, в сочетании с АГ характеризуется повышением содержания в сыворотке крови эндотелина-1, а также факторов роста: трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), фактора роста эндотелия А (VEGF-A). Повышение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов с ВБ, независимо от вида действующей вибрации и, особенно, в сочетании с АГ сопряжено с изменениями показателей гемостаза – повышением содержания тромбозитарного фактора роста ВВ (PDGF-BB), фибронектина, фактора Виллебранда.

**Ключевые слова:** вибрационная болезнь, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, тромбозитарный фактор роста ВВ, фактор Виллебранда.

**Для цитирования:** Бабанов С.А., Бараева Р.А., Будаш Д.С., Байкова А.Г. Иммунные нарушения и развитие эндотелиальной дисфункции при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 32–37. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.32-37

## Immune alterations and endothelial dysfunction in patients with hand-arm vibration syndrome comorbid with hypertension

[Original article]

S.A.Babanov<sup>✉1</sup>, R.A.Baraeva<sup>2</sup>, D.S.Budash<sup>1</sup>, A.G.Baykova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russian Federation, Samara, ul. Chapayevskaya, d. 89

<sup>2</sup>Samara medico-sanitary unit №5 of Kirov district. 443051, Russian Federation, Samara, ul. Respublikanskaya, d. 56

<sup>✉</sup>s.a.babanov@mail.ru

**For citation:** Babanov S.A., Baraeva R.A., Budash D.S., Baykova A.G. Immune alterations and endothelial dysfunction in patients with hand-arm vibration syndrome comorbid with hypertension. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 32–37. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.32-37

### Abstract

A complete physical examination of 145 patients with various forms of hand-arm vibration syndrome (HAVS) and 30 patients of control group was performed in order to solve the aims and objectives of the research. The HAVS forms included 1st stage HAVS associated with local vibration, 2nd stage HAVS associated with local vibration, 2nd stage HAVS associated with local vibration comorbid with hypertension, 1st stage HAVS associated with general vibration, 2nd stage HAVS associated with general vibration, 2nd stage HAVS associated with general vibration comorbid with hypertension. It was observed that endothelial dysfunction in HAVS, especially when comorbid with hypertension, is accompanied by immune alterations such as humoral immunity factors and cytokines imbalance and is characterized by pro-inflammatory cytokine levels increase (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory cytokine level decrease (IL-4) from exposure to production vibration regardless of its type especially when comorbid with hypertension. It is proven that in isolated HAVS associated with local or general vibration, especially when comorbid with hypertension, endothelial dysfunction is characterized by increase of endothelin-1 serum level and growth factors such as transforming growth factor  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) increase. Increase of endothelin-1 serum level in patients with HAVS is associated with hemostatic alterations such as platelet-derived growth factor BB (PDGF-BB), fibronectin, and Willebrand factor increase.

**Key words:** hand-arm vibration syndrome, hypertension, endothelial dysfunction, platelet-derived growth factor BB, Willebrand factor.

**В**ибрационная болезнь (ВБ) во многих регионах Российской Федерации занимает одно из ведущих мест в структуре профессиональных заболеваний. Социально-гигиеническое значение ВБ в настоящее время обусловлено относительно большим удельным весом в структуре потери трудоспособности вследствие профессиональных заболеваний, молодым возрастом лиц, утративших профессиональную трудоспособность, развитием осложнений [1–5].

Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных ученых показано, что современная ВБ возникает при длительном, более 15 лет воздействии производственной вибрации, характеризуется большим разнообразием и сложностью патогенетических механизмов, полиморфностью симптоматики, хроническим течением, терапевтической резистентностью и нередко приводит к нарушению трудоспособности и инвалидизации контактных [1, 6, 7].

В экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что основу ВБ и ее осложнений составляют системные микроангиопатии, генез которых определяют многофакторные из-

менения: первично-механическое действие вибрации на сосуды микроциркуляторного русла, нейрогуморальные и гормональные сдвиги, процессы высокой липопероксидации и мембранопатия, изменения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, преимущественное нарушение микрогемодикуляции и гипоксия, формирование синдрома регенераторно-пластического дефицита [8, 9]. Клиническая картина ВБ характеризуется сосудистыми, неврологическими расстройствами, вовлечением в патологический процесс многих органов и систем с формированием «осложненных» форм. Наиболее часто ВБ сочетается с артериальной гипертензией (АГ). Ключевую роль в патогенезе АГ играет дисфункция сосудистого эндотелия [2, 10, 11].

**Цель исследования** – изучение иммунологических особенностей, эндотелиальной дисфункции и прогнозирования течения ВБ и ее сочетания с АГ.

### Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии



Таблица 1. Возрастно-половая характеристика и стаж контакта с вибрацией у обследованных лиц (M±m)

Группа	Клинический диагноз	Возраст	Стаж контакта с вибрацией	Всего (мужчины)
1-я	ВБ от воздействия локальной вибрации, 1-я степень	49,00±2,24	17,88±0,98	17
2-я	ВБ от воздействия локальной вибрации, 2-я степень	52,13±1,15	23,35±2,07	23
3-я	ВБ от воздействия локальной вибрации, 2-я степень в сочетании с АГ	55,28±1,29	27,42±2,16	30
4-я	ВБ от воздействия общей вибрации, 1-я степень	53,67±1,19	21,27±0,94	18
5-я	ВБ от воздействия общей вибрации, 2-я степень	53,65±1,11	25,96±1,39	26
6-я	ВБ от воздействия общей вибрации, 2-я степень в сочетании с АГ	56,12±1,43	29,13±1,54	31
7-я	Контрольная группа	50,27±0,90	–	30
Всего				175

Таблица 2. Цитокиновый профиль при ВБ от воздействия локальной вибрации и ее сочетании с АГ и лиц контрольной группы

Показатели	Контроль (n=30)	ВБ 1-й степени от воздействия локальной вибрации (n=17)	ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации (n=23)	ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ (n=30)	p <sub>3-4</sub>
ФНО-α, пг/мл	2,63±0,08	7,48±0,13*	7,40±0,19*	7,62±0,17*	<0,05
ИЛ-1β, пг/мл	30,73±0,47	47,59±1,70*	93,22±1,72*	110,29±1,64*	<0,05
ИЛ-8, пг/мл	16,05±1,01	61,71±1,77*	21,30±0,66*	71,12±0,84*	<0,01
ИЛ-4, пг/мл	26,27±0,48	20,88±0,84*	21,30±0,23*	18,70±0,29*	<0,05

Здесь и далее в таб. 3–5: \*достоверность различий показателей с группой контроля (p<0,001).

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» и отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района». Для решения поставленных цели и задач исследования проведено комплексное обследование 145 человек с разными формами ВБ: 1-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации, 2-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ, 1-й степени ВБ от воздействия общей вибрации, 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации, 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ и 30 человек контрольной группы. Возрастно-половая характеристика и данные по стажу контакта с производственной вибрацией обследованных лиц представлены в табл. 1.

Диагноз ВБ (вид вибрации, степень, клинические особенности неврологических и периферических сосудистых расстройств) устанавливался в соответствии с перечнем профессиональных заболеваний, утвержденным Приказом №417н Минздравсоцразвития РФ от 27 апреля 2012 г. «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», классификацией ВБ от воздействия локальной вибрации (утверждена Минздравом СССР 9 декабря 1985 г. №10-11/143), классификацией ВБ от воздействия общей вибрации (утверждена Минздравом СССР 1 сентября 1982 г. №10-11/60), критериями, предлагаемыми Национальным руководством «Профессиональная патология» (под редакцией академика РАН Н.Ф.Измерова, под эгидой Ассоциации медицинских обществ по качеству, 2011 г.), на основании данных санитарно-гигиенических условий труда [работа в контакте с локальной (или общей) вибрацией в уровнях, превышающих предельно допустимый уровень, свыше 15 лет], полного клинико-функционального обследования больных, включая методы неврологического исследования (определение порогов вибрационной чувствительности, альгезиметрия, термометрия, динамометрия, капилляроскопия, проба белого пятна).

Каждый случай ВБ (Т75.2) был установлен врачебной комиссией Областного центра профпатологии ГБУЗ СО «МСЧ №5 Кировского района». Диагноз АГ устанавливался в соответствии с последними клиническими рекомендациями (ВНОК,

2010; ЕОК, 2013). Все пациенты были обследованы в соответствии с обязательными диагностическими стандартами, рекомендованными ВНОК.

Работа проведена с соблюдением этических стандартов, гарантирующих уважение ко всем субъектам исследования, защиту их здоровья и прав в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (64-ая Генеральная Ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.). Всем обследованным была предварительно объяснена цель планируемого исследования, после чего ими была подписана унифицированная форма протокола добровольного информированного согласия, согласно Федеральному закону №323-ФЗ от 21.11.2011 (в редакции от 29.12.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.01.2016). Исследование было одобрено и утверждено этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ.

Больные с ВБ от воздействия локальной вибрации были представлены такими профессиями, как слесари-сборщики, сборщики-клепальщики, формовщики, полировщики, обрубщики. Больные с ВБ от воздействия общей вибрации были представлены водителями большегрузной техники, механизаторами сельскохозяйственных предприятий.

Показатели иммунного статуса определяли в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Института иммунологии ФМБА России. Уровни цитокинов: интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-4, ИЛ-8 в сыворотке крови – определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Определение содержания фактора некроза опухолей α (ФНО-α) в сыворотке крови осуществлялось при помощи набора реагентов BMS223/4 фирмы «Bioscience» иммуноферментным методом на планшетном фотометре-анализаторе Expert Plus (Biochrom, Великобритания). Определение содержания эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β<sub>1</sub> (ТФР-β<sub>1</sub>), фактора роста эндотелия А (VEGF-A) в сыворотке крови осуществлялось при помощи набора реагентов: В1-20052 Endothelin (1-21) фирмы «Biomedica», VEGF-A BMS249, ТФР-β<sub>1</sub> BMS277 фирмы «Bioscience» (Bender Med Systems), иммуноферментным методом на планшетном фотометре-ана-

Таблица 3. Цитокиновый профиль при ВБ от воздействия общей вибрации и ее сочетании с АГ и лиц контрольной группы

Показатели	Контроль (n=30)	ВБ 1-й степени от воздействия общей вибрации (n=18)	ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации (n=26)	ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ (n=31)	<i>p</i> <sub>6-7</sub>
ФНО-α, пг/мл	2,63±0,08	7,40±0,15*	7,86±0,19*	8,24±0,14*	<0,01
ИЛ-1β, пг/мл	30,73±0,47	246,22±9,25*	478,19±18,09*	512,16±8,36*	<0,05
ИЛ-8, пг/мл	16,05±1,01	60,50±0,63*	84,38±1,06*	99,13±0,96*	<0,01
ИЛ-4, пг/мл	26,27±0,48	19,67±0,30*	17,38±0,22*	14,14±0,28*	<0,05

лизаторе Expert Plus (Biochrom, Великобритания). Определение показателей системного гемостаза: тромбоцитарного фактора роста ВВ (PDGF-BB), фибронектина – осуществлялось при помощи набора реагентов: PDGF-BB BMS2071 фирмы «Bioscience», (Bender MedSystems), Fibronectin ELISA Kit TC 12030 фирмы «Technoclone» иммуноферментным методом на планшетном фотометре-анализаторе Expert Plus (Biochrom, Великобритания), определение фактора Виллебранда в плазме крови – набором реагентов НПО-РЕНАМ.

### Результаты и обсуждение

В исследовании выявлено достоверно значимое повышение концентрации ФНО-α у больных с ВБ независимо от вида воздействующей вибрации, более выраженное при сочетании ВБ с АГ. Так, при 1-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации концентрация ФНО-α составила 7,48±0,13 пг/мл (*p*<0,001); при 2-й – 7,40±0,19 пг/мл, (*p*<0,001), а при сочетании 2-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации с АГ концентрация ФНО-α составила 7,62±0,17 пг/мл (*p*<0,001).

При этом повышение ФНО-α в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 3-й группы – пациентами с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации (*p*<sub>3-4</sub><0,05).

В группе пациентов с ВБ 1-й степени от воздействия общей вибрации концентрация ФНО-α составила 7,40±0,15 пг/мл (*p*<0,001); при 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации – 7,86±0,19 пг/мл (*p*<0,001), а при сочетанном течении ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации с АГ концентрация ФНО-α достигла уровня 8,24±0,14 пг/мл (*p*<0,001). При этом повышение ФНО-α в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 6-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации (*p*<sub>6-7</sub><0,01).

ФНО-α – провоспалительный цитокин, продуцируемый моноцитами, макрофагами. Повышение его концентрации может быть обусловлено стимуляцией макрофагальной защиты организма при воздействии производственной вибрации как фактора повреждения, независимо от вида воздействующей вибрации, но более выраженное при 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации и в сочетании 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации с АГ.

При определении концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1β в крови пациентов с ВБ и при сочетании ВБ с АГ выявлено статистически достоверное повышение концентрации исследуемого цитокина во всех группах больных по сравнению с контролем. При этом наиболее выраженное увеличение концентрации ИЛ-1β было отмечено при ВБ от воздействия общей вибрации и при сочетании ВБ от воздействия общей вибрации с АГ. ИЛ-1β повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, обладает пирогенными свойствами, запускает реакции воспалительно-регуляторного каскада, стимулирует синтез коллагена, играет важную роль в развитии местного воспалительного процесса.

При 1-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации концентрация ИЛ-1β составила 47,59±1,70 пг/мл (*p*<0,001); при 2-й степени – 93,22±1,72 пг/мл (*p*<0,001), при 2-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ концентрация ИЛ-1β была еще выше и составила 110,29±1,64 пг/мл (*p*<0,001). При этом повышение ИЛ-1β в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 3-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации (*p*<sub>3-4</sub><0,05).

При 1-й степени ВБ от воздействия общей вибрации концентрация ИЛ-1β также была увеличена и составила 246,22±9,25 пг/мл (*p*<0,001). При 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации концентрация ИЛ-1β достигла уровня 478,19±18,09 пг/мл (*p*<0,001). При 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ концентрация ИЛ-1β составила 512,16±8,36 пг/мл (*p*<0,001). При этом повышение ИЛ-1β в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 6-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации (*p*<sub>6-7</sub><0,05).

Таким образом, выявлено более значимое повышение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1β при ВБ, наиболее выраженное при ВБ от воздействия общей вибрации, а также при сочетании ВБ и АГ, что может быть обусловлено большей площадью поверхности тела, контактирующей с общей вибрацией и, соответственно, реакцией иммунной системы, ее афферентного звена.

При определении провоспалительного цитокина ИЛ-8 у больных с ВБ было отмечено статистически достоверное повышение концентрации исследуемого цитокина в сыворотке крови как от воздействия локальной, так и от воздействия общей вибрации и при сочетании ВБ с АГ. При 1-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации выявлено более значимое повышение концентрации ИЛ-8 – до 61,71±1,77 пг/мл, чем при 2-й степени, когда уровень ИЛ-8 составил 21,30±0,66 пг/мл, хотя уровень достоверности различий с контрольной группой был высок и при 1-й, и при 2-й степени заболевания (*p*<0,001). При ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ концентрация ИЛ-8 была еще выше и достигла 71,12±0,84 пг/мл (*p*<0,001). При этом повышение ИЛ-8 в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 3-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации (*p*<sub>3-4</sub><0,01). При 1-й степени ВБ от воздействия общей вибрации концентрация ИЛ-8 была повышена в 3,8 раза и составила 60,50±0,63 пг/мл (*p*<0,001). При 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации концентрация ИЛ-8 была увеличена в 5,3 раза по сравнению с контролем и составила 84,38±1,06 пг/мл (*p*<0,001). При 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ концентрация ИЛ-8 составила 89,13±0,96 пг/мл (*p*<0,001).

При этом повышение ИЛ-8 в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ было до-

столверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными 6-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации ( $p_{6-7}<0,01$ ). Таким образом, у больных с ВБ и в сочетании с АГ было определено статистически значимое повышение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови. Такое повышение содержания провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) у больных с ВБ от воздействия локальной и общей вибрации и в сочетании с АГ свидетельствует об активации процессов воспаления, в механизмах индуцирования которого, возможно, играют роль как гипоксия периферических тканей, связанная с нарушением в них кровоснабжения и метаболических процессов, так и первичное изменение реактивности иммунной системы при воздействии локальной и общей вибрации и в сочетании с АГ. При исследовании уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови было выявлено достоверно значимое снижение его концентрации во всех группах больных по сравнению с контрольной группой. Более значимое снижение показателя ИЛ-4 отмечено у пациентов с ВБ от воздействия общей вибрации и в сочетании с АГ.

При 1-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации уровень ИЛ-4 был снижен до  $20,88\pm 0,48$  пг/мл ( $p<0,001$ ); при 2-й – концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови была снижена до  $21,30\pm 0,23$  пг/мл ( $p<0,001$ ), при ВБ от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ показатель ИЛ-4 был снижен еще более значимо и достиг  $18,70\pm 0,29$  пг/мл ( $p<0,001$ ). При этом снижение ИЛ-4 в группе больных со 2-й степенью ВБ от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными 3-й группы – с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации ( $p_{3-4}<0,05$ ).

При 1-й степени ВБ от воздействия общей вибрации показатель ИЛ-4 снижен в 1,3 раза по сравнению с контролем и составил  $19,67\pm 0,30$  пг/мл ( $p<0,001$ ); при 2-й степени – в 1,5 раза и составил  $17,38\pm 0,22$  пг/мл ( $p<0,001$ ), при 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови была снижена в 1,6 раза и составила  $14,14\pm 0,28$  пг/мл ( $p<0,001$ ).

При этом снижение концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови при 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 6-й группы – с изолированным течением 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации ( $p_{6-7}<0,05$ ).

При исследовании в крови у пациентов с ВБ было выявлено достоверно значимое повышение концентрации эндотелина-1 как при ВБ от воздействия локальной вибрации, так и при воздействии общей вибрации. При 1-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации уровень эндотелина-1 составил  $0,36\pm 0,03$  фмоль/мл ( $p<0,01$ ), при 2-й степени –  $0,44\pm 0,04$  фмоль/мл ( $p<0,001$ ), что статистически достоверно. При 1-й степени ВБ от воздействия общей вибрации уровень эндотелина-1 –  $0,34\pm 0,04$  фмоль/мл ( $p<0,01$ ), при 2-й степени –  $0,47\pm 0,03$  фмоль/мл ( $p<0,001$ ), что статистически достоверно. Однако наиболее значимое повышение концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови наблюдалось у пациентов с ВБ в сочетании с АГ, вне зависимости от вида воздействующей вибрации. Так, при воздействии локальной вибрации – при ВБ 2-й степени в сочетании с АГ уровень эндотелина-1 составил  $0,56\pm 0,02$  фмоль/мл ( $p<0,001$ ), при воздействии общей вибрации – при ВБ 2-й степени в сочетании с АГ уровень эндотелина-1 составил  $0,59\pm 0,04$  фмоль/мл ( $p<0,001$ ) соответственно.

Также наблюдалась высокая достоверность различий по данному показателю между группами с изолированным течением ВБ 2-й степени как от воздействия локальной, так и от воздействия общей вибрации и их сочетанием с АГ ( $p_{3-4}<0,01$  и  $p_{6-7}<0,01$  соответственно).

Таким образом, у больных с ВБ как от воздействия локальной, так и от воздействия общей вибрации выявлено повышение со-

держания эндотелина-1 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о повреждении эндотелия и формировании дисфункции эндотелия при воздействии локальной и общей вибрации. Высокие уровни эндотелина-1 у пациентов с ВБ, как от воздействия локальной, так и от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ, свидетельствуют о более выраженной эндотелиальной дисфункции и, как следствие, выраженной вазоконстрикции при сочетании этих двух заболеваний. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в развитии и прогрессировании не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и патологических изменений при ВБ. Определение уровня эндотелина-1 достаточно информативно, его лабораторный мониторинг во многом позволит прогнозировать течение ВБ, а также при выборе лечебной тактики позволит проследить за ее эффективностью и сделать выводы в случае необходимости ее коррекции.

При исследовании ТФР- $\beta$  у пациентов с ВБ было выявлено достоверно значимое повышение его концентрации в группах больных с ВБ независимо от степени тяжести и вида воздействующей вибрации и в сочетании ВБ 2-й степени (от воздействия локальной и общей вибрации) с АГ по сравнению с контролем.

Более значимое повышение концентрации данного фактора наблюдалось при 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации ( $p<0,001$ ), а также при вибрационной ВБ 2-й степени в сочетании с АГ независимо от вида воздействующей вибрации ( $p<0,001$ ). При этом также наблюдалась высокая достоверность различий по данному показателю между группами с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации и ее сочетания с АГ ( $p_{3-4}<0,05$ ).

При исследовании VEGF-A у пациентов с ВБ от воздействия локальной (или общей) вибрации и в сочетании с АГ также определялось значительное увеличение концентрации данного рогового фактора в группах больных по сравнению с группой контроля. Концентрация VEGF-A была увеличена как при 1-й, так и при 2-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации ( $p<0,05$  и  $p<0,01$  соответственно), а также при сочетании ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации с АГ ( $p<0,001$ ). При этом увеличение концентрации фактора роста эндотелия в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 3-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации ( $p_{3-4}<0,05$ ). Более значимое повышение концентрации VEGF-A наблюдалось при ВБ от воздействия общей вибрации до  $138,4\pm 12,1$  пг/мл ( $p<0,01$ ) при 1-й степени, до  $184,5\pm 13,2$  пг/мл ( $p<0,001$ ) при 2-й степени, а также при сочетании ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации с АГ –  $222,13\pm 8,3$  пг/мл ( $p<0,001$ ).

При этом увеличение концентрации VEGF-A в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными 6-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации ( $p_{6-7}<0,01$ ).

При определении PDGF-BB отмечено повышение концентрации данного фактора в группах больных с 1 и 2-й степенью ВБ от воздействия локальной вибрации ( $p<0,05$ ), при сочетании 2-й степени ВБ от воздействия локальной вибрации с АГ ( $p<0,01$ ). При этом повышение PDGF-BB в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными 3-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации ( $p_{3-4}<0,05$ ).

При определении PDGF-BB в группе больных с ВБ от воздействия общей вибрации определено значимое повышение концентрации данного фактора как при 1-й, так и при 2-й степени заболевания и при ее сочетании с АГ. Так, при

Таблица 4. Факторы роста, фибронектин и фактор Виллебранда при ВБ от воздействия локальной вибрации и при ее сочетании с АГ

Показатели	Контрольная группа (n=30)	ВБ 1-й степени от воздействия локальной вибрации (n=17)	ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации (n=23)	ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации и АГ (n=30)	$p_{3-4}$
ТФР- $\beta$ , нг/мл	28,4 $\pm$ 2,7	36,2 $\pm$ 1,4**	44,5 $\pm$ 4,6***	52,4 $\pm$ 3,1*	<0,05
VEGF-A, пг/мл	47,9 $\pm$ 5,7	118,6 $\pm$ 9,8**	149,7 $\pm$ 11,8***	167,2 $\pm$ 7,3*	<0,05
PDGF-BB, пг/мл	189,7 $\pm$ 21,34	232,8 $\pm$ 22,67**	256,6 $\pm$ 24,82**	287,4 $\pm$ 12,38***	<0,05
Фибронектин, мкг/мл	230,4 $\pm$ 19,62	296,7 $\pm$ 22,16	342,7 $\pm$ 24,83**	392,4 $\pm$ 14,78***	<0,05
Фактор Виллебранда в плазме, %	89,9 $\pm$ 2,9	108,0 $\pm$ 3,2	129,3 $\pm$ 2,4**	154,1 $\pm$ 1,9***	<0,05

Здесь и далее в табл. 5: \*\* достоверность различий показателей с группой контроля ( $p < 0,05$ ); \*\*\* достоверность различий показателей с группой контроля ( $p < 0,01$ ).

Таблица 5. Факторы роста, фибронектин и фактор Виллебранда при ВБ от воздействия общей вибрации и при ее сочетании с АГ

Показатели	Контрольная группа (n=30)	ВБ 1-й степени от воздействия общей вибрации (n=18)	ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации (n=26)	ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации и АГ (n=31)	$p_{6-7}$
ТФР- $\beta$ , нг/мл	28,4 $\pm$ 2,7	43,9 $\pm$ 2,8**	56,9 $\pm$ 3,2*	62,3 $\pm$ 2,1*	>0,05
VEGF-A, пг/мл	47,9 $\pm$ 5,7	138,4 $\pm$ 12,1***	184,5 $\pm$ 13,2*	222,13 $\pm$ 8,3*	<0,01
PDGF-BB, пг/мл	189,7 $\pm$ 21,34	290,43 $\pm$ 28,72***	320,14 $\pm$ 26,64*	347,1 $\pm$ 19,72*	<0,05
Фибронектин, мкг/мл	230,4 $\pm$ 19,62	390,6 $\pm$ 21,94***	460,3 $\pm$ 25,64*	493,2 $\pm$ 18,32*	<0,05
Фактор Виллебранда в плазме, %	89,9 $\pm$ 2,9	134,4 $\pm$ 3,5**	162,3 $\pm$ 4,7*	189,2 $\pm$ 2,9*	<0,05

1-й степени ВБ от воздействия общей вибрации достоверность различий с группой контроля  $p < 0,01$ . При этом повышение PDGF-BB в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации при ее сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными 6-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации ( $p_{6-7} < 0,05$ ).

При определении концентрации фибронектина выявлено достоверное ее повышение при ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации ( $p < 0,01$ ) и при ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ ( $p < 0,001$ ). При этом повышение уровня фибронектина в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными 3-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации ( $p_{3-4} < 0,05$ ).

При ВБ от воздействия общей вибрации уровень фибронектина был увеличен как при 1-й ( $p < 0,01$ ) и 2-й степенях заболевания ( $p < 0,001$ ), так и при 2-й степени в сочетании с АГ ( $p < 0,001$ ). При сочетании ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации с АГ выявленные изменения были достоверны не только по сравнению с контрольной, но и по сравнению с больными 3-й группы ( $p < 0,05$ ).

При исследовании фактора Виллебранда у пациентов с ВБ и в сочетании с АГ достоверно значимое повышение содержания данного фактора в плазме крови отмечалось в группе больных как с 1-й – 134,4 $\pm$ 3,5% ( $p < 0,05$ ), так и со 2-й степенью ВБ от воздействия общей вибрации – 162,3 $\pm$ 4,7% ( $p < 0,001$ ) и в сочетании с АГ – 189,2 $\pm$ 2,9% ( $p < 0,001$ ). При этом повышение фактора Виллебранда в плазме крови в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными 6-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия общей вибрации ( $p_{6-7} < 0,05$ ). Менее значимое, по сравнению с контролем, отличие выявлено при ВБ от воздействия локальной вибрации при 1-й степени – 108,0 $\pm$ 3,2%, ( $p > 0,05$ ), 2-й степени – 129,3 $\pm$ 2,4%, ( $p < 0,05$ ), при сочетании с АГ – 154,1 $\pm$ 1,9%

( $p < 0,01$ ). При этом повышение фактора Виллебранда в плазме крови в группе больных с ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ было достоверно значимо не только по сравнению с контрольной группой, но в сравнении с больными 3-й группы с изолированным течением ВБ 2-й степени от воздействия локальной вибрации ( $p_{3-4} < 0,05$ ).

Таким образом, у стажированных пациентов со 2-й степенью ВБ от воздействия общей вибрации, и особенно в сочетании с АГ, независимо от вида воздействующей вибрации, определяется увеличение сосудистых факторов роста, что может свидетельствовать о ремоделировании сосудов. Ремоделирование сосудистой стенки при АГ, в основе патогенеза которого лежит эндотелиальная дисфункция, наблюдается также у стажированных пациентов со 2-й степенью ВБ от воздействия общей вибрации без сопутствующей АГ. Выявленные изменения могут свидетельствовать о том, что общая вибрация при длительном воздействии приводит к развитию эндотелиальной дисфункции путем увеличения содержания в крови факторов роста сосудов, следствием которого является ремоделирование сосудистой стенки при ВБ.

### Заключение

1. Эндотелиальная дисфункция при ВБ, и особенно в сочетании с АГ, сопровождается иммунологическими нарушениями – дисбалансом гуморальных факторов иммунитета и цитокинов. Характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) и снижением уровня противовоспалительного цитокина (ИЛ-4) при воздействии производственной вибрации независимо от вида и особенно в сочетании с АГ.

2. Эндотелиальная дисфункция при изолированном течении ВБ от воздействия как локальной, так и общей вибрации, и особенно в сочетании с АГ, характеризуется повышением содержания в сыворотке крови эндотелина-1, а также факторов роста: ТФР- $\beta$ , VEGF-A.

3. Повышение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов с ВБ, независимо от вида воздействующей вибрации, и особенно в сочетании с АГ, сопряжено с изменениями показателей гемостаза – повышением содержания PDGF-BB, фибронектина, фактора Виллебранда.

## Литература/References

1. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В. и др. Труд и здоровье. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Izmerov N.F., Bukhtiarov I.V., Prokopenko L.V. i dr. Trud i zdorov'e. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
2. Профессиональные болезни. Под ред. Н.А.Мушкина, С.А.Бабанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. / Professional'nye bolezni. Pod red. N.A.Mukhina, S.A.Babanova. M.: GEOTAR-Media, 2018. [in Russian]
3. Бабанов С.А., Азовскова Т.А., Вакурова Н.В., Бараева Р.А. Вибрационная болезнь. Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий. М.: Вузовский учебник. Инфра-М, 2016. / Babanov S.A., Azovskova T.A., Vakurova N.V., Baraeva R.A. Vibratsionnaia bolezni'. Optimizatsiia diagnosticheskikh i lechebnykh meropriatii. M.: Vuzovskii uchebnik. Infra-M, 2016. [in Russian]
4. Потеряева Е.Л., Несина И.А., Люткевич А.А. и др. Программы оздоровления лиц, работающих в условиях высокого профессионального риска. Медицина труда и промышленная экология. 2010; 8: 6–10. / Poteriaeva E.L., Nesina I.A., Liutkevich A.A. i dr. Programmy ozdorovleniia lits, rabotaiushchikh v usloviakh vysokogo professional'nogo riska. Meditsina truda i promyshlennaia ekologiya. 2010; 8: 6–10. [in Russian]
5. Чудинова О.А., Борзунова Ю.М., Самохвалова Г.Н. и др. Системный подход к организации профилактики и лечения вибрационной болезни. Медицина труда и промышленная экология. 2010; 2: 23–5. / Chudinova O.A., Borzunova Yu.M., Samokhvalova G.N. i dr. Sistemnyi podkhod k organizatsii profilaktiki i lecheniia vibratsionnoi bolezni. Meditsina truda i promyshlennaia ekologiya. 2010; 2: 23–5. [in Russian]
6. Абраматец Е.А., Лахман О.Л., Давыдова Н.С., Кострица Н.Л. Характеристика биохимических и иммунологических показателей при воздействии локальной вибрации. Промышленная экология. 2005; 8: 88–90. / Abramats E.A., Lakhman O.L., Davydova N.S., Kostritsa N.L. Kharakteristika biokhimicheskikh i immunologicheskikh pokazatelei pri vozdeistvii lokal'noi vibratsii. Promyshlennaia ekologiya. 2005; 8: 88–90. [in Russian]
7. Абраматец Е.А., Лахман О.Л., Кудяева И.В. Некоторые аспекты иммунного реагирования больных при различной степени выраженности вибрационной болезни. Медицина труда и промышленная экология. 2007; 11: 30–3. / Abramats E.A., Lakhman O.L., Kudaeva I.V. Nekotorye aspekty immunnogo reagirovaniia bol'nykh pri razlichnoi stepeni vyrazhennosti vibratsionnoi bolezni. Meditsina truda i promyshlennaia ekologiya. 2007; 11: 30–3. [in Russian]
8. Шпагина Л.А., Власенко В.В., Кузнецова Г.В., Кириченко О.Б. Состояние гормональной регуляции при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией в ближайший и отдаленный послеcontactные периоды. Клинико-экспериментальное исследование. Бюл. Научного совета «Медико-экологические проблемы работающих». 2007; 2: 53–9. / Shpagina L.A., Vlasenko V.V., Kuznetsova G.V., Kirichenko O.B. Sostoianie gormonal'noi reguliatsii pri vibratsionnoi bolezni v sochetanii s arterial'noi gipertoniei v blizhaishii i otdalennyi poslekontaktnye periody. Kliniko-eksperimental'noe issledovanie. Biul. Nauchnogo soveta «Mediko-ekologicheskie problemy rabotaiushchikh». 2007; 2: 53–9. [in Russian]
9. Чачибая З.К., Шпагина Л.А., Герасименко О.Н. Системные механизмы сосудистых нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием Инновационные технологии в медицине труда и реабилитации. Белокураха, 16–17 мая, 2013; с. 169–70. / Chachibaia Z.K., Shpagina L.A., Gerasimenko O.N. Sistemnye mekhanizmy sosudistykh narushenii pri vibratsionnoi bolezni v sochetanii s arterial'noi gipertenziei. Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem Innovatsionnye tekhnologii v meditsine truda i reabilitatsii. Belokurikha, 16–17 maia, 2013; s. 169–70. [in Russian]
10. Бодиенкова Г.М., Иванская Т.И., Лизарев А.В. Иммунопатогенез вибрационной болезни. Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2006; 49 (3): 72–7. / Bodienkova G.M., Ivanskaia T.I., Lizarev A.V. Immunopatogenez vibratsionnoi bolezni. Biul. VSNTs SO RAMN. 2006; 49 (3): 72–7. [in Russian]
11. Егорова Н.В., Литовская А.В. Состояние иммунной системы при воздействии локальной вибрации. Медицина труда и промышленная экология. 1998; 4: 13–7. / Egorova N.V., Litovskaia A.V. Sostoianie immunnou sistema pri vozdeistvii lokal'noi vibratsii. Meditsina truda i promyshlennaia ekologiya. 1998; 4: 13–7. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бабанов Сергей Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ, гл. внештатный специалист по профпатологии Минздрава Самарской области. E-mail: s.a.babanov@mail.ru

**Бараева Римма Анатольевна** – зав. дневным стационаром БУЗ СО МСЧ №5 Кировского района

**Будаш Дарья Сергеевна** – ассистент каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ

**Байкова Антонина Геннадьевна** – лаборант каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ

# Проблемы раннего выявления бронхообструктивной патологии у кардиологических больных. Обзор специализированных респираторных опросников и особенности их применения у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией

А.А.Климова<sup>1</sup>, Л.Г.Амбатьелло<sup>1</sup>, Е.В.Смолякова<sup>1</sup>, С.Ю.Нистор<sup>2</sup>, К.А.Зыков<sup>3</sup>, И.Е.Чазова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России. 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

✉ ruanna89@mail.ru

Ведение пациентов с сердечно-сосудистой патологией и сопутствующими бронхообструктивными заболеваниями представляется актуальной проблемой на фоне их широкой распространенности среди взрослой популяции. В соответствии с последними рекомендациями GOLD 2017 без оценки респираторных симптомов невозможна постановка диагноза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и выбор опций фармакотерапии. Оценка симптомов у пациентов с кардиореспираторной патологией является ключевым элементом в диагностике как респираторных заболеваний, так и сердечно-сосудистых (ССЗ). Для достоверной оценки результатов стандартизированных респираторных опросников важно проводить дифференциальную диагностику обеих нозологий. На сегодняшний день разработано множество респираторных опросников, некоторые из них валидизированы и рекомендованы к применению в клинической практике у пациентов с ХОБЛ и БА. Однако их чувствительность и специфичность различна, данные опросники не могут быть взаимозаменяемы. При применении стандартизированных респираторных опросников у пациентов с сочетанной патологией ССЗ и бронхообструктивных заболеваний в некоторых случаях выявлено снижение их информативности, однако исследований по изучению данной проблемы крайне мало. В связи с чем актуальна разработка специализированных опросников для пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, кардиореспираторная патология, бронхообструктивные заболевания, ХОБЛ, респираторные опросники.

**Для цитирования:** Климова А.А., Амбатьелло Л.Г., Смолякова Е.В. и др. Проблемы раннего выявления бронхообструктивной патологии у кардиологических больных. Обзор специализированных респираторных опросников и особенности их применения у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией. Системные гипертонии. 2018; 15 (1): 38–44. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.38-44

## The problem of broncho-obstructive syndrome early detection in cardiological patients. Review of specialized respiratory questionnaires and their use in patients with comorbid cardiovascular and broncho-obstructive pathologies

[Review]

A.A.Klimova<sup>1</sup>, L.G.Ambatello<sup>1</sup>, E.V.Smolyakova<sup>1</sup>, S.Yu.Nistor<sup>2</sup>, K.A.Zykov<sup>3</sup>, I.E.Chazova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ya Cherepkovskaya, d. 15a;

<sup>2</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

<sup>3</sup>Research Institute of of Pulmonology of FMBA of Russia. 115682, Russian Federation, Moscow, Orekhovyi bul'var, d. 28

✉ ruanna89@mail.ru

**For citation:** Klimova A.A., Ambatello L.G., Smolyakova E.V. et al. The problem of broncho-obstructive syndrome early detection in cardiological patients. Review of specialized respiratory questionnaires and their use in patients with comorbid cardiovascular and broncho-obstructive pathologies. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 38–44. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.38-44

### Abstract

The management of patients with cardiovascular pathology and comorbid obstructive pulmonary diseases seems to be an urgent problem against the background of their widespread prevalence among the adult population. According to the latest recommendations of GOLD 2017, it is not possible to diagnose COPD and to select options for pharmacotherapy without assessing the symptoms. Evaluation of symptoms in patients with cardiorespiratory pathology is a key element in the diagnosis of both respiratory and cardiovascular diseases. It is important to conduct differential diagnosis of both nosologies for reliable evaluation of the results of standardized respiratory questionnaires. Many respiratory questionnaires have been developed now; some of them have been validated and recommended for use in clinical practice in patients with COPD and asthma. However, their sensitivity and specificity are different, these questionnaires can't be used interchangeably. In some cases, a decrease in the informative value of standardized respiratory questionnaires was revealed in patients with comorbid cardiovascular and obstructive pulmonary diseases. There are extremely few scientific works, that assess the same aspects of this problem. In connection with this, the development of specialized questionnaires for patients with comorbid cardiovascular and obstructive pulmonary pathology is relevant.

**Key words:** arterial hypertension, cardiovascular diseases, cardiorespiratory pathology, obstructive pulmonary diseases, COPD, respiratory questionnaires.

### Распространенность сердечно-сосудистых и бронхообструктивных заболеваний

Заболеваемость населения является основой для планирования ресурсов здравоохранения, необходимых для удовлетворения существующей потребности населения в разных видах медицинской помощи. В структуре общей заболеваемости

всего населения Российской Федерации в 2013 г., по данным Росстата, на первом месте стоят болезни органов дыхания (24,2%), на втором – болезни системы кровообращения (14,2%). У взрослого населения (старше 18 лет) на первом месте – болезни системы кровообращения (19,1%), на втором – болезни органов дыхания (24,2%).

Болезни системы кровообращения обуславливают около половины смертей в России. Несмотря на то что вклад данного класса причин смертности в общую смертность населения России в последние годы снижался (от 56,8% в 2010 г. до 50,1% в 2014 г. и 48% по данным помесячной регистрации за январь–декабрь 2015 г.), болезни системы кровообращения остаются наиболее частой причиной смерти и инвалидизации. Так, среди людей в возрасте 18 лет и старше, впервые признанных инвалидами в 2014 г., 33% получили инвалидность именно в связи с кардиологическими заболеваниями.

Основные представители группы бронхообструктивных заболеваний (БОЗ) – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА). ХОБЛ в России занимает первое место (55%) в структуре болезней органов дыхания, существенно опережая БА (19%) и пневмонию (14%). По последним данным Минздрава России, зарегистрированы более 2,4 млн больных с уже установленным диагнозом ХОБЛ, что составляет 2,3% взрослого населения страны. Большинство из них – это люди трудоспособного возраста. В этой популяции обострения ХОБЛ с дальнейшим ухудшением связаны с пропусками работы по больничному листу и ведут к потере работоспособности. Общая заболеваемость ХОБЛ и бронхоэктатической болезнью взрослого населения РФ увеличилась с 525,6 в 2005 г. до 668,4 в 2012 г. на 100 тыс. населения. Темп прироста составил 27,2%. Такая же динамика роста общей заболеваемости наблюдается во всех федеральных округах. Самые высокие показатели общей заболеваемости ХОБЛ отмечаются в Алтайском крае (2005 г. – 2753,4; 2012 г. – 3093,6; темп прироста – 12,4%, превышение над показателем по РФ в 2012 г. – в 4,6 раза), Чувашской республике (2005 г. – 1660,5; 2012 г. – 1950,4, темп прироста – 17,5%) и Владимирской области (2005 г. – 1463,2; 2012 г. – 1386,9; темп убыли – 5,2%). Самые низкие показатели общей заболеваемости ХОБЛ отмечаются в Еврейской автономной области (2005 г. – 42,9; 2012 г. – 191,3; прирост – в 4,5 раза), Магаданской области (2005 г. – 88,4; 2012 г. – 312,5; прирост – в 3,5 раза) и Ставропольском крае (2005 г. – 103,8; 2012 г. – 201,5; темп прироста – 94,1%).

Снижение общей заболеваемости ХОБЛ взрослого населения отмечено в 12 субъектах РФ (Белгородская, Владимирская, Калужская, Ярославская области, Чеченская Республика, Пермский край, Кировская, Ульяновская, Курганская, Иркутская, Новосибирская, Томская области). Во всех остальных субъектах РФ отмечается рост общей заболеваемости. Резкие колебания показателей общей заболеваемости наблюдались в Чеченской Республике (2005 г. – 523,6; 2007 г. – 54,5), что свидетельствует о неправильном и недостоверном статистическом учете [1].

### **Проблемы раннего выявления ХОБЛ в клинической практике. Хронические респираторные симптомы и их распространенность среди населения некоторых регионов РФ**

Данные официальной статистики нередко на порядок ниже, так как основаны преимущественно на учете клинически выраженных стадий ХОБЛ (т.е. среди больных с уже установленными диагнозами). Происходит это по причине того, что выявлению ХОБЛ на ранней стадии мешает длительный бессимптомный/малосимптомный период, пациенты обращаются к врачу лишь при обострении уже имеющегося заболевания, заметно снижающего качество жизни.

По определению, диагноз ХОБЛ устанавливается на основании выявления фиксированного ограничения скорости воздушного потока при спирометрическом исследовании, которое является «золотым стандартом» в диагностике ХОБЛ [2]. С момента последнего обновления в 2011 г. программы Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ основные изменения коснулись роли спирометрии в управлении заболеванием. Так, в рекомендациях GOLD 2017 г. (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) сделан акцент на оценку респираторных симптомов и их «отделение» от оценки спирометрических показателей. Несмотря на

то что исследование функции внешнего дыхания остается важным маркером обструкции, классификация пациентов по группам (A, B, C, D) и выбор опций фармакотерапии происходит на основании оценки респираторных симптомов и риска обострений.

Хроническими респираторными симптомами принято считать кашель, выделение мокроты и/или одышку, которые продолжаются более 12 нед в течение года [3]. Данные симптомы являются важным элементом в диагностике ХОБЛ, так как этот диагноз, по определению, следует предполагать у лиц, имеющих хотя бы один из перечисленных респираторных симптомов при наличии факторов риска развития данного заболевания в анамнезе [4].

Распространенность респираторных симптомов в общей популяции достигает 35%, по данным различных авторов [5]. По результатам завершившегося проекта GARD (The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases – Глобальный альянс против хронических респираторных заболеваний), проведенного по инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в том числе и в РФ, среди лиц старше 18 лет, в котором приняли участие более 7 тыс. респондентов, распространенность респираторных симптомов составляет 33,8% [6]. Наличие хотя бы одного респираторного симптома отмечали 41% опрошенных, участвующих в эпидемиологическом исследовании, выполненном в Рязанской области с использованием аналогичного протокола ВОЗ [7]. В Нижнем Новгороде за период с 01.09.08 по 30.09.09 респираторные симптомы были выявлены у 912 (42,77%) из 2124 респондентов (мужчины – 895, женщины – 1229). Лиц без респираторных симптомов было 1212 (57,1%). В общей выборке опрошенных лиц диагноз ХОБЛ установлен у 175 (8,24%) обследованных, а у пациентов с респираторными симптомами – в 19,18% случаев. Среди всех мужчин (n=895) ХОБЛ была диагностирована у 12,8%, среди женщин – в 4,9% случаев ( $p<0,01$ ) [8].

Проблемам распространенности хронических респираторных симптомов и раннего выявления ХОБЛ в РФ посвящен проект RESPECT (RESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related aetiology – Распространенность и диагностика ХОБЛ, а также ее этиология, связанная с курением), который проводился в Санкт-Петербурге (n=3000) и Архангельске (n=1500) совместно с Католическим университетом Левена (Бельгия) [9]. Исследование показало, что распространенность хронических респираторных симптомов среди пациентов, обратившихся на прием, составила 58,9%. Распространенность хронического кашля – 17,2%, выделения мокроты – 17,9%, одышки – 52,3%.

Распространенность ХОБЛ, выявленной на основании спирометрических критериев GOLD (постбронхолитический объем форсированного выдоха за 1-ю секунду/форсированная жизненная емкость легких менее 0,7), среди жителей Санкт-Петербурга в возрасте 35–70 лет составила 7,6% (95% доверительный интервал 6,3–9,1). Распространенность среди мужчин была значительно выше, чем среди женщин: 15,7% и 4,1% соответственно. В Свердловской области, по данным аналогичного исследования, распространенность ХОБЛ составила 8,2%, что в 1,4 раза превышает данные заболеваемости по обращаемости ( $p<0,01$ ), а показатели смертности от ХОБЛ превышают средние по РФ в 1,9 раза [7].

### **Коморбидность кардиологических и бронхообструктивных заболеваний. Распространенность, причины, общие звенья в патогенезе**

Ведение больных с бронхообструктивной патологией в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), представляется весьма актуальной проблемой, на фоне их широкой распространенности среди взрослой популяции. В новой программе GOLD 2017 г. отмечается, что тяжесть течения и прогноз ХОБЛ часто определяются внелегочными проявлениями заболевания, в особенности сердечно-сосудистой патологией.

ССЗ являются основной причиной госпитализации пациентов с ХОБЛ в 42% случаев, тогда как респираторные осложнения – только в 14% [10]. Отмечено, что среди пациентов с БА распространенность артериальной гипертензии (АГ) в 36% выше, чем у пациентов без бронхолегочной патологии. При ХОБЛ в качестве коморбидных состояний на первом месте стоит АГ, увеличивая смертность и количество госпитализаций от ХОБЛ в 4 раза (P.Регега, 2012). Среди пациентов с ХОБЛ АГ выявляется в 62,2% случаев, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 27%, атеросклероз сонных артерий – 43,6% и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 23,6% (Н.А.Кароли, 2011).

Высокая распространенность сочетанной кардиореспираторной патологии является не только результатом сочетания двух наиболее распространенных в общей популяции заболеваний. Также среди причин можно отметить общие факторы риска: курение (высокий процент курящих как среди мужского, так и женского населения), профессиональные вредности, низкая физическая активность, избыточная масса тела, храп и остановки дыхания во время сна, неблагоприятная экологическая обстановка [11, 12], генетическая предрасположенность (отягощенная наследственность по ИБС у больных ХОБЛ встречается более чем в 1/2 случаев (N.M.Kaplan, 1995; R.Ross, 1999)).

Среди причин высокой распространенности важно отметить существование определенных взаимосвязей с общими звеньями патогенеза между БОЗ и ССЗ. Согласно современным представлениям, отмечают следующие механизмы: артериальная гипоксемия и гиперкапния, повышение активности симпатoadrenalной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системное воспаление и оксидативный стресс, приводящие к эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из основополагающих патофизиологических механизмов повреждения респираторной и сердечно-сосудистой систем [13–15].

### Диагностика бронхообструктивной патологии у кардиологических больных

Наличие ХСН у пациентов с ХОБЛ/БА представляет определенные трудности диагностики, так как клинические проявления очень схожи и часто ХСН маскируется проявлениями острой или хронической дыхательной недостаточности. По данным разных авторов, в 62% наблюдений среди больных ХОБЛ старших возрастных групп выявлена ХСН. Среди симптомов, типичных для ХСН, указываются одышка и быстрая утомляемость, ортопноэ, ночные приступы сердечной астмы, плохая переносимость физической нагрузки, усталость, увеличение времени восстановления после прекращения нагрузки, отеки [18]. Большинство этих жалоб (например, одышка, нехватка воздуха при физической нагрузке, утомляемость) характерно как для ХОБЛ, так и для ХСН. Одышка является одной из первых и долгое время единственной жалобой 56–74% больных ХСН. А при исследовании больных ХОБЛ когорты ECLIPSE наличие одышки отметили 63–65% респондентов. Большая часть (62%) больных ХОБЛ характеризуют одышку как умеренную или выраженную [19, 20], повышенную утомляемость отмечают до 72% больных ХОБЛ и 68% пациентов с ХСН [19]. Проблемы, связанные с депрессивным состоянием и беспокойством, при ХОБЛ – от 8–80%, при ХСН – 10–60% [16].

Диагностика ИБС у больных ХОБЛ и/или БА также затруднена, в связи с отсутствием четких корреляций между клинической картиной ИБС и результатами инструментальных исследований. Нагрузочные ЭКГ-тесты, сцинтиграфия миокарда, холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиография не обладают у этих больных достаточным уровнем специфичности и чувствительности в диагностике ишемии миокарда (В.А.Чернецов, 2000). По данным разных авторов, в 66,7–84,4% случаев у больных ХОБЛ встречаются безболевые формы ишемии миокарда, в результате на первый план выступают не коронарный синдром, а признаки диспноэ.

По данным Российских национальных рекомендаций по диагностике и лечению больных с фибрилляцией предсердий

(ФП) 2011 г. ХОБЛ встречается у 10–15% больных с ФП и скорее является маркером сердечно-сосудистого риска в целом, чем специфическим фактором, предрасполагающим к ФП. При тяжелой ХОБЛ часто развивается мультифокальная предсердная тахикардия, которую можно спутать с ФП.

Из ряда эпидемиологических исследований известно, что ухудшение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности, как и основные кардиоваскулярные факторы риска. Продемонстрировано, что уменьшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на 10% увеличивало общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую – на 28%, риск развития ИБС – на 20% [17]. В связи с чем актуальным является изучение вопроса о необходимости внедрения спирометрии в ряд рутинных методов диагностики БОЗ у определенных групп кардиологических больных, сформированных на основании простых скрининговых методов. Примером служит применение стандартизированных опросников, в которых основное внимание уделяется основным респираторным симптомам [5], оценка которых, по рекомендациям GOLD 2017 г., необходима для постановки диагноза ХОБЛ и выбора фармакотерапии.

### Роль специализированных опросников в диагностике ХОБЛ

В медицинской практике существует множество опросников, которые используются в различных целях: оценки качества жизни, выраженности симптоматики, степени тяжести состояния больного, оптимизации лечения с учетом индивидуальных особенностей, определения прогноза заболевания. Опросники широко используются в том числе для объективизации и возможности статистической обработки материалов. Естественно, что каждый из опросников имеет как сильные, так и слабые стороны, и их информативность в решении определенных вопросов оценивается чувствительностью и специфичностью.

Одним из самых первых опросников, доступных для оценки качества жизни пациентов с ХОБЛ, стал **респираторный опросник больницы святого Георгия (The St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ)**. Он неудобен для больных и врачей из-за большого объема, поэтому на практике используется редко. Были созданы более короткие опросники, которые дают в той же мере корректные и сопоставимые результаты. Чтобы унифицировать оценку симптомов, а также улучшить подбор терапии, в стратегии GOLD предложено несколько опросников.

### Модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки – mMRC

Созданный в 1960 г. опросник Британского медицинского исследовательского совета (British Medical Research Council questionnaire – MRC) был направлен на выявление респираторных заболеваний, однако со временем был упрощен. Сегодня данный модифицированный опросник (mMRC) представляет собой шкалу, состоящую из 5 утверждений о связи степени выраженности одышки, которую испытывает больной, с физической активностью (табл. 1). Доказано наличие связи между выраженностью одышки и степенью бронхиальной обструкции, с показателями уровня здоровья, ограничением физической активности и со смертностью. Однако эта корреляция не столь сильна. Оценка только выраженности одышки не чувствительна в той мере, как показатели других способов оценки симптомов [21].

Для более полной оценки симптомов и их влияния на жизнь пациента используются опросники Британского медицинского исследовательского совета (COPD Assessment Test – CAT и COPD Control Questionnaire – CCQ).

### Опросник Британского медицинского исследовательского совета, тест оценки ХОБЛ–САТ

Опросник САТ был сформирован на основании наиболее информативных вопросов опросника больницы св. Георгия



Таблица 1. Шкала диспноэ mMRC

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1-я	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение
2-я	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3-я	Тяжелая	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4-я	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным выходить за пределы своего дома или одышка появляется при одевании и раздевании

Таблица 2. Опросник CAT

	От	Баллы	До
Я никогда не кашляю	0	1 2 3 4 5	Я постоянно кашляю
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0	1 2 3 4 5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0	1 2 3 4 5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на 1 лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1 2 3 4 5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на 1 лестничный пролет, возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1 2 3 4 5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0	1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
Я сплю очень хорошо	0	1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо
У меня много энергии	0	1 2 3 4 5	У меня совсем нет энергии

(The St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) и предназначен для простой и надежной оценки влияния ХОБЛ на повседневную жизнь больного (табл. 2).

Состоит из 8 пунктов: кашель, мокрота, сдавленность в грудной клетке, одышка при физической нагрузке, активность дома, уверенность вне дома, качество сна, утомляемость, каждый из которых оценивается пациентом по шкале от 0 до 5, что позволяет наиболее точно отражать самочувствие на данный момент. Важно, что балл по шкале CAT широко варьирует среди пациентов с разной выраженностью обструкции, что говорит о том, что уровень обструкции не всегда соотносится с выраженностью симптомов у пациента [22].

Опросник CAT включает в себя 8 вопросов, которые условно можно поделить на 3 основных домена (блоки вопросов), характеризующие симптомы, физическое функционирование и психоэмоциональное состояние пациента. В результате чего общий балл по опроснику будет складываться из суммы доменных баллов:

$$\text{CAT итоговый} = (\text{CAT симптоматический домен} + \text{CAT домен физического функционирования} + \text{CAT домен психоэмоционального состояния}).$$

**Домен оценки физического функционирования** направлен на оценку ограничений деятельности из-за проблем с дыханием и включает два вопроса: CAT5 – повседневные занятия дома, способность к самообслуживанию, CAT8 – подразумевает оценку ощущения пациентом полноты сил и энергии, высокий балл свидетельствует о снижении жизненной активности и обессилении.

**Домен оценки психоэмоционального состояния** включает 2 вопроса, а именно: CAT7 (качество сна из-за проблем с дыханием) и CAT6 (степень неуверенности и озабоченности по поводу ухудшения дыхания вне дома). Этот домен отражает субъективные чувства пациента, которые формируются на основании социально-экономического положения, жизненного личного опыта и отношения к жизни в целом. А часто беспокоящие пациентов с ХОБЛ мышечная слабость, потеря массы тела и снижение активности сами по себе могут приводить к развитию депрессивного состояния на фоне вынужденной социальной изоляции. Следует отметить, что CAT6 является симбиозом не только психоэмоционального, но и функционального домена.

**Симптоматический домен** состоит из основных симптомов: одышка при нагрузке – CAT4, кашель – CAT1 и ощущение сдавления в грудной клетке – CAT3, выделение мокроты – CAT2.

При интерпретации суммарных баллов по респираторному опроснику важно также оценивать баллы по каждому домену. На разных этапах лечения у больного ХОБЛ суммарный балл по опроснику CAT может оставаться неизменным, несмотря на положительную динамику симптоматического домена, за счет отрицательной динамики по домену психоэмоционального состояния или, наоборот, ввиду субъективных чувств пациента. Соответственно, возможности применения данного опросника значительно расширяются при сравнении его доменов на разных этапах ведения пациента.

#### Клинический опросник ХОБЛ Британского медицинского исследовательского совета – CCQ

Опросник CCQ впервые появился в GOLD в 2013 г. и был также рекомендован для обследования клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ХОБЛ, выпущенными в нашей стране (табл. 3). В зарубежной литературе J.Sundh и соавт. показали высокий уровень корреляции между значением индекса CCQ и смертностью [23]. Данный опросник позволяет объективизировать симптомы как за 1 день (24 ч), так и за последнюю неделю и дать им не только качественную, но и клиническую характеристику. Он, так же как и опросник CAT, состоит из 3 основных доменов, оценивающих сходные характеристики: симптомы, физическое функционирование и психоэмоциональное состояние пациента.

Данные респираторные опросники широко применяются в клинической практике и рекомендованы программой по Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ GOLD 2017 г. Каждый опросник имеет определенные особенности и отличия (табл. 4). Важность выбора опросника заключается в том, что они не могут быть взаимозаменяемы.

В ряде случаев используются опросники, рекомендованные Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society – ERS) к использованию врачами первичного звена здравоохранения для максимального снижения нагрузки на узких специалистов, учитывая высокую распространенность респираторных симптомов в популяции. Чувствительность и специфичность некоторых респираторных опросников представлена в табл. 5.

#### Опросник Международного союза борьбы с туберкулезом и легочными заболеваниями

Был создан Международным союзом борьбы с туберкулезом и легочными заболеваниями в 1984 г. (International

Таблица 3. Клинический опросник по ХОБЛ ССQ

Пожалуйста, обведите кружочком цифру, соответствующую ответу, который наилучшим образом описывает Ваше физическое и эмоциональное самочувствие за последние 7 дней. Отметьте только один ответ для каждого вопроса

В среднем, как часто за последние 7 дней Вы испытывали:	Совсем не испытывал	Редко	Время от времени	Иногда	Часто	Очень часто	Почти постоянно
1. Одышку, находясь в состоянии покоя?	0	1	2	3	4	5	6
2. Одышку при физической нагрузке?	0	1	2	3	4	5	6
3. Беспокойство, что Вы можете простудиться или что у Вас станет хуже с дыханием?	0	1	2	3	4	5	6
4. Подавленное настроение из-за проблем с дыханием?	0	1	2	3	4	5	6
В целом, как часто за последние 7 дней:							
5. Вы кашляли?	0	1	2	3	4	5	6
6. У Вас выделялась мокрота?	0	1	2	3	4	5	6
В среднем за последние 7 дней насколько Вы были ограничены в следующих видах деятельности из-за проблем с дыханием:	Совсем не ограничен(а)	Совсем немного ограничен(а)	Немного ограничен(а)	Умеренно ограничен(а)	Очень ограничен(а)	Крайне ограничен(а)	Совершенно ограничен(а) или не был способен(на) это делать
7. Тяжелые физические нагрузки (например, подниматься по лестнице, спешить, заниматься спортом)?	0	1	2	3	4	5	6
8. Умеренные физические нагрузки (например, ходить, выполнять работу по дому, переносить вещи)?	0	1	2	3	4	5	6
9. Повседневные занятия дома (например, одеваться, умываться)?	0	1	2	3	4	5	6
10. Общение с людьми (например, беседа, пребывание с детьми, посещение друзей/родственников)?	0	1	2	3	4	5	6

Таблица 4. Отличия между опросниками ХОБЛ

SGRQ	Шкала одышки mMRC	ССQ	CAT
Оценивает показатели здоровья и общего самочувствия	Оценивает только одышку	Оценка контроля заболевания	Оценивает влияние ХОБЛ на пациента
Применяется чаще в клинических исследованиях	Применяется в клинической практике	Применяется в клинической практике	Применяется в клинической практике
Длинный, 76 вопросов	Короткий, 1 вопрос	Средний, 10 вопросов	Средний, 8 вопросов
Требуется компьютер	Заполняется на бумаге	Заполняется на бумаге	Заполняется на бумаге

Таблица 5. Чувствительность и специфичность некоторых опросников, рекомендованных ERS к использованию врачами первичного звена здравоохранения

Опросник	Чувствительность, %	Специфичность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
IUATLD-84	36 (7–80)	94 (74–100)		
IPCRG	89,2	24,4		
COPD-PSTM	59,6	83,2		
SBQI COPD in Smokers	80,4	72,0		
SBQD COPD and Asthma	72,0	82,7		

Union Against Tuberculosis and Lung Disease questionnaire-84 – **IUATLD-84**). Обладает низкой чувствительностью 36% (7–80%) при высокой специфичности – 94% (74–100%) [24].

#### **Опросник для выявления пациентов с повышенным риском обструкции дыхательных путей**

Впервые был представлен в клинических рекомендациях по выявлению хронических заболеваний дыхательных путей Международной группы по первичной медицинской помощи (International Primary Care Respiratory Group – IPCRG) и исследовался в общей популяции жителей Бельгии и Голландии среди курильщиков в возрасте 40–70 лет, со стажем курения более 10 пачка/лет, с наличием респираторных симптомов, без установленного ранее диагноза ХОБЛ или БА. Чувствительность и специфичность данного опросника 89,2% и 24,4% соответственно [25].

#### **Опросник для выявления ХОБЛ в популяции (COPD-PSTM)**

Включает вопросы о наличии и описании характеристик кашля, мокроты, одышки, чувства тяжести в грудной клетке и различных анамнестических данных. При исследовании в США (штат Мичиган) 23 вопроса были определены как значимые ( $p < 0,01$ ), чувствительность и специфичность составили 59,6% и 83,2% соответственно [26].

#### **Опросник для выявления ХОБЛ у курящих и бывших курильщиков (Symptom-Based Questionnaire for Identifying COPD in Smokers, SBQI COPD in Smokers)**

В совместное рандомизированное исследование (Великобритания и штат Колорадо, США) были включены 818 пациентов старше 40 лет, курящих или бывших курильщиков [27]. Исследуемый опросник включал 52 пункта, 8 из которых показали непосредственную связь с наличием ХОБЛ. Чувствительность данного опросника составила 80,4%, специфичность – 72,0%. Однако изучение этого опросника в когорте некурящих пациентов еще не проводилось.

#### **Опросник, предназначенный для дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА, – Symptom-Based Questionnaire for Differentiating COPD and Asthma, SBQD COPD and Asthma**

Опросник был сформирован в ходе рандомизированного совместного исследования (Великобритания и штат Колорадо, США), направленного на оценку валидности 52 вопросов для дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА. В исследовании были включены 597 пациентов старше 40 лет с анамнестическими данными о предшествующей обструкции дыхательных путей или получавших лекарственную терапию по поводу респираторных заболеваний за последний год. Финальная редакция опросника была составлена из 9 статистически значимых пунктов: возраст, количество пачка/лет курения, ухудшающийся со временем кашель, госпитализации, связанные с проблемами с дыханием, нарастающая одышка, количество мокроты, простуда, опускающаяся в грудную клетку, лечение, связанное с проблемами с дыханием. Он рекомендован к применению в первичной амбулаторной помощи международной группой экспертов по респираторным заболеваниям. В отличие от других опросников, он удобен для дифференциального диагноза ХОБЛ с другими хроническими БОЗ. Чувствительность и специфичность данного опросника составила 72,0% и 82,7% соответственно.

#### **Применение респираторных опросников у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией**

Основными целями при обследовании пациентов с сопутствующей бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологией является оценка симптомов и степени влияния каждого заболевания на общее состояние здоровья пациента. В соответ-

ствии с последними рекомендациями GOLD 2017 г., оценка респираторных симптомов необходима также для постановки диагноза ХОБЛ и выбора опций фармакотерапии. В некоторых случаях применение специализированных респираторных опросников при коморбидности ССЗ и БОЗ представляет определенные трудности ввиду схожей клинической манифестации. Полученные результаты могут затруднить оценку течения заболевания у пациентов с БОЗ в сочетании с ХСН, поскольку выраженность симптоматики может быть связана с нарушением насосной функции сердца при сердечной недостаточности, а не с БОЗ. Таким образом, у пациентов с сочетанием ССЗ и БОЗ информативность опросников в некоторых случаях снижается.

Так, в исследовании, включающем 178 пациентов с ССЗ, на базе НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова в 2011–2013 гг. Б.М.Назаровой («Изучение безопасности и эффективности лечения селективным  $\beta$ -адреноблокатором больных ССЗ в сочетании с БОЗ») проводилась оценка выраженности клинической симптоматики у пациентов с ССЗ без БОЗ по каждой нозологии в отдельности (АГ, ИБС, нарушение ритма сердца – НРС, ХСН). При детальном анализе опросника САТ была выявлена значительная выраженность симптоматики у пациентов с ХСН по сравнению с пациентами с АГ, НРС, ИБС. В свою очередь, были получены данные, указывающие на снижение эффективности применения стандартизированного опросника САТ при сочетании ХОБЛ и ХСН.

Эти предположения также подтверждаются результатами исследования M.Dalgaard и соавт. (Prevalence of airflow obstruction in patients with stable systolic heart failure), опубликованного в журнале «BMC Pulmonary Medicine» в 2017 г. [28]. Исследование проводилось на когорте из 593 пациентов с ХСН (фракция выброса менее 45%, II–IV функциональный класс по NYHA), 12% из которых исходно имели установленный диагноз ХОБЛ. Средний возраст респондентов составлял 58–80 лет, из них 32% были активными курильщиками на момент исследования и 53% курили в прошлом. После проведения компьютерной спирометрии у 39% больных были выявлены изменения вентиляционных показателей по обструктивному типу. В группах сравнения отмечалось значимое влияние заболевания на качество жизни, с достоверным его снижением в группе больных с коморбидной патологией, что наиболее отразил тест САТ. Таким образом, при сочетании ССЗ и БОЗ информативность респираторных опросников снижается за счет того, что каждая патология усугубляет течение другой, в связи с чем создание специализированных опросников для пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией является, несомненно, актуальной задачей.

#### **Заключение**

Ведение пациентов с сердечно-сосудистой патологией и сопутствующими БОЗ представляется актуальной проблемой на фоне их широкой распространенности среди взрослой популяции. В соответствии с последними рекомендациями GOLD 2017 г., без оценки респираторных симптомов невозможны постановка диагноза ХОБЛ и выбор опций фармакотерапии. Оценка симптомов у пациентов с кардиореспираторной патологией является ключевым элементом в диагностике как респираторных заболеваний, так и ССЗ. Для достоверной оценки результатов стандартизированных респираторных опросников важно проводить дифференциальную диагностику обеих нозологий. На сегодняшний день разработано множество респираторных опросников, некоторые из них валидизированы и рекомендованы к применению в клинической практике у пациентов с ХОБЛ и БА. Однако их чувствительность и специфичность различна, данные опросники не могут быть взаимозаменяемы. При применении стандартизированных респираторных опросников у пациентов с сочетанной патологией ССЗ и БОЗ в некоторых случаях выявлено снижение их информативности, однако исследований по изучению данной проблемы крайне мало. В связи с чем актуальна разработка специализированных опросников для пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией.

## Литература/References

- Стародубов В.И., Леонов С.А., Вайсман Д.Ш. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими obstructивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в РФ в 2005–2012 годах. Медицина. 2013; 4. / Starodubov V.I., Leonov S.A., Vaisman D.Sh. Analiz osnovnykh tendentsii izmeneniia zabolevaemosti naseleniia khronicheskimi obstructivnymi bolezniami legkikh i bronhoektaicheskoj bolezni'u v RF v 2005–2012 godakh. Meditsina. 2013; 4. [in Russian]
- Инициатива Всемирной организации здравоохранения GARD. Российское респираторное общество. URL: <http://www.pulmonology.ru/about/gard/> / Initsiativa Vsemirnoi organizatsii zdorovookhraneniia GARD. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. URL: <http://www.pulmonology.ru/about/gard/> [in Russian]
- American Thoracic Society Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiological research (ATS-DLD-78-A). <http://www.thoracic.org/statements/resources/archive/rrdquacer.Pdf>
- Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Update 2014. <http://www.gold.org>
- Voll-Aanerud M, Eagan TM, Plana E et al. Respiratory symptoms in adults are related to impaired quality of life, regardless of asthma and COPD: results from the European community respiratory health survey. *Health Quality Life Outcom* 2010; 8: 107.
- Чучалин А.Г., Халтаев Н.Г., Абросимов В.Н. и др. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний. Рос. респираторное общество. 2010; 2: 56–66. / Chuchalin A.G., Khaltaev N.G., Abrosimov V.N. i dr. Otsenka rasprostranennosti respiratornykh simptomov i vozmozhnosti skringinga spirometrii v diagnostike khronicheskikh legochnykh zabolevani. Ros. respiratornoe obshchestvo. 2010; 2: 56–66. [in Russian]
- RESearch on the Prevalence and the Diagnosis of COPD and Its Tobacco-related Etiology (RESPECT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307799>
- Постникова Л.Б., Костров В.А., Болдина М.В., Зеляева Н.В. Распространенность хронической obstructивной болезни легких в крупном промышленном центре (Нижний Новгород). <http://www.pulmonology.ru/> / Postnikova L.B., Kostrov V.A., Boldina M.V., Zeliaeva N.V. Rasprostranennost' khronicheskoi obstructivnoi bolezni legkikh v krupnom promyshlennom tsentre (Nizhnii Novgorod). <http://www.pulmonology.ru/> [in Russian]
- Василенко Л.В. Эпидемиология ХОБЛ и эффективность программы легочной реабилитации в промышленном городе Свердловской обл., 2010 г. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2010. / Vasilenko L.V. Epidemiologiia KhOBL i effektivnost' programmy legochnoi rehabilitatsii v promyshlennom gorode Sverdlovskoi obl., 2010 g. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Samara, 2010. [in Russian]
- Nacional recommendations OSSN, RKO i REMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (IV). *Serdechnaya nedostatochnost* 2013; 81: 1–94.
- Pasceri V, Willerson JT, Yen ET. Direct proinflammatory effect of Creactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102 (18): 2165–8.
- Ратова Л.Г., Зыков К.А., Долгушева Ю.А. и др. Артериальная гипертензия и бронхообструктивная патология – особенности клинической картины. Системные гипертензии. 2012; 1: 54–8. / Ratova L.G., Zykov K.A., Dolgusheva Yu.A. et al. Arterial hypertension and obstructive lung disease – features of clinical picture. *Systemic Hypertension*. 2012; 1: 54–8. [in Russian]
- Таланцева М.С. Состояние сердечно-сосудистой системы и нейрогуморальной регуляции кровообращения у лиц с артериальной гипертензией в сочетании с obstructивными заболеваниями легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. / Talantseva M.S. Sostoianie serdechno-sosudistoi sistemy i neurogumoral'noi regulatsii krovoobrazheniia u lits s arterial'noi hipertenziei v sochetanii s obstructivnymi zabolevaniyami legkikh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2005.
- sosudistoi sistemy i neurogumoral'noi regulatsii krovoobrazheniia u lits s arterial'noi hipertenziei v sochetanii s obstructivnymi zabolevaniyami legkikh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2005. [in Russian]
- Pasceri V, Willerson JT, Yen ET. Direct proinflammatory effect of Creactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102 (18): 2165–8.
- Theander K. Symptoms and impact of symptoms on function and health in patients with COPD and CHF in primary health care. *Int J COPD* 2014.
- Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А. и др. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической obstructивной болезнью легких. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества. Системные гипертензии. 2013; 1: 5–34. / Chazova I.E., Chuchalin A.G., Zykov K.A. The diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive inflammatory pulmonary diseases. Guidelines of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the Russian Respiratory Society. *Systemic Hypertension*. 2013; 1: 5–34. [in Russian]
- Anthonsen NR, Connet JE, Enright PL et al. Hospitalizations and Mortality in the Lung health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
- Theander K, Hasselgren M, Luhr K et al. Symptoms and impact of symptoms on function and health in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure in primary health care. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2014; 9: 785–94.
- Karoli NA, Tsybulina AV, Rebrov AP. Comparative evaluation of subjective sensations of dyspnea in patients with various diseases. *Klin med* 2013; 12: 40–6.
- Bakke PS, Ronmark E, Eagan T et al. Recommendations for epidemiological studies on COPD. *Eur Res J* 2011; 38: 1261–77.
- Котляров С.Н. Структура респираторных симптомов и скрининг спирометрии в оценке хронической obstructивной болезни легких на уровне первичного звена медицинской помощи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2011. / Kotliarov S.N. Struktura respiratornykh simptomov i skringing spirometrii v otsenke khronicheskoi obstructivnoi bolezni legkikh na urovne pervichnogo звена meditsinskoi pomoshchi. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Riazan', 2011. [in Russian]
- Jones PW, Brusselle G. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *Eur Res J* 2011; 38 (1): 29–35.
- Sundh J, Janson C. Clinical COPD Questionnaire score (CCQ) and mortality. *Int J Chronic Obstructive Pulm Dis* 2012; 7: 833–42.
- Toren K. Asthma and asthma-like symptoms in adult assessed by questionnaires. *Chest* 1993; 104: 600–8.
- Kotz D, Nelemans P, Van Schayck CP, Wesseling G. External Validation of a Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) diagnostic questionnaire in smokers. Department of General Practice, School for Public Health and Primary Care (CAPHRI), Department of Epidemiology, Maastricht University, Department of Respiratory Medicine, Maastricht University Hospital, NL. [http://home.arcor.de/daniel-kotz/2007-30-11\\_NAF.pdf](http://home.arcor.de/daniel-kotz/2007-30-11_NAF.pdf)
- Martinez FJ, Raczek AE, Seifer FD et al. Development and Initial Validation of a Self-Scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS). *COPD. J Chronic Obstructive Pulm Dis* 2008; 5: 85–95.
- Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ et al. Symptom-Based Questionnaire for Identifying COPD in Smokers. *Respiration* 2006; 73: 285–29.
- Dalsgaard M, Plesner LL, Schou M et al. Prevalence of airflow obstruction in patients with stable systolic heart failure. *BMC Pulm Med* 2017; 17 (1): 6. DOI: 10.1186/s12890-016-0351-9

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Климова Анна Алексеевна** – соискатель отд. гипертензии, врач-кардиолог приемного отд.-дня ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ruanna89@mail.ru

**Амбатьелло Лали Гурамовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: lali.ambatiello@mail.ru

**Смолякова Екатерина Владимировна** – аспирант отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: smolyakovak@mail.ru

**Нистор Светлана Юрьевна** – науч. сотр. лаб. пульмонологии отд. клин. медицины НИМСИ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: nistor.lana@mail.ru

**Зыков Кирилл Алексеевич** – д-р мед. наук, проф. РАН, зам. дир. по научной и инновационной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА. E-mail: kirillaz@inbox.ru

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертензии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, зам. ген. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: chazova@hotmail.com

DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.45-50

# Антагонисты эндотелиновых рецепторов в лечении легочной артериальной гипертензии: рациональный выбор специфической терапии

Н.А.Кароли, С.И.Сажнова, А.П.Ребров<sup>✉</sup>

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

<sup>✉</sup>andreyrebrov@yandex.ru

Легочная гипертензия характеризуется стойким повышением легочного сосудистого сопротивления, приводящим к прогрессирующему нарастанию правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов. В основе развития легочной гипертензии лежат структурные изменения артерий и артериол малого круга кровообращения вследствие дисфункции эндотелия. Эндотелин-1 – основной патогенетический медиатор легочной артериальной гипертензии и потенциальная мишень для терапевтического воздействия. Эффективность антагонистов рецепторов эндотелина доказана в многочисленных доклинических и клинических исследованиях. Несмотря на различия в активности по отношению к разным рецепторам, эффективность двойных и селективных антагонистов рецепторов эндотелина у больных легочной артериальной гипертензией сравнима. Бозентан – наиболее широко применяющийся легочный вазодилатор, улучшает переносимость физических нагрузок, снижает темпы прогрессирования заболевания. Более современные антагонисты рецепторов эндотелина – амбризентан и мацитентан – обладают преимуществами, связанными не только с их эффективностью, но и значительно лучшим профилем безопасности.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов эндотелина, бозентан, амбризентан, мацитентан.

**Для цитирования:** Кароли Н.А., Сажнова С.И., Ребров А.П. Антагонисты эндотелиновых рецепторов в лечении легочной артериальной гипертензии: рациональный выбор специфической терапии. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 45–50. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.45-50

## Pulmonary hypertension: reasonable selection of specific therapy

[Review]

N.A.Karoli, S.I.Sazhnova, A.P.Rebrov<sup>✉</sup>

V.I.Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112

<sup>✉</sup>andreyrebrov@yandex.ru

**For citation:** Karoli N.A., Sazhnova S.I., Rebrov A.P. Pulmonary hypertension: reasonable selection of specific therapy. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 45–50. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.45-50

### Abstract

Pulmonary hypertension is characterized with persistent increase in pulmonary vascular resistance leading to progressive worsening of right ventricular failure and death. The basis for pulmonary arterial hypertension is structural changes in pulmonary arteries and arterioles caused by endothelial dysfunction. Endothelin-1 is the main pathogenic trigger of pulmonary hypertension and potential target for therapeutic exposure. The efficacy of endothelin receptor antagonists is proved in various preclinical and clinical studies. In patients with pulmonary arterial hypertension, the efficacy of dual and selective endothelin receptor antagonists is comparable despite the varied activity against various receptors. Bosentan is the most widely used pulmonary vasodilator which improves exercise tolerance and decelerates disease progression.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, endothelin receptor antagonists, bosentan, ambrisentan, macitentan.

Легочная гипертензия (ЛГ) – синдром, объединяющий состояния разнообразной этиологии и патогенеза, характеризуется стойким повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), приводит к прогрессирующему нарастанию правожелудочковой недостаточности и как следствие – смерти пациентов [1–7]. В соответствии с клиническими рекомендациями 2016 г. диагностическим критерием ЛГ является повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛАср)  $\geq 25$  мм рт. ст. в покое по данным манометрии, проведенной во время катетеризации правых отделов сердца [6, 7].

Современная классификация предполагает выделение 5 типов ЛГ в зависимости от причин ее возникновения и патофизиологических звеньев развития [6, 7]. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к редким заболеваниям и является прекапиллярным вариантом ЛГ. Являясь более узким понятием, для своего определения она требует ряда дополнительных показателей, таких как сердечный выброс, давление заклинивания легочной артерии и ЛСС [1, 8–10]. ЛАГ может быть идиопатической (ИЛАГ) или ассоциированной с другими патологическими процессами. Ассоциированными с ЛАГ заболеваниями могут быть болезни соединительной ткани (системная склеродермия, системная красная волчанка), врожденные пороки сердца, портальная гипертензия. К этому типу относят также ЛГ, инициированную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и приемом некоторых лекарственных средств, а также ЛГ новорожденных и редко встречающиеся виды ЛГ – веноокклюзионная болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз.

По данным разных авторов, распространенность ЛАГ варьирует от 15–20 до 52 на 1 млн населения [1, 11, 12]. Средний возраст, в котором диагностируют ЛАГ, составляет приблизительно 50 лет: по данным регистра REVEAL (Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management) –  $50,1 \pm 14,4$  года, по данным французского регистра –  $49 \pm 14$  или  $53 \pm 16$  лет в разных центрах. В то же время ЛАГ также наблюдается у новорожденных и людей старше 70 лет [8]. ЛАГ чаще выявляется у женщин, чем у мужчин: по данным регистра REVEAL, доля женщин с ЛАГ составляла 79,5% [8].

В основе развития ЛАГ лежат структурные изменения артерий и артериол малого круга кровообращения, которые возникают вследствие нарушения процессов пролиферации клеток сосудистой стенки, приводя к развитию гиперплазии интимы с гипертрофией и гиперплазией гладких мышечных клеток (ГМК) средней оболочки, утолщению адвентиции с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов, а на более поздних стадиях – фиброзным изменениям [3–8]. Ключевую роль в развитии указанных процессов играет дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазоактивными медиаторами. Эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением синтеза сосудорасширяющих и антипролиферативных веществ, таких как оксид азота и простагландин, гиперэкспрессией сосудосуживающих и пролиферативных веществ, таких как тромбоксан  $A_2$  и эндотелин-1 (ЭТ-1). Освобождение хемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию ГМК в интиму легочных артерий. Секреция вазоактивных медиаторов с вы-

раженным вазоконстрикторным действием способствует развитию тромбоза *in situ*, трансформируя состояние легочного сосудистого русла из обычного антикоагулянтного состояния, за счет продукции простаглицина и ингибитора тканевого активатора плазминогена, в прокоагулянтное. В результате образуется порочный круг, когда повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к прогрессирующему ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации [3–8]. Патологические процессы затрагивают все слои сосудистой стенки и различные типы клеток – фибробласты, эндотелиальные и ГМК [3–8, 13, 14]. В плазме крови у больных ЛАГ повышены уровни провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах нарушается метаболизм серотонина.

Клинически ЛАГ характеризуется одышкой при физической нагрузке, ограничением физической работоспособности, развитием отеков, обмороками, сопровождается развитием прогрессирующей правожелудочковой недостаточности и риском преждевременной смерти. ЛАГ относится к заболеваниям с крайне неблагоприятным прогнозом. Так, по данным регистра Национального института здоровья США (NIH, 1981–1985), средняя выживаемость больных ИЛАГ, не получающих специфической терапии, не превышает 2,8 года [1, 6, 12]. Результаты крупных национальных регистров ЛАГ свидетельствуют о том, что летальность больных ИЛАГ и семейной/наследственной ЛАГ составляет около 15% [1, 6, 8, 15], а у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, – достигает 30% [6, 15–18].

За истекшие 10–15 лет отмечен значительный прогресс в лечении пациентов этой тяжелой категории. В клиническую практику внедрены лекарственные препараты специфической патогенетической терапии. Однако по-прежнему широко применяется поддерживающее лечение: пероральные антикоагулянты, антагонисты кальция (группа дилтиазема и нифедипина), диуретики, кислород, дигоксин и другая вспомогательная терапия. Общие рекомендации для данной категории пациентов сводятся к постоянному и аккуратному приему фармакологических препаратов и стремлению к такому образу жизни, который минимизировал бы прогрессирование болезни и снижал смертность. Поскольку чаще ЛАГ болеют женщины детородного возраста, то необходимо настоятельно рекомендовать им избегать беременностей, так как смертность при беременности у пациенток с ИЛАГ составляет 30–56% [1, 6, 16].

В настоящее время в России доступно несколько вариантов таргетной лекарственной терапии ЛАГ: антагонисты рецепторов эндотелина – АРЭ (бозентан, амбризентан, мацитентан), аналоги простаглицина (илопрост), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигулат), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа – ИФДЭ-5 (силденафил). Современная терапия ЛАГ является молекулярно-направленной и разработана на основе изучения трех ключевых путей ремоделирования этих сосудов, один из которых связан с действием вазоактивного вещества – ЭТ-1 [8, 19, 20].

ЭТ-1 – наиболее мощный вазоконстрикторный, длительно действующий пептид эндотелиального происхождения, который вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ [20–22]. Вазоконстрикторный эффект ЭТ-1 в 100 раз превышает эффект норадреналина и в 10 раз – ангиотензина II. Широкий спектр патологических эффектов позволяет рассматривать ЭТ-1 в качестве основного патогенетического медиатора ЛАГ и потенциальной мишени для терапевтического воздействия. ЭТ-1 относится к семейству эндотелинов, которые присутствуют в легочной ткани, бронхоальвеолярном аппарате, легочных сосудах [20, 21]. Эндотелиальные клетки продуцируют исключительно ЭТ-1, состоящий из 21 аминокислоты, в то время как в других тканях организма образуются изоформы – ЭТ-2 и ЭТ-3. ЭТ-1 образуется из предшественника – большого ЭТ под действием ЭТ-конвертирующего фермента. Его базальная продукция повышается под дей-

ствием гипоксии, а также в результате воздействия ряда вазоактивных веществ (адреналин, ангиотензин II, вазопрессин), цитокинов – трансформирующего фактора роста  $\beta$ , интерлейкина-1 $\beta$  и тромбина. Большая часть ЭТ-1 освобождается в направлении ГМК и в меньшей степени – в просвет сосуда [21].

Эффект ЭТ-1 реализуется через специфические рецепторы 2 типов, связанные с белком G: ЕТА, которые экспрессируются преимущественно на ГМК сосудов, и ЕТВ, которые находят главным образом на эндотелиальных клетках и в меньшей степени – на ГМК и фибробластах. Секретируемый эндотелиальными клетками *de novo* под влиянием физиологических и патофизиологических стимулов ЭТ-1 опосредованно через рецепторы ЕТА вызывает вазоконстрикцию и пролиферацию ГМК сосудов малого круга кровообращения, а также активацию синтеза фибробластами белков внеклеточного матрикса. Напротив, воздействуя на рецепторы ЕТВ на эндотелиальных клетках, опосредованно через увеличение продукции оксида азота и простаглицина, ЭТ-1 стимулирует вазодилатацию. Подобный феномен и лег в основу разработки АРЭ с селективной блокадой рецепторов ЕТА. В ряде клинических исследований показано, что повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови и увеличение его экспрессии в ткани легких коррелируют с тяжестью ЛАГ [21].

В настоящее время эффективность неселективных и селективных АРЭ при ЛАГ доказана в многочисленных доклинических и клинических исследованиях. В Российской Федерации для лечения больных ЛАГ одобрены следующие АРЭ: неселективный АРЭ бозентан, селективный антагонист рецепторов ЕТА амбризентан и тканеспецифичный неселективный АРЭ мацитентан, на фоне приема которых отмечены повышении толерантности к физическим нагрузкам, снижение функционального класса (ФК) ЛАГ, улучшение гемодинамических показателей и увеличение времени до наступления клинического ухудшения [21].

Первым представителем данной группы препаратов стал бозентан. С 2001 г. он был рекомендован Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) для лечения больных ЛАГ с ФК III–IV (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ) с целью улучшения переносимости нагрузок, снижения темпов прогрессирования заболевания [21, 22]. В конце 2006 г. бозентан явился первым препаратом ЛАГ-специфической терапии, одобренным Фармакологическим комитетом в нашей стране, для лечения больных ИЛАГ, ЛАГ вследствие склеродермии без выраженного фиброза легких и при синдроме Эйзенменгера для улучшения толерантности к физическим нагрузкам и замедления темпов прогрессирования заболевания [21, 23]. Результаты рандомизированных контролируемых исследований – РКИ (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2) свидетельствуют о способности бозентана улучшать толерантность к физическим нагрузкам и ФК (ВОЗ), гемодинамические и эхокардиографические параметры, увеличивать время до развития клинического ухудшения у больных ЛАГ в сравнении с плацебо [7, 21].

В пилотном 12-недельном исследовании у 32 пациентов с ИЛАГ и ЛАГ-системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) ФК III–IV плацебо-корректированный прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) в группе бозентана составил +76 м (95% доверительный интервал – ДИ 12–139;  $p=0,021$ ) [24]. В РКИ BREATHE-1 213 пациентов с ИЛАГ и ЛАГ-СЗСТ были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения 62,5 мг бозентана или плацебо 2 раза в день в течение 4 нед, затем соответственно 125 или 250 мг дважды в день в течение 12 нед. Бозентан в сравнении с плацебо обеспечивал прирост Д6МХ на 44 м (95% ДИ 21–67 м;  $p=0,001$ ).

В РКИ BREATHE-5 у пациентов с синдромом Эйзенменгера ФК III бозентан в сравнении с плацебо в течение 16 нед обеспечивал снижение индекса ЛСС на  $-472,0$  дин/с/см<sup>5</sup> ( $p=0,04$ ), ДЛаср – на  $-5,5$  мм рт. ст.,  $p=0,04$  и повышал Д6МХ на  $+53,1$  м ( $p=0,008$ ) [24]. В РКИ EARLY с применением бозентана у пациентов с ЛАГ с ФК II (ВОЗ) [ИЛАГ, наследуемая ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ, ЛАГ-аноректики, ЛАГ-врожденный порок сердца]

отмечались достоверное улучшение гемодинамики, увеличение времени до прогрессирования ЛАГ. При оценке гемодинамических параметров к 6-му месяцу лечения наблюдалось снижение ЛСС – 22,6% (95% ДИ -33,5--10,0), а также снижение риска клинического ухудшения – 77% ( $p=0,01$ ) к 24-й неделе. Плацебо-корректированный прирост ДбМХ в группе бозентана составил +19 м (95% ДИ -33,6--10 [21]).

Таким образом, по результатам проведенных исследований, отчетливый эффект лечения наблюдается уже к 3–4-му месяцу применения препарата: увеличивается ДбМХ, уменьшается ФК ЛГ [20]. Начальная доза бозентана составляет 62,5 мг 2 раза в день с последующим увеличением дозы через 4 нед до 125 мг 2 раза в день при тщательном ежемесячном контроле ферментов печени [6, 7, 22, 24]. Эффективность оценивают через 8 нед лечения. Отменять препарат желательно постепенно, одновременно назначая другие лекарственные средства.

Побочные эффекты бозентана, выявленные в РКИ, включают нарушение функции печени с повышением уровня трансаминаз, периферические отеки, сердцебиение, боли в груди. Рекомендуется ежемесячный контроль за уровнем трансаминаз в крови у больных, получающих бозентан. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 11% больных [22]. Это увеличение дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом воздействия бозентана на уровень печеночных ферментов является дозозависимая конкуренция с желчными солями, что приводит к их задержке в гепатоцитах [7, 24]. Также нередки такие нежелательные реакции, как головная боль, задержка жидкости и/или периферические отеки. Бозентан может вызывать развитие анемии за счет гемодилуции, что требует контроля за уровнем гемоглобина и гематокрита [21]. Важно также, что бозентан, активируя систему цитохрома P450, взаимодействует со многими лекарственными препаратами, в частности с варфарином, в связи с чем рекомендован обязательный контроль международного нормализованного отношения в начале применения бозентана и при увеличении дозы [20]. Также необходимо отметить эмбриофетальный риск всех АРЭ и, в частности, бозентана [22].

Согласно данным, опубликованным Н.А.Шостак и соавт. (2017 г.), по результатам исследования, проведенного в 44 регионах России и включавшего 198 больных с разными вариантами ЛАГ, 68% пациентов была назначена ЛАГ-специфическая терапия. Из них 66,7% принимали 1 препарат, 31,7% – 2 и 1,6% – 3. Из больных, получавших ЛАГ-специфическую терапию, силденафил принимали 75,4% (51,1% от всей когорты), в том числе 31,2% в комбинации с бозентаном, 7,5% – с илопростом и 4,3% – с препаратом клинического исследования. Бозентан принимали 40,4% пациентов (27,4% от всей когорты), илопрост – 9,5% (6,5% от всей когорты) и 9,6% – препарат в рамках исследований (6,5% от всей когорты). Для сравнения, в американском регистре REVEAL все классы ЛАГ-специфических препаратов имеют сопоставимую частоту назначения: силденафил получали 49%, бозентан – 47%, простагоиды – 42%, илопрост – 9,7% больных. Различия в доле назначаемых препаратов связаны с лекарственным обеспечением и стоимостью препаратов в стране [20].

В настоящее время эффективная терапия ЛАГ возможна благодаря новому генерическому производному бозентана – Бозенексу (ЗАО «ИИХР», Россия). В 2016 г. в Санкт-Петербурге проводилось открытое рандомизированное перекрестное двухэтапное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Бозенекс таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг [действующее вещество – бозентан] производного непатентованное наименование (МНН) – бозентан] производства ЗАО «ИИХР», Россия, и Траклир таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг [действующее вещество (МНН) – бозентан] производства «Актелион Фарма-сьютикалз Лтд.», Швейцария, с участием здоровых добровольцев. Данное исследование установило полную биоэквивалентность указанных препаратов. На сегодняшний день бо-



# Бозенекс®

МНН Бозентан

*путь свободен*

**Способствует улучшению** ключевых гемодинамических параметров и толерантности больных к физическим нагрузкам\*

**Пролонгирует** время до клинического ухудшения\*

**Позитивно влияет** на клинические исходы\*



\* данные из инструкции по медицинскому применению  
Реклама. РУ ЛП-004208 21.03.2017 г. Отпускается по рецепту врача.  
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ,  
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

зентан остается наиболее широко применяющимся легочным вазодилататором, способствуя улучшению толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов с ЛАГ [6].

Селективным антагонистом рецепторов ETA является несельфонamidный APЭ, производное пропаноэвой кислоты – амбризентан. У амбризентана селективность в отношении ETA в 4 тыс. раз выше, чем ETB, однако клиническая значимость такой селективности сегодня не до конца изучена [22]. В 2007 г. амбризентан как первый селективный APЭ был разрешен FDA для лечения больных ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) в дозах 5 и 10 мг с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания [21, 22, 25]. В 2012 г. амбризентан одобрен в России для лечения больных ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) [21].

Препарат исследовался в пилотном и двух плацебо-контролируемых исследованиях [25]. В двух 12-недельных плацебо-контролируемых РКИ – ARIES-1 (n=202) и ARIES-2 (n=192) изучались эффективность и безопасность амбризентана, применяемого в различных дозовых режимах: 2,5 или 5 мг – в ARIES-1; 5 или 10 мг – в ARIES-2 [24, 25]. В оба РКИ включались пациенты в возрасте старше 18 лет с ЛАГ различной этиологии (ИЛАГ, ЛАГ вследствие приема аноректиков, ЛАГ-СЗСТ или ЛАГ-ВИЧ), при любом ФК. Однако большинство больных имели ФК II (ARIES-1 – 32%; ARIES-2 – 45%) или III (ARIES-1 – 58%; ARIES-2 – 52%), с небольшой долей ФК I (ARIES-1 – 2,5%; ARIES-2 – 1,5%) и IV (ARIES-1 – 7%; ARIES-2 – 2%). Средний плацебо-корректированный прирост ДбМХ к 12-й неделе лечения (первичная конечная точка) в ARIES-1 составил +31 м ( $p=0,008$ ) и +51 м ( $p=0,001$ ) в группах лечения 5 и 10 мг соответственно; в ARIES-2 – +32 м ( $p=0,02$ ) и +59 м ( $p=0,001$ ) в группах лечения 2,5 и 5 мг амбризентана соответственно. У 280 больных, завершивших 48 нед монотерапии амбризентаном, улучшение ДбМХ составило +39 м по сравнению с исходной. В 3 группах различных дозовых режимов терапии прирост ДбМХ варьировался от +31 до +59 м. В сравнении с плацебо амбризентан не влиял на риск развития фатального исхода или потребность в госпитализации. В РКИ ARIES-1/2 частота фатальных исходов и потребности в госпитализации по причине прогрессирования ЛАГ существенно не различалась в группах амбризентана и плацебо.

Пациенты, завершившие ARIES-1 и 2, были включены в открытое наблюдательное исследование безопасности и эффективности амбризентана, ARIES-E (n=383). Через 2 года наблюдения пациенты, получавшие 5 и 10 мг амбризентана, продемонстрировали прирост в тесте с бМХ соответственно +23 и +28 м. Улучшение или отсутствие отрицательной динамики по ФК ВОЗ через 2 года произошло у 79–80% пациентов, а 72% больных за период наблюдения не продемонстрировали клинически значимых событий ухудшения ЛАГ. В подгруппе из 59 пациентов, которым выполнялась катетеризация правых отделов сердца, отмечено достоверное снижение ДЛАСр, ЛСС, сердечного индекса [25].

Рекомендованная доза амбризентана составляет 5 мг 1 раз в сутки с возможным увеличением до 10 мг. Отеки являются одним из частых побочных эффектов APЭ. По данным исследований ARIES-1 и 2, они встречались у 17% пациентов, получавших амбризентан (n=261), и 11% – принимавших плацебо (n=132) [25].

Частота нарушений функции печени составляет от 0,8 до 3%, что меньше, чем при применении бозентана. В исследованиях ARIES-1 и 2 отсутствовали пациенты с повышением уровня аминотрансфераз более 3 раз верхней границы нормы. По данным ARIES-E, при длительном использовании амбризентана (период наблюдения – 2 года) риск поражения печени составляет 2% [24].

Новым двойным APЭ, созданным с целью улучшения эффективности и повышения безопасности терапии за счет тканевой специфичности, является мацитентан [21, 22, 26, 27]. Препарат имеет улучшенные физико-химические свойства за счет увеличения доли неионизированных форм молекулы,

что способствует проникновению через липофильные клеточные мембраны и повышению пенетрации препарата в ткани [21]. Повышенная пенетрация в ткани за счет липофильных свойств способствует терапевтическим преимуществам, в частности удлинению периода полужизни *in vivo*, а также более мощному предотвращению аутокринно-паракринных эффектов ЭТ-1. В октябре 2013 г. неселективный APЭ мацитентан был одобрен FDA для лечения больных ЛАГ для предотвращения ее прогрессирования (смерть, потребность в назначении парентеральных простаноидов, трансплантация легких, предсердная септостомия или другое клиническое ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ-специфической терапии) на основании результатов длительного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования SERAPHIN [7, 21, 22, 27].

Пациенты (n=742), имеющие ИЛАГ или наследуемую ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ после хирургической коррекции врожденного порока сердца – системно-легочных шунтов, ЛАГ-ВИЧ или вследствие приема лекарственных препаратов/токсинов, были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения мацитентана 3 мг (n=250) и 10 мг (n=242) или плацебо (n=250) 1 раз в сутки в течение примерно 100 нед [24]. Комбинированной первичной конечной точкой явился период времени до развития первого клинического события, связанного с ухудшением течения ЛАГ (прогрессирование заболевания, инициация терапии парентеральными простаноидами, трансплантация легких, предсердная септостомия), или наступления фатального исхода. Прогрессирование ЛАГ устанавливалось при достижении совокупности трех критериев – снижение ДбМХ на 15% и более по сравнению с исходной величиной (результат подтверждался в 2 тестах, проведенных в различные дни в течение 2-недельного периода), ухудшение клинической симптоматики ЛАГ (ухудшение ФК, появление признаков декомпенсации правого желудочка без существенной динамики при применении пероральных диуретиков), потребность в дополнительной терапии. Применение мацитентана в дозах 3 мг [относительный риск 0,70 (97,5% ДИ 0,52–0,96;  $p=0,01$ )] и 10 мг [относительный риск 0,55 (97,5% ДИ 0,39–0,76;  $p=0,001$ )] в сравнении с плацебо способствовало снижению риска заболеваемости и смертности при ЛАГ на 30 и 45% соответственно [7, 24]. Эффект терапии не зависел от того, получали ли больные исходно сопутствующую ЛАГ-специфическую терапию ИФДЭ-5, пероральными или ингаляционными простаноидами. К 6-му месяцу наблюдения в группе плацебо ДбМХ уменьшилась на 9,4 м, в группах лечения мацитентаном прирост дистанции составил +7,4 м при назначении дозы 3 мг [эффект терапии +16,8 м в сравнении с плацебо (97,5% ДИ 2,7–3,4;  $p=0,01$ )] и +12,5 м – при назначении 10 мг [эффект терапии +22,0 м в сравнении с плацебо (97,5% ДИ 3,2–40,8;  $p=0,008$ )]. ФК улучшился по сравнению с исходным к 6-му месяцу лечения у 13% больных в группе плацебо, 20% – в группе мацитентана 3 мг ( $p=0,04$ ) и 22% – в группе 10 мг ( $p=0,006$ ).

Из 742 пациентов у 187 была проведена катетеризация правых отделов сердца исходно и через 6 мес терапии [28]. По сравнению с группой плацебо терапия мацитентаном вызывала достоверное снижение ЛСС и ДЛАСр, повышение сердечного индекса, а также снижение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

В настоящее время такие препараты, как мацитентан и риоцигуат, доказавшие свою эффективность в отношении долгосрочных исходов в рандомизированных клинических исследованиях, предложено называть препаратами II поколения в отличие от препаратов I поколения, влияющих в основном на симптоматику ЛАГ, – бозентана и сиденафила [21]. У пациентов с впервые выявленной ЛАГ мацитентан следует рассматривать как препарат первого выбора в связи с наилучшими показателями эффективности (влияние на прогноз – риск и частоту госпитализаций, риск событий заболеваемости и смертности) [21]. В исследовании SERAPHIN показано сниже-



ние риска заболеваемости и смертности у больных с впервые выявленной ЛАГ при назначении мацитентана 10 мг в сравнении с плацебо. В пользу инициации мацитентана при выборе АРЭ – лучший профиль межлекарственных взаимодействий и переносимости, а также доказанное положительное влияние на качество жизни этих тяжелых больных. Назначение генериков бозентана, напротив, может привести к клиническому ухудшению заболевания.

Терапия мацитентаном характеризуется благоприятным профилем переносимости [7]. Частота более чем 3-кратного повышения трансаминаз и развития периферических отеков не различалась в группах лечения, что указывает на отсутствие гепатотоксичности препарата. При назначении мацитентана достоверно чаще в сравнении с плацебо отмечалась анемия. Снижение гемоглобина на 8 г/дл и менее наблюдалось у 4,3% больных, принимающих мацитентан 10 мг/сут. У женщин, принимающих АРЭ, рекомендована адекватная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта [6, 7].

В 2017 г. был опубликован метаанализ сравнительной эффективности основных АРЭ (бозентана, амбризентана, ситаксентана и мацитентана) у пациентов с ЛАГ. В него вошли 10 РКИ, 2172 больных ЛАГ [29]. По данным метаанализа, все 4 препарата обладают преимуществом перед плацебо по влиянию на результат теста с БМХ. Бозентан и амбризентан достоверно снижали риск клинического ухудшения ЛАГ в сравнении с плацебо, при этом прием амбризентана сочетался с меньшим числом значимых побочных явлений.

В настоящее время интенсивно накапливаются клинические данные в пользу стратегии переключения АРЭ – замены бозентана или амбризентана на мацитентан у пациентов с ЛАГ [21]. В работе Т.В.Мартынюк и соавт. (2016 г.) подчеркивается, что при достижении удовлетворительного клинического ответа на фоне проводимой терапии АРЭ коррекция терапии представляется дискуссионной. С одной стороны, в европейских рекомендациях 2015 г. этот вопрос не рассматривается как не имеющий обширной доказательной базы. С другой стороны, нельзя исключить, что применение генерического бозентана может привести к снижению эффективности лечения и спровоцировать развитие клинического ухудшения. В данном случае необходимо оценивать потенциальную пользу, связанную с заменой АРЭ на мацитентан, в сравнении с возможностями комбинированной терапии. Замена бозентана на мацитентан авторами рассматривается у следующих групп:

- Пациенты, принимающие комбинацию бозентана и силденафила в связи с установленным межлекарственным взаимодействием – изменением фармакокинетики и, соответственно, концентрации силденафила при совместном применении с бозентаном.
- Больные с риском межлекарственных взаимодействий.
- Пациентки, получающие гормональные контрацептивы. При приеме бозентана снижается эффективность гормональных контрацептивов, что требует применения двойной контрацепции у женщин детородного возраста. Мацитентан не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов.
- Больные ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией и ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ, которые имеют наихудший прогноз среди всех подгрупп ЛАГ. В связи с этим терапия таких пациентов требует использования современных улучшенных препаратов, оказывающих положительное влияние на долгосрочные исходы.

Прогрессирующий характер и неблагоприятный прогноз пациентов с ЛАГ дают основание для раннего начала и интенсивного лечения больных. Комбинированная терапия – один из путей одновременного влияния на различные звенья патогенеза ЛАГ [30]. Комбинированная терапия является важным компонентом текущей стратегии лечения ЛАГ, которая направлена на достижение низкого риска смерти. До недавнего времени клинические данные, поддерживающие комбинированную терапию, были непоследовательными и ограничивались краткосрочными исследованиями с основной конечной точкой изме-

нения в тесте БМХ. Так, в исследовании COMPASS2 добавление бозентана к терапии силденафилом приводило к улучшению результата теста БМХ (+22 м,  $p < 0,01$ ), однако не влияло на заболеваемость/смертность пациентов с ЛАГ [31, 32].

В настоящее время получены более надежные клинические результаты долгосрочных рандомизированных контролируемых исследований. Однако необходимо отметить, что эти данные нередко противоречивы. Одной из причин, вероятно, является выбор конечной точки для оценки эффективности терапии. Так, метаанализ 15 РКИ, в которых сравнивали моно- и комбинированную терапию, свидетельствует, что комбинированная терапия снижает вероятность клинического ухудшения в период 6–12 мес [31, 32]. В то же время другой метаанализ, опубликованный в 2017 г. и включавший 32 РКИ и 6578 пациентов, не продемонстрировал достоверных различий в общей смертности и тяжелых серьезных нежелательных событий между монотерапией простаноидами, АРЭ, аналогами простаглицина, стимулятором растворимой гуанилатциклазы, ИФДЭ, их комбинированным применением и плацебо. При этом отмечается положительное влияние комбинированной терапии на переносимость физической нагрузки 16,94 м (95% ДИ 4,41–29,47;  $p = 0,008$ ) [33]. В комбинации с тадалафилом амбризентан продемонстрировал значимый эффект в снижении первичной комбинированной точки (смерть, госпитализация в связи с ухудшением ЛАГ, прогрессирование заболевания) и неудовлетворительный долгосрочный клинический ответ по сравнению с монотерапией амбризентаном и тадалафилом [22, 25]. Результаты исследования AMBITON поддерживают применение двойной таргетной терапии амбризентаном и тадалафилом в качестве 1-й линии ведения пациентов с ЛАГ с ФК II–III по ВОЗ [22, 25].

Исследование SERAPHIN, которое оценивало влияние мацитентана на заболеваемость и смертность пациентов с ЛАГ, было первым, продемонстрировавшим, что комбинированная терапия ЛАГ может обеспечить клинически значимые долгосрочные преимущества [30]. Основываясь на результатах этого исследования, мацитентан в дозе 10 мг ежедневно разрешен более чем в 55 странах для долгосрочного ведения пациентов с ЛАГ в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами для лечения (прежде всего ИФДЭ-5 и простаноидами) при ФК II–IV [27]. В то же время по результатам исследования, опубликованного C.Vizza и соавт. (2017 г.), добавление силденафила к бозентану хорошо переносится, но не дает дополнительных преимуществ по сравнению с плацебо [34].

Таким образом, современные представления о патогенезе ЛАГ базируются на ведущей роли эндотелиальной дисфункции легочных сосудов. Проведенные клинические исследования показали, что АРЭ эффективно повышают переносимость физических нагрузок, снижают риск прогрессирования функциональных нарушений, увеличивая время до клинического ухудшения и выживаемость больных ЛАГ. Сегодня на российский рынок имеется три основных препарата из группы АРЭ: бозентан, амбризентан, мацитентан. Клинические рекомендации по ЛГ 2016 г. свидетельствуют о том, что, несмотря на различия в активности по отношению к разным рецепторам, эффективность двойных и селективных АРЭ у больных ЛАГ сопоставима. Бозентан по праву считается «золотым стандартом» в лечении ЛАГ [35], является наиболее широко применяемым легочным вазодилататором, улучшает переносимость физических нагрузок, снижает темпы прогрессирования заболевания, увеличивает продолжительность и качество жизни этой тяжелой группы больных [36]. На сегодняшний день появилась возможность эффективной терапии ЛАГ с использованием отечественного генерического производного бозентана – Бозенкса (ЗАО «ИИХР», Россия). В то же время накапливаются данные о преимуществах более современных АРЭ – амбризентана и мацитентана, касающиеся не только их эффективности, но и значительно лучшего профиля безопасности.

## Литература/References

- Царева Н.А., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Пациент с тяжелым течением идиопатической легочной артериальной гипертензии: есть ли выход? *Терапевт. арх.* 2017; 9: 100–3. / Tsareva N.A., Avdeev S.N., Neklyudova G.V. Patsient s tyazhelym techeniem idiopatcheskoy legochnoy arterial'noy gipertenzii: est' li vykhod? *Terapevt. arkh.* 2017; 9: 100–3. [in Russian]
- Humbert M, Souza R, Galie N et al. Pulmonary arterial hypertension: bridging the present to the future. *Eur Respir Rev* 2012; 21 (126): 267–70.
- Galie N, Rubin LJ et al. Pulmonary Arterial Hypertension: epidemiology, pathobiology, assessment, and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 12: 5–12.
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl. 12): 40–7.
- McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417–31.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ECS/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
- Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевт. арх.* 2014; 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu legochnoy gipertonii. *Terapevt. arkh.* 2014; 9: 4–23. [in Russian]
- Studer SM, Kingman M, Calo L et al. Considerations for optimal management of patients with pulmonary arterial hypertension: a multi-stakeholder roundtable discussion. *Am J Manag Care* 2017; 23 (Suppl. 6): S95–S104.
- Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Zero reference level for right heart catheterization. *Eur Respir J* 2013; 42: 1586–94.
- Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013; 168: 871–80.
- Humbert M, Sitbon O, Yaici A et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549–55.
- Nickel N, Golpon H, Greer M et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39: 589–96.
- Callahan WE, Amoroso CS. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 177–19.
- Morrell N, Adnot S, Archer S et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (Suppl. 1): 20–31.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164–72.
- Simonneau G, Gatzolis G, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl. 25): 35–41.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Легочная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. *Терапевт. арх.* 2005; 77 (12): 83–8. / Karoli N.A., Rebrov A.P. Legochnaya gipertoniya pri sistemnykh zabolevaniyakh soedi-nitel'noy tkani. *Terapevt. arkh.* 2005; 77 (12): 83–8. [in Russian]
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Легочная гипертензия у больных системной склеродермией. *Клин. медицина.* 2016; 94 (12): 918–23. / Karoli N.A., Rebrov A.P. Legochnaya gipertenziya u bol'nykh sistemnoy sklerodermiy. *Klin. meditsina.* 2016; 94 (12): 918–23. [in Russian]
- Моисеева О.М., Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения мацитентана при терапии легочной артериальной гипертензии. *Терапевт. арх.* 2017; 3: 72–7. / Moiseeva O.M., Rudakova A.V. Farmakoeconomicheskie aspekty primeneniya matsitentana pri terapii legochnoy arterial'noy gipertonii. *Terapevt. arkh.* 2017; 3: 72–7. [in Russian]
- Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А. Роль антагониста рецепторов эндотелина-1 бозентана в лечении легочной гипертензии. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (10): 113–7. / Shostak N.A., Klimentko A.A., Demidova N.A. The role of endothelin-1 receptor antagonist bosentan in the treatment of pulmonary hypertension. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (10): 113–7. [in Russian]
- Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной артериальной гипертензии: возможности применения антагонистов рецепторов эндотелина. *Евразийский кардиол. журн.* 2017; 2: 1–8. / Martynuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Optimizatsiya spetsificheskoy terapii legochnoy arterial'noy gipertenzii: vozmozhnosti primeneniya antagonistov retseptorov endotelina. *Evrasiyskiy kardiol. zhurn.* 2017; 2: 1–8. [in Russian]
- Ataya A, Cope J, Alnuaimat H. A Review of Targeted Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Pharmacotherapy. *J Clin Med* 2016; 5 (12). pii: E114. Review.
- Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А. и др. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина бозентана у больных идиопатической легочной гипертензией: первый российский опыт и взгляд в будущее. *Системные гипертензии.* 2011; 8 (4): 51–7. / Martynuk T.V., Arkhipova O.A., Kobal' E.A. et al. Use of the nonselective endothelin receptor antagonist bosentan in patients with idiopathic pulmonary hypertension: the first Russian experience and vision of the future. *Systemic Hypertension.* 2011; 8 (4): 51–7. [in Russian]
- Taichman DB, Ornelas J, Chung L et al. Pharmacologic therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2014; 146 (2): 449–75.
- Rivera-Lebron BN, Risbano MG. Ambrisentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2017; 72 (6): 233–44. DOI: 10.1136/thorax-2016-024000
- Iglarz M, Binkert C, Morrison K et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 327: 736–45.
- Rahaghi FF, Alnuaimat HM, Awdish RLA et al. Recommendations for the clinical management of patients receiving macitentan for pulmonary arterial hypertension (PAH): A Delphi consensus document. *Pulm Circ* 2017; 7 (3): 702–11. DOI: 10.1177/2045893217721695
- Galie N, Jansa P, Pulido T et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2017; 38 (15): 1147–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx025
- Duo-Ji MM, Long ZW. Comparative efficacy and acceptability of endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 234: 90–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.092
- Jansa P, Pulido T. Macitentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Focus on Combination Therapy in the SERAPHIN Trial. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; 18 (1): 1–11. DOI: 10.1007/s40256-017-0260-1
- Lajoie AC, Guay CA, Lega JC et al. Trial Duration and Risk Reduction in Combination Therapy Trials for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review. *Chest* 2017. pii: S0012-3692(17)33125-2. DOI: 10.1016/j.chest.2017.11.014 [Epub ahead of print]
- Lajoie AC, Bonnet S, Provencher S. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: recent accomplishments and future challenges. *Pulm Circ* 2017; 7 (2): 312–25. DOI: 10.1177/2045893217710639
- Gao XF, Zhang JJ, Jiang XM et al. Targeted drugs for pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis of 32 randomized clinical trials. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 871–85. DOI: 10.2147/PPA.S133288
- Vizza CD, Jansa P, Teal S et al. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17 (1): 239. DOI: 10.1186/s12872-017-0674-3
- Гайсин И.Р., Рычкова Л.В., Газимзянова А.С. и др. Эффективность мультидисциплинарной системы оказания помощи при легочной гипертензии. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2017; 16 (1): 82–90. / Gaysin I.R., Rychkova L.V., Gazimzyanova A.S. i dr. Effektivnost' mul'tidistsiplinarnoy sistemy okazaniya pomoshchi pri legochnoy gipertenzii. *Kardiovask. terapiya i profilaktika.* 2017; 16 (1): 82–90. [in Russian]
- Ilja M Blok, Annelieke CMJ, van Riel et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? *Int J Cardiol* 2017; 227: 51–2.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кароли Нина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Разумовского».

Сажнова Светлана Игоревна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Разумовского».

E-mail: sazhnova.svetlana@mail.ru

Ребров Андрей Петрович – д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Разумовского». E-mail: andrejrebrov@yandex.ru

DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.51-55

# Органопротективные свойства терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2

М.Е.Стаценко<sup>✉</sup>, С.В.Туркина, М.Н.Титаренко

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

<sup>✉</sup>mestatsenko@rambler.ru

**Актуальность:** вклад изменений показателей центрального аортального давления (ЦАД) в поражение органов-мишеней и влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина безилата на эти показатели у больных артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом типа 2 (СД 2) практически не изучены.

**Цель:** выявить взаимосвязь между основными показателями ЦАД и поражением органов-мишеней (сосудов, почек и сердца) у больных АГ и СД 2; оценить органопротективные свойства 12-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и амлодипина безилата у этой категории пациентов.

**Материалы и методы:** обследованы 30 пациентов с АГ III стадии и СД 2 в возрасте от 45 до 65 лет. Показатели ЦАД определяли с помощью программного обеспечения Vasotens-24 (ООО «Петр Телегин», Россия). Структурно-функциональное состояние миокарда оценивалось эхокардиографически с доплеровским датчиком. Измеряли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) с использованием аппарата ПолиСпектр 8/Е с модулем СРПВ (Нейрософт, Россия). Для оценки функции почек рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ), определяли экскрецию альбумина с мочой. Фиксированная комбинация периндоприла аргинин и амлодипина безилат назначалась на 12 нед.

**Результаты:** на фоне 12-недельной терапии отмечено достижение целевых значений артериального давления у 100% больных, снижение офисного систолического и диастолического артериального давления. Отмечено достоверное улучшение показателей ЦАД, что сопровождалось статистически значимым снижением СРПВ по сосудам эластического и мышечного типа, улучшением функционального состояния почек: снижением уровня соотношения альбумин/креатинин мочи, увеличением расчетной СКФ, достоверным снижением индекса массы миокарда левого желудочка.

**Выводы:** прием фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных АГ в сочетании с СД 2 в течение 12 нед сопровождается достоверным кардио-, нефропротективным и эндотелиопротекторным эффектами, статистически значимо снижает систолическое и диастолическое ЦАД, индекс аугментации в дневные и ночные часы, приводит к значимому уменьшению жесткости магистральных артерий.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет типа 2, центральное аортальное давление, индекс аугментации, жесткость сосудистой стенки, фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина безилата.

**Для цитирования:** Стаценко М.Е., Туркина С.В., Титаренко М.Н. Органопротективные свойства терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 51–55. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.51-55

## Organoprotective properties of therapy by fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2

[Original article]

М.Е.Стаценко<sup>✉</sup>, С.В.Туркина, М.Н.Титаренко

Volgograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh Bortsov, d. 1

<sup>✉</sup>mestatsenko@rambler.ru

**For citation:** Statsenko M.E., Turkina S.V., Titarenko M.N. Organoprotective properties of therapy by fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 51–55. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.51-55

### Abstract

**Actuality:** the contribution of changes in central aortic pressure (CAP) to target organ damage and the effect of a fixed combination of perindopril with arginate with amlodipine besylate on these parameters in patients with arterial hypertension (AH) and type 2 diabetes (DM) has not been studied.

**Objective:** to reveal the relationship between the main indicators of CAP and the damage of target organs (vessels, kidneys and heart) in patients with AH and type 2 diabetes; assess the organoprotective properties of a 12-week therapy with a fixed combination of perindopril arginate with amlodipine besylate in this category of patients.

**Materials and methods:** 30 patients with AH stage III and DM at the age of 45 to 65 years were examined. The indicators of CAP were determined by Vasotens 24 software ("Petr Telegin" LLC, Russia). The structural and functional state of the myocardium was assessed echocardiographically with a Doppler sensor. The pulse wave velocity (PWV) was measured with Polyspectr 8/E apparatus (Neurosoft, Russia). To evaluate the kidney function, the glomerular filtration rate (GFR) was calculated, and albumin excretion in the urine was determined. A fixed combination of perindopril arginate / amlodipine besylate was administered for 12 weeks.

**Results:** 12-week therapy was accompanied by the achievement of target values of blood pressure in 100% of patients, a decrease in office systolic and diastolic blood pressure. There was a significant improvement in indicators of CAP, which was accompanied by a statistically significant decrease in PWV in vessels of the elastic and muscular type, an improvement in the functional state of the kidneys: a decrease in the level of the albumin/creatinine ratio of urine, an increase in rGFR, by a significant decrease in the left ventricular myocardium index.

**Conclusion:** admission of a fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with AH in combination with type 2 diabetes for 12 weeks is accompanied by reliable cardio, nephroprotective and endotheliotropic effects, statistically significantly reduces systolic and diastolic CAP, augmentation index in daytime and night hours, leads to a significant reduction of rigidity of the main arteries.

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, central aortic pressure, augmentation index, arterial stiffness, fixed combination of perindopril arginate and amlodipine besylate.

Численность больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза. СД – одна из ведущих причин инвалидизации и смертности населения. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД [1]. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии этого заболевания являются его микрососудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, а также поражение сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних ко-

нечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД [2]. Артериальная гипертензия (АГ), определяющая структуру сердечно-сосудистой и общей летальности у пациентов с АГ и СД 2, встречается примерно в 2 раза чаще, чем в общей популяции, достигая 80% порога. Это оказывает существенное влияние на судьбу больных СД, не только значимо повышая риск развития сердечно-сосудистых событий, но и являясь причиной дополнительного повреждения почек, сердца, магистральных сосудов [3–6].

В последние годы растет интерес к исследованию некоторых параметров центрального аортального давления (ЦАД) с целью изучения их вклада в патогенетические механизмы сердечно-сосудистого континуума [7]. Согласно результатам исследования STRONG HEART SUBSTUDY (2007 г.), центральное пульсовое давление является лучшим предиктором развития кардиоваскулярных заболеваний, чем соответствующее плечевое артериальное давление (АД), так как позволяет более точно определить степень нагрузки на миокард левого желудочка (ЛЖ) и стенки магистральных артерий [8]. Исследования ASCOT, SEARCH, ACCT, FIELD, CAERPHILLY, CORD, STRONG HEART показали, что ЦАД и индекс аугментации (ИА) имеют самостоятельную прогностическую ценность в качестве факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [9]. Доказано, что увеличение ИА и величины центрального пульсового давления негативно сказывается на прогнозе для жизни пациента и риске развития осложнений [8]. ЦАД модулируется структурно-функциональными характеристиками крупных и мелких артерий и является интегрирующим показателем, который отражает ремоделирование сосудистого русла [6].

В результате проведенного исследования ASCOT-CAFT был сделан вывод о том, что разные группы антигипертензивных препаратов по-разному влияют на центральную гемодинамику и ЦАД, несмотря на сходное изменение АД в плечевой артерии [8].

До сих пор остаются до конца неизученными вклад изменений показателей ЦАД в формировании поражения органов-мишеней, органопротективные свойства фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных АГ и СД 2, что обусловило актуальность проводимого нами исследования.

**Цель исследования:** выявить взаимосвязь между основными показателями ЦАД и поражением органов-мишеней (сосудов, почек и сердца) у больных АГ и СД 2; оценить органопротективные свойства 12-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина у этой категории пациентов.

**Материалы и методы**

В исследование были включены 30 пациентов с АГ III стадии [10] и СД 2 в возрасте от 45 до 65 лет. У всех пациентов, принимавших антигипертензивные препараты до включения в исследование, не были достигнуты целевые уровни АД (менее 140/85 мм рт. ст.) [2]. Все пациенты имели целевые уровни гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) [2]. До включения в исследование пациентам отменяли антигипертензивные препараты («отмывочный период» в течение 5–7 дней) с последующим назначением фиксированной комбинации периндоприла с амлодипином (оригинальный препарат Престанс, АО «Сервье») в виде таблеток (периндоприла аргинин/амлодипина безилат) в течение 12 нед 1 раз в сутки, исходя из офисного уровня АД, с последующей коррекцией дозы.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии, все пациенты из группы высокого риска с уровнем АД более 160/100 мм рт. ст. должны получать комбинированную терапию. Результаты исследований ASCOT и ACOMPLISH свидетельствуют о перспективности и эффективности комбинации дигидропиридиновых антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ): в этих исследованиях такая комбинация оказалась более эффективной в плане снижения частоты развития осложнений, чем комбинации диуретик + β-адреноблокатор и диуретик + ИАПФ.

Исходно 16,6% пациентов получали периндоприла аргинин/амлодипина безилат в дозе 5/5; в дозе 5/10 – 30%, 10/5 – 33,3%, 10/10 – 20% соответственно. Все пациенты принимали сахароснижающую терапию: метформин (1201,7±520,2 мг/сут) ± Гликлазид МВ (76,7±22,5 мг/сут).

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Физикальное обследование включало оценку общего состояния, клиническое измерение АД на обеих руках в положе-

Таблица 1. Исходные клинико-демографические показатели больных, включенных в исследование (M±Sd [min; max])	
Показатели	Значения
Число больных, n	30
Мужчины, n (%)	7 (23,3)
Женщины, n (%)	23 (76,7)
Возраст, лет	62,1±4,1 [52; 65]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,7±5 [22,8; 39]
Длительность АГ, лет	16,2±9,3 [2; 30]
Длительность СД, лет	9,5±6,4 [2; 25]
Ацетилсалициловая кислота, мг/частота назначения	100/40%
Аторвастатин, мг/частота назначения	10,6±4,1 [10; 20]/33,3%
Амлодипин, мг/частота назначения	7,2±3,4 [2,5; 10]/26,7%
Эналаприл, мг/частота назначения	10±6,1 [5; 20]/53%
Бисопролол, мг/частота назначения	6,1±2,2 [5; 10]/33,3%
Индапамид, мг/частота назначения	2,5/40%
Верошпирон, мг/частота назначения	27,8±13,6 [12,5; 50]/3%

нии пациента сидя по стандартной методике, антропометрию с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Показатели ЦАД определяли с помощью программного обеспечения Vasotens-24 (ООО «Петр Телегин», Россия) в стандартном режиме. Анализировали следующие параметры ЦАД: систолическое центральное (аортальное) АД (САДао), диастолическое центральное (аортальное) АД (ДАДао), центральное (аортальное) среднее гемодинамическое давление (СраДао), пульсовое АД центральное (аортальное) (ПАДао), ИА в аорте. Для изучения структурно-функционального состояния миокарда всем больным проводилось эхокардиографическое исследование на аппарате Siemens Sonolineg-50 (Германия) с доплеровским датчиком. По формуле R.Devereux (1986 г.) [11] рассчитывалась масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и его индекс – ИММЛЖ (отношение ММЛЖ к площади поверхности тела). О наличии гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) говорили при значении ИММЛЖ 115 г/м<sup>2</sup> и более у мужчин, 95 г/м<sup>2</sup> и более – у женщин [12]. Жесткость стенки магистральных сосудов артериального русла оценивали методом определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с использованием аппарата ПолиСпектр 8/Е с модулем СРПВ (Нейрософт, Россия). Исследовали СРПВ в сосудах эластического типа (СРПВэ), СРПВ в сосудах мышечного типа (СРПВм) и соотношении СРПВм/СРПВэ. Проводили изучение эндотелийзависимой вазодилатации сосудов путем оценки изменения СРПВм в ходе проведения пробы с реактивной гиперемией. Нормальной пробой считали снижение СРПВм от 15 до 20%, сниженной – от 10 до 14,9%, низкой – от 5 до 9,9%, парадоксальной – повышение СРПВм после окклюзии плечевой артерии в течение 3 мин по сравнению с СРПВм в покое [13]. Уровень HbA<sub>1c</sub> изучали иммунотурбидиметрическим методом по конечной точке с сенсбилизацией частицами и непосредственным определением HbA<sub>1c</sub> без измерения общего Hb с помощью теста DiaSysone HbA<sub>1c</sub> FS (Германия). Функциональное состояние почек оценивали путем определения экскреции альбумина с мочой (Микроальбумин-Vital, иммунотурбидиметрический метод, Санкт-Петербург, Россия) по соотношению альбумин/креатинин (А/Кр) в утренней порции мочи, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0. Данные представлены в виде M±Sd [min; max], где M – среднее значение, Sd – стандартное отклонение,

**Таблица 2. Динамика показателей офисного АД, ЦАД больных, включенных в исследование, на фоне 12-недельной терапии комбинированным препаратом периндоприла аргинин/амлодипина безилат (M±Sd [min; max])**

Показатель	Исходно	Через 12 нед терапии	Δ%
САД офисное, мм рт. ст.	163,8±19,7 [140; 220]	132±7,0 [130; 140]*	-19,4
ДАД офисное, мм рт. ст.	92,2±9,8 [90; 120]	80,1±5,5 [70; 85]*	-13,1
ЧСС офисное, уд/мин	71±10,5 [54; 96]	67,7±7,3 [60; 88]	-4,6
САДао общее, мм рт. ст.	150,3±14,4 [131; 168]	134,2±13,2 [128; 136]*	-10,7
ДАДао общее, мм рт. ст.	83,7±8,1 [80; 110]	72,5±6,4 [75; 86]*	-13,3
СрАДао общее, мм рт. ст.	112,1±10,4 [90; 134]	110,3±9,8 [90; 134]	-1,6
ПАДао общее, мм рт. ст.	61,5±8,0 [43; 68]	61,2±7,1 [44; 61]	-0,5
ИА общий, %	31,9±7,2 [12; 35]	18,8±6,4 [15; 32]*	-13,1
САДао днем, мм рт. ст.	151,0±13,3 [137; 163]	132,1±12,1 [130; 135]*	-12,5
ДАДао днем, мм рт. ст.	88,0±9,8 [80; 110]	77,1±8,9 [75; 86]*	-12,3
СрАДао днем, мм рт. ст.	114,6±9,9 [92; 124]	112,1±6,8 [82; 128]	-2,2
ПАДао день, мм рт. ст.	63,4±5,9 [44; 63]	61,5±6,0 [45; 63]	-2,9
ИА днем, %	24,9±7,1 [12; 37]	13,8±6,2 [13; 30]*	-11,1
САДао ночью, мм рт. ст.	149,5±20,4 [130; 152]	134,8±18,2 [122; 145]*	-9,8
ДАДао ночью, мм рт. ст.	79,5±10,7 [80; 99]	68,8±9,2 [71; 86]*	-13,4
СрАДао ночью, мм рт. ст.	109,0±14,5 [80; 133]	106,8±11,9 [75; 125]	-2,0
ПАДао ночью, мм рт. ст.	58,9±9,8 [41; 73]	58,5±7,3 [40; 65]	-0,7
ИА ночью, %	37,9±7,2 [19; 45]	23,2±6,8 [18; 40]*	-14,7

\*Достоверность различий между группами при  $p < 0,05$ .

[min; max] – минимальное и максимальное значения показателя. Для оценки достоверности различий между показателями применяли критерий Манна–Уитни, точный метод Фишера. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

Получено разрешение Регионального этического комитета на проведение клинического исследования – протокол одобрения №184-2013 от 11 октября 2013 г.

### Результаты и обсуждение

Исходно у всех пациентов, включенных в исследование, определялись высокие цифры офисного САД и ДАД: 163,8 мм рт. ст. и 92,2 мм рт. ст. соответственно (табл. 2). На фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприл+амлодипин отмечено достижение целевых значений АД у 100% больных. Уровень офисного САД снизился на 19,4%, а офисного ДАД – на 13,1% и составил 132 мм рт. ст. и 80,1 мм рт. ст. соответственно. Кроме того, отмечено, что терапия фиксированной комбинацией периндоприл+амлодипин в течение 12 нед достоверно улучшила показатели ЦАД: САДао общее, ДАДао общее и ИА общий (150,3 и 134,2 мм рт. ст.; 83,7 и 72,5 мм рт. ст.; 31,9 и 18,8% до и после лечения соответственно); см. табл. 2.

Отмеченная достоверная динамика исследуемых параметров офисного АД и ЦАД может способствовать уменьшению риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений и улучшать прогноз у пациентов с АГ и СД 2 [14]. По мнению Ю.В.Котовской, Ж.Д.Кобалава [6], положительное влияние данной фиксированной комбинации может быть связано как с влиянием антагонистов кальция, так и ИАПФ на интенсивность волны отражения от периферических отделов сосудистого русла и, следовательно, на аугментацию ЦАД и его величину. Благоприятное влияние на параметры ЦАД обусловлено прежде всего снижением жесткости магистральных сосудов и улучшением микроциркуляции. Полученные результаты имеют существенное клиническое значение. Известно, что у пациентов с СД 2 агрессивно протекает атеросклероз и артериолосклероз, а также процессы гликирования, которые играют важную роль в формировании жесткости сосудистой стенки.

Использование фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в течение 12 нед сопровождалось достоверным снижением СРПВэ на 8,5% и СРПВм – на 10,3% (табл. 3). Изменение СРПВ, отражающей сосудистую жесткость, является мощным независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности в популяции [15, 16]. Обращает на себя внимание появление статистически значимых корреляционных взаимосвязей между снижением СРПВм и общим ИА ( $r = -0,4, p < 0,05$ ), СРПВм и ИА ночью ( $r = -0,65, p < 0,01$ ), СРПВэ и ИА ночью ( $r = -0,53, p < 0,01$ ), что, по-видимому, связано с изменением времени возвращения отраженных волн в аорту, которое опосредуется жесткостью сосудистой стенки [16]. Известно, что влияние гипотензивных препаратов на податливость сосудистой стенки потенцируется снижением АД, инициированной вазодилатации и, наконец, прямым влиянием на структуру сосудистой стенки. По современным представлениям, ИАПФ являются группой препаратов, которые кроме гемодинамических и вазодилатирующих эффектов вызывают структурные изменения в стенке артерий [17]. Так, для периндоприла продемонстрирована возможность изменения диаметра плечевой артерии уже при его 3-месячном применении у пациентов с АГ вне зависимости от снижения АД. При сравнении периндоприла с  $\beta$ -адреноблокатором атенололом оба препарата значительно уменьшали АД, но только периндоприл приводил к нормализации морфологии малых артерий [18] и увеличивал растяжимость общей сонной артерии [19].

При проведении пробы с реактивной гиперемией исходно у 26,6% пациентов с АГ и СД 2 зафиксирована нормальная окклюзионная проба, у 6,7% – сниженная реактивность крупных артерий, 26,6% имели низкую и 40% – парадоксальную окклюзионную пробу. Через 12 нед комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином процент пациентов с нормальной и сниженной пробой не изменился, но отмечалось уменьшение числа больных с парадоксальной пробой за счет пациентов с низкой окклюзионной пробой. При проведении корреляционного анализа у больных АГ с сопутствующим СД 2 выявлена достоверная взаимосвязь между

Таблица 3. Динамика структурных показателей сердца, СРПВ и функционального состояния почек больных, включенных в исследование, на фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинин/амлодипина безилат (M±Sd [min; max])

Показатель	Исходно	Через 12 нед терапии	Δ %
СРПВэ, м/с	10,6±2,1 [7,3; 14,8]	9,5±1,9 [6,7; 12,9]*	-8,5
СРПВэ выше нормы, %	83,4	63,3	-20,1
СРПВм, м/с	8,7±1,7 [6,1; 13,2]	7,8±1,5 [5,5; 10,7]*	-10,3
СРПВм выше нормы, %	53,4	51,6	-1,8
СРПВм/СРПВэ	0,84±0,1 [0,5; 1,0]	0,82±0,2 [0,6; 1,3]	-2,7
Нормальная окклюзионная проба, %	26,6	26,6	0
Сниженная окклюзионная проба, %	6,7	6,7	0
Низкая окклюзионная проба, %	26,6	30	3,4
Парадоксальная окклюзионная проба, %	40	36,7	-3,3
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	119,7±24 [75; 174]	107,3±24,7 [72; 154]*	-10,3
Частота встречаемости ГЛЖ, % (м/ж)	20/66,7	16,7/60	-3,3/-6,7
А/Кр, мг/ммоль	3,8±1,8 [1,4; 9,07]	3,4±1,7 [2; 7,8]	-10,5
Кр крови, мкмоль/л	101,4±14,2 [65; 118]	97,5±13 [61; 110]	-3,5
рСКФ (СКД-EPI)	63±11,9 [44; 89]	69,4±11,1 [46; 90]	10,1
рСКФ (СКД-EPI)<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , %	43,3	36	-7,3

\*Достоверность различий между группами при  $p < 0,05$ .

сниженной пробой реактивной гиперемии и ДАДао общим, ИММЛЖ ( $r=0,3$  и  $r=-0,3$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание наличие статистически значимых корреляционных взаимосвязей между низкой окклюзионной пробой и ИА ночью ( $r=0,3$ ,  $p < 0,05$ ), парадоксальной пробой и ИММЛЖ ( $r=0,4$ ,  $p < 0,05$ ). В ходе проводимой терапии характер корреляционных связей изменился: отмечена достоверная корреляционная связь между сниженной пробой и ДАДао в течение суток, ИА общим ( $r=0,4$  и  $r=-0,4$  соответственно,  $p < 0,05$ ), а также между сниженной пробой реактивной гиперемии и ДАД ночью, ИА днем ( $r=0,4$  и  $r=-0,4$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Также выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между низкой пробой и ИА ночью, и расчетной СКФ – рСКФ ( $r=-0,3$  и  $r=0,3$  соответственно,  $p < 0,05$ ), парадоксальной окклюзионной пробой и ИА ночью ( $r=0,32$ ,  $p < 0,05$ ).

Отмеченное в ходе 12-недельного приема положительное влияние комбинированного препарата периндоприл + амлодипин на СРПВ сопровождалось улучшением функционального состояния почек: снижением уровня соотношения А/Кр на 10,5%, увеличением рСКФ (СКД-EPI) на 10,1% ( $p > 0,05$ ); табл. 3. Это также имеет важное прогностическое значение для пациентов с АГ и СД 2. Отсутствие достоверно значимых изменений рСКФ, по всей видимости, связано с краткосрочностью проводимого исследования [20].

В ходе исследования отмечены достоверные корреляционные связи средней силы между рСКФ и САДао общим, и ДАДао общим ( $r=-0,42$  и  $r=-0,43$  соответственно,  $p < 0,02$ ), между рСКФ и ПАДао общим ( $r=-0,4$ ,  $p < 0,05$ ), также между рСКФ и ДАДао днем, и ПАДао днем ( $r=-0,35$  и  $r=-0,4$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Выявлены статистически значимые корреляционные отношения между ДАДао ночью и рСКФ ( $r=-0,45$ ,  $p < 0,01$ ), между ПАДао ночью и рСКФ ( $r=-0,4$ ,  $p < 0,05$ ). Показано, что повышенная артериальная ригидность тесно взаимосвязана со снижением СКФ и является предиктором прогрессирования нарушения функции почек, вплоть до терминальных стадий [15]. Поэтому достоверная взаимосвязь между ИАао ночью и А/Кр ( $r=0,5$  при  $p < 0,01$ ), выявленная в ходе проводимой терапии, имеет важное клиническое значение. Даже у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек назначение периндоприла и его влияние на ремоделирование сосудистой стенки и уменьшение СРПВ приводит к снижению риска

смертности от всех причин на 81% и сердечно-сосудистой смертности – на 82% [21].

По данным оценки влияния 12-недельного приема комбинации периндоприла и амлодипина на структурно-функциональное состояние сердца, установлено достоверное снижение ИММЛЖ на 10,3% ( $119,7 \pm 24$  г/м<sup>2</sup> vs  $107,3 \pm 24,7$  г/м<sup>2</sup>). Это может быть связано с влиянием на регресс ГЛЖ как ИАПФ, так и блокатора кальциевых каналов [10]. Обращает на себя внимание появление достоверной корреляционной связи между общим ИА и ИММЛЖ ( $r=0,3$ ,  $p < 0,05$ ) в ходе проводимой комбинированной терапии. По всей видимости, отмеченный положительный эффект опосредуется действием обоих препаратов, входящих в комбинацию. Так, по данным сравнительного исследования J.Трасеу и соавт. (2016 г.), посвященного оценке влияния 4 основных классов антигипертензивных средств на свойства сосудистой стенки, как ИАПФ, так и блокаторы кальциевых каналов обладают сопоставимой способностью снижать ИА и СРПВ [22].

### Выводы

1. У больных АГ в сочетании с СД 2 высокий ИА достоверно коррелировал с ИММЛЖ, а также соотношением А/Кр; рСКФ значимо коррелировала с гемодинамическими показателями в аорте (общими САДао и ДАДао, ПАДао общим и ночью, ДАДао в дневные и ночные часы). Отмечена достоверная корреляционная взаимосвязь между показателями жесткости сосудистой стенки магистральных сосудов (СРПВм, СРПВэ) и ИА.

2. Применение фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипина безилат в течение 12 нед у больных АГ в сочетании с СД 2 достоверно снижает систолическое и диастолическое ЦАД, ИА в дневные и ночные часы, статистически значимо уменьшает ИММЛЖ, обладает достоверным антипротеинуретическим эффектом, повышает расчетный показатель СКФ.

3. Статистически значимое уменьшение жесткости магистральных артерий, снижение частоты выявления парадоксальной окклюзионной пробы может свидетельствовать о благоприятном эндотелиотропном эффекте фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипина безилат при ее назначении в течение 12 нед больным АГ в сочетании с СД 2.

## Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет. 2015; 18 (3): 5–23. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Gosudarstvennyi registr sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: status 2014 g. i perspektivy razvitiia. Sakharnyi diabet. 2015; 18 (3): 5–23. [in Russian]
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. Вып. 8. Сахарный диабет. 2017; 20 (15): 1–112. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod redaktsiei I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi, A.Yu.Maierova. Vyp. 8. Sakharnyi diabet. 2017; 20 (15): 1–112. [in Russian]
3. Putinsev AM. Theoretical and clinical aspects of surgical treatment of heavy and malignant arterial hypertension of various genesis. The abstract of the thesis for degree of the doctor of medical sciences. Kemerovo, 2011.
4. Caroline S Fox. Cardiovascular Disease Risk Factors. Type 2 Diabetes Mellitus, and the Framingham Heart Study. Trends Cardiovasc Med 2010; 20 (3): 90–5.
5. Оскола Е.В., Шубина А.Т., Закирова А.Р. и др. Эластические свойства сосудов, показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом типа 2. Сахарный диабет. 2014; 3: 96–106. / Oskola E.V., Shubina A.T., Zakirova A.R. i dr. Elasticheskie svoystva sududov, pokazateli funktsional'nogo sostoiianiia pochek i pochechnogo krovotoka u bol'nykh s ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa, gipertonicheskoi bolezn'iu i soputstvuiushchim sakharnym diabetom tipa 2. Sakharnyi diabet. 2014; 3: 96–106. [in Russian]
6. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Аортальное давление: современные представления о клиническом и прогностическом значении его показателей. Мед. совет. 2013; 4: 26–33. / Kotovskaia Ju.V., Kobalava Zh.D. Aortal'noe davlenie: sovremennye predstavleniia o klinicheskom i prognosticheskom znachenii ego pokazatelei. Med. sovet. 2013; 4: 26–33. [in Russian]
7. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Колесник Э.Л. Центральное аортальное давление на фоне длительной комбинированной антигипертензивной терапии. Украинский мед. журн. 2012; 4 (90): 89–93. / Dzyak G.V., Kolesnik T.V., Kolesnik E.L. Tsentral'noe aortal'noe davlenie na fone dlitel'noi kombinirovannoi antigipertenzivnoi terapii. Ukrainskii med. zhurn. 2012; 4 (90): 89–93. [in Russian]
8. Недогода С.В., Ледяева А.А., Цома В.В. и др. Центральное давление в аорте как мишень для антигипертензивной терапии. Фарматека. 2011; 20: 30–7. / Nedogoda S.V., Ledyeva A.A., Tsoma V.V. i dr. Tsentral'noe davlenie v aorte kak mishen' dlia antigipertenzivnoi terapii. Farmateka. 2011; 20: 30–7. [in Russian]
9. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001; 37 (5): 1236–41.
10. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. Рос. кардиол. журн. 2014; 1 (105): 7–94. / Rekomendatsii po lecheniiu arterial'noi gipertonii Evropeiskogo obshchestva po gipertonii (ESH) i Evropeiskogo obshchestva kardiologov (ESC) 2013 g. Ros. kardiolog. zhurn. 2014; 1 (105): 7–94. [in Russian]
11. Devereux RB. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation 1977; 55 (4): 613–8.
12. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472. / Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (4-i peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 7 (81): 379–472. [in Russian]
13. Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л. и др. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Сердечная недостаточность. 2015; 1: 16–8. / Ilyukhin O.V., Ilyukhina M.V., Kalganova E.L. i dr. Skorost' rasprostraneniia pul'sovoi volny v otsenke endotelial'noi disfunktsii u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu ishemicheskoi etiologii. Serdechnaia nedostatochnost'. 2015; 1: 16–8. [in Russian]
14. Ермолаева А.С., Дралова О.В., Максимов М.Л. Безопасная гипотензивная терапия: снижение АД или контроль? РМЖ. 2014; 4: 293–7. / Ermolaeva A.S., Dralova O.V., Maksimov M.L. Bezopasnaia gipotenzivnaia terapiia: snizhenie AD ili kontrol'? RMZh. 2014; 4: 293–7. [in Russian]
15. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (2): 4–19. / Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkol'nik E.L. i dr. Soglasovannoe mnenie rossiiskikh ekspertov po otsenke arterial'noi zhestkosti v klinicheskoi praktike. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2016; 15 (2): 4–19. [in Russian]
16. Целуйко В.И., Бреговдзе Т.Р., Мищук Н.Е. Факторы, ассоциированные с показателями центрального аортального давления у больных с артериальной гипертензией. Украинский кардиологический журн. 2012; 5: 60–8. / Tseluiko V.I., Bregvadze T.R., Mishchuk N.E. Faktory, assotsirovannye s pokazateliami tsentral'nogo aortal'nogo davleniia u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei. Ukrainskii kardiologicheskii zhurn. 2012; 5: 60–8. [in Russian]
17. Heeneman S, Sluimer JC, Mat JAP, Daemen MJ. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. Circ Res 2007; 101: 441–54.
18. Buus NH, Botcher M, Jorgensen CG et al. Myocardial perfusion during long-term angiotensin-converting enzyme inhibition or blockade in patients with essential hypertension. Hypertension 2004; 44 (4): 465–70.
19. Kool MJ, Lustermaans FA, Breed JG, et al. The influence of perindopril and the diuretic combination amiloride hydrochlorothiazide on the vessel wall properties of large arteries in hypertensive patients. J Hypertens 1995; 13 (8): 839–48.
20. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. Рос. кардиол. журн. 2014; 8 (112): 7–37. / Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaiia bolezn' pochek: strategii kardio-nefroproteksii. Natsional'nye rekomendatsii. Ros. kardiolog. zhurn. 2014; 8 (112): 7–37. [in Russian]
21. Guérin AP, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. Circulation 2001; 103: 987–92.
22. Mc Gaughey TJ, Fletcher EA, Sachin A. Shah Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis. Am J Hypertens 2016; 29 (4): 448–57.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стаценко Михаил Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: mestatsenko@rambler.ru

Туркина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Титаренко Марина Николаевна – ассистент каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ

# Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ

Ю.В.Жернакова<sup>1</sup>, И.Е.Чазова<sup>1</sup>, Е.В.Ощепкова<sup>1</sup>, С.А.Шальнова<sup>2</sup>, А.О.Конради<sup>3</sup>, О.П.Ротарь<sup>3</sup>, Е.Б.Ярочая<sup>4</sup>, Е.В.Шляхто<sup>3</sup>, С.А.Бойцов<sup>1</sup> от имени участников исследования

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова». 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

✉ juli001@mail.ru

Распространенность сахарного диабета типа 2 (СД 2) в последнее время прогрессивно возрастает, как и других заболеваний, ассоциированных с ожирением. При этом наблюдается низкая выявляемость новых случаев СД. Настоящее исследование посвящено оценке распространенности СД 2 в российской популяции и среди больных артериальной гипертензией (АГ).

**Цель.** Оценить распространенность СД 2, в том числе недиагностированного, в общей популяции и в популяции больных АГ на основании данных, полученных в ходе исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации).

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлась случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения в возрасте 25–64 лет 10 городов России (n=16 936).

**Результаты.** Распространенность СД в популяции составила 5,2%, впервые выявленный (недиагностированный) СД зарегистрирован у 3,5% респондентов. Среди лиц с АГ распространенность СД была выше и составила 8,6%. Еще 5,2% обследованных имели уровень глюкозы натощак выше 7 ммоль/л без упоминания о СД в анамнезе. Таким образом, распространенность СД в общем в популяции составила 8,6%, а среди больных АГ – 13,8%.

**Ключевые слова:** эпидемиологическое исследование, сахарный диабет, артериальная гипертензия, факторы риска.

**Для цитирования:** Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 56–62. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.56-62

## The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results

[Original article]

Yu.V.Zhernakova<sup>1</sup>, I.E.Chazova<sup>1</sup>, E.V.Oshchepkova<sup>1</sup>, S.A.Shalnova<sup>2</sup>, A.O.Konradi<sup>3</sup>, O.P.Rotar<sup>3</sup>, E.B.Yarochaya<sup>4</sup>, E.V.Shylyakhto<sup>3</sup>, S.A.Boitsov<sup>1</sup> on behalf of the study participants

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;

<sup>3</sup>V.A.Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2;

<sup>4</sup>M.V.Lomonosov Moscow State University. 119192, Russian Federation, Moscow, Lomonosovskii pr., d. 31, corp. 5

✉ juli001@mail.ru

For citation: Zhernakova Yu.V., Chazova I.E., Oshchepkova E.V. et al. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 56–62. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.56-62

### Abstract

The prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM) is progressively increasing nowadays, as well as of other diseases associated with obesity. Though the detectability of new DM cases is still low. The present study deals with type 2 DM prevalence assessment in Russian population and in hypertensive patients.

**Objective.** To assess type 2 DM prevalence, including undiagnosed DM, in general population and in population of hypertensive patients according to ESSE RF (Cardiovascular disease epidemiology in Russian Federation regions) study results.

**Materials and methods.** A random population sampling of men and women aged 25–64 years in 10 cities in Russia (n=16 936) was performed.

**Results.** The prevalence of DM accounted for 5.2%, newly diagnosed (undiagnosed) DM was found in 3.5% respondents. Among hypertensive patients the prevalence of DM was higher and accounted for 8.6%. In 5.2% of the respondents the fasting glucose level was higher than 7 mmol/L with no DM in past medical history. The prevalence of DM in general population accounted for 8.6% and in hypertensive patients – 13.8%.

**Key words:** epidemiological study, diabetes mellitus, hypertension, risk factors.

Заболеть сахарным диабетом (СД) в последние десятилетия прогрессивно возрастает, приобретая характер стремительно распространяющейся всемирной эпидемии. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), распространенность СД в мире в 2017 г. составила 425 млн человек, или 8,8% общей численности населения, из них подавляющее большинство – от 85 до 95% – пациенты с СД типа 2 (СД 2) [1]. При этом примерно в половине от зарегистрированных случаев СД 2 остается недиагностированным. Еще одной характерной чертой является значительное «омоложение» заболевания – около 50% всех больных СД 2 в мире приходится на наиболее активный и трудоспособный возраст 40–59 лет.

Эксперты IDF прогнозируют увеличение числа больных СД к 2045 г. до 629 млн человек, т.е. через 27 лет этим тяжелым

прогрессирующим заболеванием будет страдать каждый 10-й житель нашей планеты [1].

Число больных СД в Российской Федерации, по мнению IDF, достигает 8,5 млн человек. Официальные показатели Федерального регистра больных СД гораздо ниже – 4 млн 348 тыс. пациентов, из них более 4 млн – пациенты с СД 2. Между тем данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных коллективом Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» более чем в 20 регионах РФ, показали, что истинная распространенность СД преимущественно за счет СД 2, выявляемого при активном скрининге, в 2–4 раза превышает регистрируемую по обращаемости и составляет около 9 млн человек. Таким образом, на каждого зарегистрированного пациента с СД 2 в нашей стране приходится 3–4 человека с не выявленным заболеванием [2]. По дан-



ным IDF, доля лиц с недиагностированным СД в России составляет 53,7% от всех зарегистрированных больных [1].

Данная ситуация представляет серьезную опасность, поскольку не выявленный вовремя, а, следовательно, нелеченый СД 2 приводит к быстрому развитию тяжелых сосудистых осложнений. Еще более серьезная ситуация наблюдается среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Известно, что СД и ССЗ взаимно отягощают течение друг друга. Согласно национальным и зарубежным рекомендациям, суммарный сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД признается высоким или очень высоким, а более 50% смертей у больных СД связаны с сердечно-сосудистой патологией. Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы и вместе с тем самым мощным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а в сочетании с СД этот риск существенно увеличивается [3, 4]. Повышение систолического артериального давления (САД) на каждые 10 мм рт. ст. у больных СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20%. Наличие АГ при СД повышает риск не только макрососудистых (ишемическая болезнь сердца – ИБС, сердечная недостаточность, инсульт), но и микрососудистых (диабетическая нефропатия, ретинопатия) осложнений. Поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов представляет собой основу макрососудистых осложнений при СД 2 и во многом определяет прогноз заболевания. АГ значительно увеличивает и без того повышенный риск заболеваемости и смертности у больных СД. У пациентов с АГ и СД 2 общая смертность в 4–7 раз выше, чем у пациентов с нормальным артериальным давлением (АД) без СД [5, 6].

Проведенные ранее исследования (ELY, ADDITION), направленные на оценку эффективности скрининга СД 2, в ходе 10-летнего наблюдательного периода не продемонстрировали снижения как общей, так и сердечно-сосудистой смертности у лиц с СД, выявленным во время скрининга, по сравнению со всей популяцией больных СД. Тем не менее скрининг может быть оправдан в конкретных популяциях высокого риска. В исследовании ELSA (English Longitudinal Study of Ageing), проведенном в Великобритании в 2004–2005 гг., распространенность СД составила 9,1%, среди них 1,7% случаев были впервые диагностированы во время исследования, при этом факторами, ассоциировавшимися с наибольшим риском развития СД, были мужской пол, высокий индекс массы тела (ИМТ), абдоминальное ожирение, уровень АД и триглицеридов (ТГ) [7]. Таким образом, пациенты с ССЗ, и в частности с АГ, представляют группу высокого риска по наличию СД 2. В 2013–2014 гг. было проведено Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного СД 2 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, большую часть выборки (n=1001) составили больные АГ (n=960) [8]. По данным исследования, распространенность впервые выявленного СД, определенного на основании различных методов, составила от 8 до 14%. Тогда как по данным крупного Российского эпидемиологического исследования NATION, направленного на активный скрининг СД, распространенность недиагностированного СД в общей популяции составляет 5,4% [9]. Таким образом, распространенность недиагностированного СД среди пациентов с ССЗ в 2–3 раза выше,

чем в общей популяции. Кроме того, по данным исследования, пациенты с недиагностированным СД и АГ не достигали целевых значений АД и липидного спектра, что ухудшает прогноз у данной категории больных, так как контроль глюкозы, АД и липидов является ключевым фактором в предотвращении развития фатальных осложнений СД.

В 2012–2014 гг. по заданию Минздрава России было проведено многоцентровое наблюдательное исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в Регионах Российской Федерации), в рамках которого была изучена распространенность ССЗ и их факторов риска в популяциях взрослого населения 13 регионов России [10].

**Целью** настоящего исследования явилась оценка распространенности СД 2, в том числе недиагностированного в общей популяции и в популяции больных АГ, на основании данных, полученных в ходе исследования ЭССЕ-РФ.

#### Материалы и методы

Объектом исследования явилась случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения в возрасте 25–64 лет 10 городов России (Волгоград, Воронеж, Иваново, Красноярск, Оренбург, Владикавказ, Самара, Томск, Тюмень) с разными климатогеографическими, экономическими и демографическими характеристиками. Одномоментное эпидемиологическое исследование проводилось в период с октября 2012 г. по май 2014 г. В настоящий анализ включены данные 10 регионов, обследованных в 2012–2014 гг.

В исследовании использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений по методу L.Kish [11].

Выборка, согласно протоколу исследования, формировалась в 3 этапа, которые включали последовательный отбор муниципальных лечебно-профилактических учреждений, врачебных участков и домовладений в каждом регионе, участвующем в исследовании [10]. В конечном виде объем выборки составил 20 тыс. человек (мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет).

К обследованию удалось привлечь 16 936 человек из запланированных 20 тыс., отклик составил около 85%. В настоящее исследование включены 15 571 человек, доступных для анализа по всем изучаемым показателям. Половозрастная структура обследованного населения представлена в табл. 1. В исследование вошли 5608 мужчин и 9963 женщины, что составило 36 и 64% соответственно. По возрастным декадам обследованные мужчины распределились относительно равномерно, лица различных возрастных категорий представлены в исследовании примерно в равном соотношении, тогда как среди женщин преобладали лица старших возрастных групп. В связи с чем для повышения достоверности данных проведена стандартизация выборки по возрасту. Стандартизацию проводили в соответствии с популяционными данными, отражающими число мужчин и женщин в соответствующих возрастных группах.

Исследование было одобрено независимыми этическими комитетами трех федеральных центров: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ФГБУ «Национальный медицинский ис-

Таблица 1. Структура обследованной выборки населения в рамках исследования ЭССЕ-РФ

Пол	Возрастные группы, лет									
	25–34		35–44		45–54		55–64		25–64	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	1454	9,33	1185	7,61	1444	9,27	1525	9,80	5608	36,02
Женщины	1618	10,39	1783	11,45	2924	18,78	3638	23,36	9963	63,98
Всего	3072	19,73	2968	19,06	4368	28,05	5163	33,16	15571	100

Таблица 2. Распространенность СД в обследованных выборках РФ в зависимости от возраста и пола, ЭССЕ-РФ (n=15 571)

Возраст, лет	Пол	Впервые выявленный СД, %	Ранее установленный СД, %	Предиабет, %
25–34	Мужчины	1,7	0,6	1,7
	Женщины	1,0	0,4	2,2
35–44	Мужчины	2,5	1,7	4,0
	Женщины	2,2	0,8	4,0
45–54	Мужчины	4,8	4,6	4,1
	Женщины	3,4	4	7,9
55–64	Мужчины	6,1	7,5	7,3
	Женщины	4,7	11,8	10,2
Всего		3,5	5,2	6,1

следовательский центр профилактической медицины) Минздрава России, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования.

Обследование населения по программе кардиологического скрининга проводили в утренние часы. Все измерения проводились персоналом, владеющим эпидемиологическими методами исследования в кардиологии.

Программа кардиологического скрининга включала в себя: опрос по стандартному вопроснику, состоящему из 12 подразделов (модулей): социально-демографические данные респондента; пищевые привычки; физическая активность; курение; употребление алкоголя; здоровье, отношение к здоровью и качество жизни; сон; заболевания: стенокардия, инфаркт миокарда и др. в анамнезе, АГ, СД; экономические условия и работа; стресс; тревога и депрессия; данные об обращаемости за медицинской помощью и нетрудоспособности.

Физикальное обследование включало измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрических показателей; регистрацию электрокардиограммы покоя в 12 отведениях; а также забор крови на проведение биохимических лабораторных тестов [10].

Измерение АД проводили с использованием автоматического измерителя давления «М3 Expert» (OMRON, Япония) на правой руке с точностью до 2 мм рт. ст. двукратно с интервалом 5 мин в положении сидя в покое. В анализ включали среднее значение из 2 измерений. За АГ принимали уровень АД 140/90 мм рт. ст. и более или АД менее 140/90 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии.

В анализ были включены следующие факторы риска ССЗ: общий холестерин (ОХС)  $\geq 5$  ммоль/л (190 мг/дл), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)  $> 3,0$  ммоль/л (115 мг/дл), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)  $< 1,0$  ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин, ХС ЛПВП  $< 1,2$  ммоль/л (46 мг/дл) у женщин, ТГ  $> 1,7$  ммоль/л (150 мг/дл) или прием липидснижающих препаратов; глюкоза плазмы натощак (ГПН) 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл); ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>); абдоминальное ожирение (окружность талии – ОТ  $\geq 102$  см у мужчин и ОТ  $\geq 88$  см у женщин).

Диагноз СД определялся на основании анамнестических данных – респонденты, положительно ответившие на вопрос: «Говорил ли Вам врач, что у Вас сахарный диабет?» Лица, имеющие уровень глюкозы натощак выше 7 ммоль/л без предшествующей истории СД, расценивались как лица с впервые выявленным диабетом. Респонденты, положительно ответившие на вопрос: «Говорил ли Вам врач, что у Вас повышенный уровень сахара в крови?», но при этом на момент скрининга имеющие уровень глюкозы крови ниже 7 ммоль/л и не принимающие сахароснижающих препаратов, были отнесены к пациентам с условным «предиабетом». Респондентам задавался вопрос о приеме сахароснижающих препаратов в течение последних 2 нед с указанием названия и доз препаратов. Наличие сопутствующих заболеваний также определялось на основании опроса. Указанием на наличие заболева-

ния считался положительный ответ на вопрос: «Говорил ли Вам врач, что у Вас имеются следующие заболевания?..», всего перечень включал сведения о 17 нозологиях: ИБС, инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, инсульт, остеохондроз, хронический бронхит, бронхиальная астма, ревматоидный артрит, заболевания печени, желчного пузыря, желудочно-кишечного тракта, язва желудка или двенадцатиперстной кишки, заболевания почек, щитовидной железы, онкологические заболевания, болезнь Паркинсона, СД.

По результатам выполненного исследования с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Access была сформирована информационно-аналитическая база данных (EsseMain.mdb), структура которой разработана специалистами ФГБУ «НМИЦ ПМ». Статистический анализ данных проводился с использованием пакетов статистических программ Statistica 10.0 и SPSS 14.0. Для описания концентраций параметров липидного спектра и глюкозы в плазме крови, а также таких клинико-демографических параметров, как ИМТ и ОТ, в каждой из исследуемых групп населения, ранжированных по возрасту и полу, приведены средние и стандартные отклонения. Гипотеза о равенстве средних в исследуемых группах населения проверялась с помощью непарного t-критерия Стьюдента в предположении равенства дисперсий.

Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,01.

### Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность СД в российской популяции (табл. 2), по данным респондентов, составляет 5,2%, что превышает распространенность, отраженную в Федеральном регистре больных СД – 3% [12]. Доля лиц с СД увеличивалась с возрастом, во всех возрастных декадах распространенность СД была выше среди мужчин, за исключением последней. По данным масштабного Национального эпидемиологического исследования (NATION), фактическая распространенность СД 2 среди взрослого населения России составляет 5,4% в популяции.

Однако даже эти цифры, вероятно, не отражают истинной распространенности СД в РФ. По данным исследования ЭССЕ-РФ, 3,5% респондентов не имели предшествующей истории СД, однако на момент скрининга уровень их глюкозы крови превышал 7 ммоль/л. Средний возраст лиц с впервые установленным диабетом составил 50,1  $\pm$  2,83 года для мужчин и 49,6  $\pm$  2,87 года для женщин. По данным Федерального регистра больных СД, в последние годы отмечается снижение регистрируемой заболеваемости СД, что может свидетельствовать об ухудшении выявления новых случаев СД 2 [12]. Результаты исследования NATION показали, что в рутинной клинической практике диагностируется менее 50% случаев СД 2, в данном исследовании ранее недиагностированный СД 2 имели 2,9% пациентов, из них у 20% уровень HbA<sub>1c</sub> на момент диагностики превышал 9% [9]. Это представляет чрезвычайную угрозу для долгосрочного прогноза таких пациентов, которые не наблюдаются врачом, не получают лечения, следовательно, имеют высокий риск раз-

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика лиц с АГ (n=7704), ЭССЕ-РФ

Показатель	Лица с АГ	
Пол, мужчины/женщины	35,3/64,7	
Возраст, лет	мужчины	49,7±10,58
	женщины	53,8±8,21
САД, мм рт. ст.	145,8±18,7	
ДАД, мм рт. ст.	89,01±10,8	
<b>Факторы риска, %</b>		
Повышение ОХС≥5ммоль/л	73,45	
Повышение ХС ЛПНП>3 ммоль/л	70,42	
Снижение ХС ЛПВП<1 ммоль/л (у мужчин), <1,2 ммоль/л (у женщин)	21,62	
Повышение ТГ>1,7 ммоль/л	36,56	
Гипергликемия натощак, глюкоза крови 5,6–6,9 ммоль/л	34,5	
Увеличение ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup>	49,13	
Абдоминальное ожирение, ОТ≥102 см (у мужчин), ОТ≥88 см (у женщин)	54,02	
Сочетание двух и более факторов риска	64	
<b>Антигипертензивная терапия, %</b>		
Всего	64,2	
Мужчины	50,4	
Женщины	71,2	

вития сосудистых осложнений. По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность недиагностированного СД в общей популяции может составлять от 1,7 до 4,5% (ELSA, ADDITION, ELY) [7, 13, 14].

Далее в соответствии с целями исследования из выборки, состоящей из населения 10 городов РФ (n=15 571), была выделена популяция больных АГ (n=7704). Таким образом, распространенность АГ, по данным исследования ЭССЕ-РФ с поправкой на возраст, составила 43,5%. Отмечалось преобладание АГ среди лиц мужского пола: 45,4% среди мужчин против 41,6% среди женщин. Данный показатель формировал последовательный возрастной тренд на всем протяжении исследованного периода, как у мужчин, так и у женщин ( $p<0,001$ ).

Среди респондентов с АГ было 35,3% мужчин и 64,7% женщин. Средний возраст лиц с АГ составил 49,7±10,58 года для мужчин и 53,8±8,21 года для женщин. Средние уровни САД и диастолического АД (ДАД) составили 145,8±18,7 мм рт. ст. и 89,01±10,8 мм рт. ст. соответственно. При этом на антигипертензивной терапии находились только 50,4% мужчин и 71,2% женщин (без поправки на возраст). Анализируя распространенность факторов риска ССЗ среди больных АГ, необходимо отметить крайне высокую частоту нарушений липидного обмена, более 70% имели повышенный уровень ХС ЛПНП. Почти у 35% пациентов с АГ отмечалась гипергликемия натощак. Лица с АГ почти в половине случаев страдали ожирением, еще больше была доля лиц с абдоминальным ожирением (табл. 3).

Однако самым драматичным является высокая доля лиц, имеющих сочетание нескольких факторов риска наряду с АГ. Так, по данным настоящего исследования, сочетание двух и более факторов риска было выявлено у 68% респондентов, именно эти пациенты имеют высокий риск как СД, так и ССЗ.

Среди лиц с АГ распространенность СД была ожидаемо выше, чем в популяции и составила 8,6%. Еще 5,2% обследованных имели уровень глюкозы натощак выше 7 ммоль/л без упоминания о СД в анамнезе, таким образом, распространенность СД среди больных АГ в целом составила 13,8% (см. рисунок). В первых трех исследованных возрастных декадах (от 25 до 54 лет) частота СД преобладала среди мужчин, в возрасте же старше 55 лет СД чаще страдали женщины, как и в общей популяции (табл. 4). В бразильском эпидемиологическом исследовании, включавшем 19 776 человек (жители города PaiHandu, PR, Brazil) в возрасте от 20 до

59 лет, распространенность СД среди лиц с АГ составила 17% против 7,8% в общей популяции, при этом гендерных различий по частоте СД выявлено не было [15]. Что касается Национального регистра больных АГ, по его данным, СД в нашей стране страдают около 14% пациентов, состоящих на учете в первичном звене здравоохранения с диагнозом АГ [16]. В исследовании G.Sur и соавт. (n=2266) также оценивали распространенность АГ и ее сочетание с СД среди амбулаторных пациентов (состоящие под наблюдением у семейного врача), было выявлено 15,3% новых случаев АГ, распространенность СД среди пациентов с АГ составила 23,3% [17]. Таким образом, распространенность СД среди лиц с АГ значительно превышает таковую в популяции и составляет по разным данным от 13 до 27%.

Лица, имеющие сочетание АГ с СД, закономерно представляют собой более тяжелую категорию пациентов. У больных АГ в сочетании с СД выявлялись более высокие значения САД, чем у больных без СД (145,1±18,2 мм рт. ст. и 149,8±20,3 мм рт. ст. соответственно,  $p<0,0001$ ) и ЧСС (74,2±10,3 уд/мин и 76,9±11,4 уд/мин соответственно,  $p<0,0001$ ), ДАД также было выше, но статистически не значимо. Вместе с тем антигипертензивную терапию лица, страдающие диабетом, принимали достоверно чаще, почти в 80% случаев, против 60% среди лиц без диабета ( $p<0,0001$ ). Известно, что целевых значений АД у больных АГ с СД достичь гораздо труднее, чем у пациентов без диабета, в настоящем исследовании только 43,7% пациентов этой категории достигли целевых значений АД, однако у пациентов без диабета эта цифра составила еще меньше – 39,2%. Лица с АГ и диабетом достоверно чаще имели в анамнезе перенесенные сердечно-сосудистые осложнения: инфаркт миокарда ( $p<0,0001$ ), инсульт ( $p<0,0001$ ), а также ИБС ( $p<0,0001$ ) и хроническую болезнь почек ( $p<0,0001$ ).

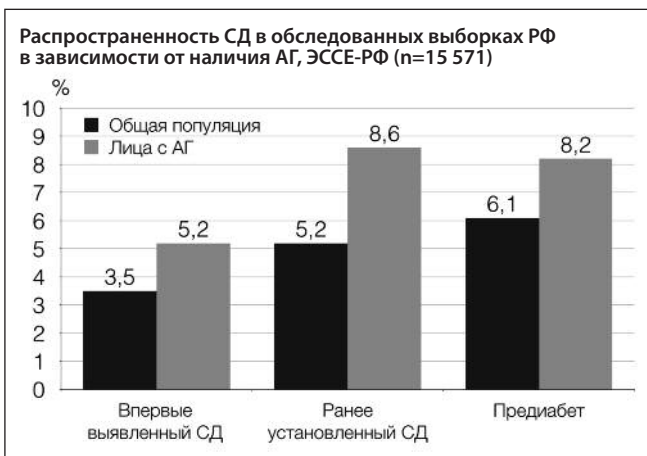
Таким образом, исследование ЭССЕ-РФ продемонстрировало более высокую распространенность СД в популяции, чем на это указано в Федеральном регистре больных СД, что подтверждает недостаточный уровень диагностики новых случаев СД 2. Как уже сказано, поздняя диагностика СД 2 чревата неблагоприятным прогнозом у данной категории пациентов, особенно в отношении макроваскулярных осложнений. К сожалению, большинство пациентов к моменту постановки диагноза уже имеют кардиоваскулярные осложнения (атеросклеротическое поражение церебральных, коронар-

**Таблица 4. Распространенность СД среди лиц с АГ в обследованных выборках РФ в зависимости от возраста и пола, ЭССЕ-РФ**

Возраст, лет	Пол	Впервые выявленный СД, %	Ранее установленный СД, %	Предиабет, %
25–34	Мужчины	2,1	0,9	3,0
	Женщины	0	0,6	5,1
35–44	Мужчины	4,2	2,7	4,5
	Женщины	4,2	2,2	5,5
45–54	Мужчины	6,3	6,4	5,6
	Женщины	4,8	6,1	9,1
55–64	Мужчины	7,0	8,9	8,2
	Женщины	5,4	14,1	10,4
Всего		5,2	8,6	8,2

**Таблица 5. Клинико-демографическая характеристика лиц с АГ, в зависимости от наличия СД, ЭССЕ-РФ**

Показатель		Лица с АГ без СД	Лица с АГ и СД	p
Возраст, лет	мужчины	48,8±10,8	53,7±8,01	≤0,0001
	женщины	53,0±8,54	57,2±5,76	≤0,0001
САД, мм рт. ст.		145,1±18,2	149,8±20,3	≤0,0001
ДАД, мм рт. ст.		88,8±10,8	89,2±11,2	
ЧСС, уд/мин		74,2±10,3	77,0±11,4	≤0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		29,8±5,58	33,7±6,45	≤0,0001
ОТ, см		92,8±13,8	101,8±14,6	≤0,0001
<b>Антигипертензивная терапия, %</b>				
Всего		60,2	79,8	≤0,0001
Мужчины		46,6	66,3	≤0,0001
Женщины		68,1	85,8	≤0,0001
<b>Достижение целевых значений АД, %</b>				
САД и ДАД		39,2	43,7	≤0,0001
<b>Сопутствующие заболевания, %</b>				
ИБС		15,8	32,2	≤0,0001
Инфаркт миокарда		2,90	6,60	≤0,0001
Инсульт		2,54	6,51	≤0,0001
Хроническая болезнь почек		21,2	31,7	≤0,0001



ных и периферических артерий) и перенесенные сердечно-сосудистые катастрофы. Развивающаяся у этих пациентов еще задолго до формирования СД компенсаторная гиперинсулинемия (на фоне инсулинорезистентности), с одной стороны, позволяет какое-то время поддерживать углеводный обмен в норме, а с другой – способствует развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих к развитию ССЗ и их осложнений. Многочисленными исследованиями, в том числе проведенными в отделе гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, установлено, что уже на стадии формирования метаболического синдрома более половины пациентов имеют поражения орга-

нов-мишеней [18, 19]. Поздняя же диагностика СД 2 еще больше усугубляет ситуацию.

Вместе с тем распространенность СД среди больных АГ в целом соответствует данным Национального регистра больных АГ, составляя около 14%. Видимо сам факт диспансерного наблюдения больных АГ способствует более тщательному выявлению СД. Однако плохо контролируемая АГ, высокая частота ССЗ и почечных заболеваний требуют более пристального внимания к этой категории пациентов и совместных усилий со стороны кардиологов и эндокринологов, направленных на предотвращение фатальных сердечно-сосудистых осложнений, являющихся основной причиной смерти больных СД 2.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Для оценки распространенности СД использовались данные однократного исследования, а не двукратного, как того требуют рекомендации ВОЗ. В качестве критерия предиабета был использован опрос, лица, положительно ответившие на вопрос: «Говорил ли Вам врач, что у Вас повышенный уровень сахара в крови?», но при этом на момент скрининга имеющие уровень глюкозы крови ниже 7 ммоль/л и не принимающие сахароснижающих препаратов, были отнесены к пациентам с условным «предиабетом». Распространенность сопутствующих заболеваний также оценивалась на основании опроса респондентов. Тем не менее наши результаты сходны с данными других аналогичных исследований. Настоящее исследование также имеет значительные преимущества, ЭССЕ-РФ является большим и хорошо спланированным эпидемиологическим исследованием, предназначенным для изучения сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в российской популяции.

## Литература/References

- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 7th Edition. 2015.
- Шестакова М.В., Викулова О.К. Инновации в диагностике и лечении сахарного диабета типа 2. Врач. 2012; 8: 2–6. / Shestakova M.V., Vikulova O.K. Innovatsii v diagnostike i lechenii sakharnogo diabeta tipa 2. Vrach. 2012; 8: 2–6. [in Russian]
- Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. J Hypertens Suppl 2003; 21: S25–30.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229–34.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375 (9733): 2215–22.
- Sur G, Sur M, Kudor-Szabadi L et al. Arterial hypertension – prevalence of risk factors and morbidity associations that increase cardiovascular risk. Maedica (Buchar) 2010; 5 (1): 34–40.
- Pierce MB, Zaninotto P, Steel N, Mindell J. Undiagnosed diabetes-data from the English longitudinal study of ageing. Diabet Med 2009; 26 (7): 679–85. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02755.x
- Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Сахарный диабет. 2016; 19 (1): 24–9. / Shestakova M.V., Chazova I.E., Shestakova E.A. Rossiiskoe mnogotsentrovoye skrininogovoye issledovanie po vyavleniyu nediyagnostirovannogo sakharnogo diabeta 2 tipa u patsientov s serdечно-сосудистой patologiei. Sakharnyi diabet. 2016; 19 (1): 24–9. [in Russian]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета типа 2 у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19 (2): 104–12. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta tipa 2 u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION). Sakharnyi diabet. 2016; 19 (2): 104–12. [in Russian]
- Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Проф. медицина. 2013; 6: 25–34. / Nauchno-organizatsionnyi komitet proekta ESSE-RF. Epidemiologiya serdечно-сосудistyykh zabolevaniy v razlichnykh regionakh Rossii (ESSE-RF). Obosnovanie i dizain issledovaniya. Prof. meditsina. 2013; 6: 25–34. [in Russian]
- Kish L. Survey Sampling. NY: John Wiley & Sons, 1965; p. 162.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 20 (1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664 / Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Sakharnyi diabet. 2017; 20 (1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664 [in Russian]
- Paddison CA, Eborall HC, French DP et al. Predictors of anxiety and depression among people attending diabetes screening: A prospective cohort study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomized control trial. Br J Health Psychol 2011; 16 (1): 213–26. DOI: 10.1348/135910710x495366
- Rahman M, Simmons RK, Hennings SH et al. Effect of screening for Type 2 diabetes on population-level self-rated health outcomes and measures of cardiovascular risk: 13-year follow-up of the Ely cohort. Diabet Med 2012; 29 (7): 886–92. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03570.x
- Cremilde A, Trindade R, Lucimary A et al. Arterial Hypertension and other risk factors associated with cardiovascular diseases among adults. Rev Lat Am Enfermagem 2014; 22 (4): 547–53.
- Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). Системные гипертензии. 2017; 14 (2): 29–34. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.2.29-34 / Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Chazova I.E. Quality assessment of examination of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian arterial hypertension register data). Systemic Hypertension. 2017; 14 (2): 29–34. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.2.29-34 [in Russian]
- Sur G, Sur M, Kudor-Szabadi L et al. Arterial hypertension – prevalence of risk factors and morbidity associations that increase cardiovascular risk. Medica 2010; 5 (1): 34–40.
- Жернакова Ю.В. Клиническая характеристика различных вариантов течения метаболического синдрома и возможности влияния антигипертензивной терапии на уровень артериального давления, состояние углеводного, липидного обменов и выраженность ожирения у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. / Zhernakova Yu.V. Klinicheskaya kharakteristika razlichnykh variantov techeniya metabolicheskogo sindroma i vozmozhnosti vliianiya antigipertenzivnoy terapii na uroven' arterial'nogo davleniya, sostoyanie uglevodnogo, lipidnogo obmenov i vyrazhennost' ozhireniya u bol'nykh arterial'noy gipertoniei i metabolicheskim sindromom. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2012. [in Russian]
- Шарипова Г.М. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. / Sharipova G.M. Osobennosti porazheniya organov-mishenei u bol'nykh arterial'noy gipertoniei v zavisimosti ot nalichiya i otsutstviya metabolicheskogo sindroma. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2009. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Жернакова Юлия Валерьевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: juli001@mail.ru

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертензии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зам. ген. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: chazova@hotmail.com

**Ощепкова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: arthyplab@list.ru

**Шальнова Светлана Анатольевна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. эпидемиологии ФГБУ НМИЦ ПМ. E-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

**Конради Александра Олеговна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». E-mail: conradi@almazovcentre.ru

**Ротарь Оксана Петровна** – д-р мед. наук, зав. научно-исследовательской лаб. эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». E-mail: rotari\_oxana@mail.ru

**Яровая Елена Борисовна** – д-р мат. наук, проф. каф. теории вероятностей механико-математического факультета ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В.Ломоносова». E-mail: yarovaya@mech.math.msu.ru

**Шляхто Евгений Владимирович** – акад. РАН, ген. дир. ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». E-mail: shlyakhto@almazovcentre.ru

**Бойцов Сергей Анатольевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: prof-boytsov@mail.ru

## УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ, СОАВТОРЫ

## Иваново

**Романчук Светлана Викторовна** – канд. мед. наук, глав. врач ОБУЗ «Кардиологический диспансер». 153012, Россия, Иваново, пр. Ф.Энгельса, д. 22. E-mail: guzkd@dsn.ru

**Шутемова Елена Алексеевна** – д-р мед. наук, зам. глав. врача по лечебной работе ОБУЗ «Кардиологический диспансер». 153012, Россия, Иваново, пр. Ф.Энгельса, д. 22. E-mail: eshutemova@yandex.ru

**Белова Ольга Анатольевна** – зам. глав. врача ОБУЗ «Кардиологический диспансер». 153012, Россия, Иваново, пр. Ф.Энгельса, д. 22. E-mail: bel\_olga@mail.ru

**Назарова Ольга Анатольевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и амбулаторной медицины БГОУ ВПО ИвГМА, ОБУЗ «Кардиологический диспансер». 153012, Россия, Иваново, пр. Ф.Энгельса, д. 22. E-mail: oanazarova@mail.ru

## Самара

**Дупляков Дмитрий Викторович** – д-р мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ СОККД. 443070, Россия, Самара, ул. Аэродромная, д. 43

**Гудкова Светлана Анатольевна** – врач-кардиолог ГБУЗ СОККД. 443070, Россия, Самара, ул. Аэродромная, д. 43. E-mail: gudkova63@gmail.com

**Черепанова Наталья Александровна** – врач-кардиолог ГБУЗ СОККД. 443070, Россия, Самара, ул. Аэродромная, д. 43. E-mail: 63cherapanova@mail.ru

## Воронеж

**Минаков Эдуард Васильевич** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». 394005, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: minakov@okb.vrn.okb.ru

**Фурменко Галина Ивановна** – канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». 394005, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: furmenko@okb.vrn.ru

**Бабенко Нина Ивановна** – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». 394005, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: nibabenko@mail.ru.

**Азарин Олег Генрихович** – зам. глав. врача БУЗ ВО ВОКБ №1, рук. регионального сосудистого центра. 394005, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: azarin@okb.vrn.ru

**Бондарцов Леонид Валерьевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». 394005, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: lbondartscov@yandex.ru

**Хвостикова Алина Евгеньевна** – врач БУЗ ВО ВОКБ №1. E-mail: alinakhvoostikova@mail.ru

## Волгоград

**Недогода Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолГМУ. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

**Ледяева Алла Александровна** – ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолГМУ. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1. E-mail: ledya-alla@yandex.ru

**Чумачек Елена Валерьевна** – лаборант каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолГМУ. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1. E-mail: elena-chumachek@yandex.ru

## Оренбург

**Либиc Роман Аронович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ОргГМУ. 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6

**Исаева Елена Николаевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ. 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: isaeva.com@mail.ru  
**Басырова Ирина Рафкатовна** – клин. ординатор каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ. 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: basurova\_irina@bk.ru  
**Кондратенко Виктория Юрьевна** – клин. ординатор каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ. 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: vikusha89@bk.ru  
**Лопина Екатерина Анатольевна** – аспирант каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ. 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: ekaterina\_lopina@mail.ru  
**Сафонова Дарья Владимировна** – аспирант каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ. 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: daryasemchenko@yandex.ru

#### Кемерово

**Артамонова Галина Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ФГБНУ НИИ КПССЗ, зав. отд. оптимизации медицинской помощи при ССЗ ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6  
**Скрипченко Алла Евгеньевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: scripae@cardio.kem.ru  
**Индикаева Елена Владимировна** – науч. сотр. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: bindev@cardio.kem.ru  
**Черкасс Нина Валерьевна** – науч. сотр. лаб. моделирования управленческих технологий ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6  
**Максимов Сергей Алексеевич** – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6  
**Данильченко Яна Владимировна** – мл. науч. сотр. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6  
**Мулерова Татьяна Александровна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

#### Москва

**Баланова Юлия Андреевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. эпидемиологии ФГБУ НИИЦПМ. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3. E-mail: jbalanova@gnicpm.ru  
**Евстифеева Светлана Евгеньевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. эпидемиологии ФГБУ НИИЦ ПМ. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3  
**Капустина Анна Владимировна** – ст. науч. сотр. отд. эпидемиологии ФГБУ НИИЦ ПМ. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3  
**Константинов Владимир Васильевич** – д-р. мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. эпидемиологии ФГБУ НИИЦ ПМ. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3  
**Муромцева Галина Аркадьевна** – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ НИИЦ ПМ. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3  
**Оганов Рафаэль Гегамовия** – акад. РАН, д-р. мед. наук, рук. отд. профилактики коморбидных состояний ФГБУ НИИЦ ПМ. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3  
**Мамедов Мехман Ниязиевич** – д-р. мед. наук, проф., зав. лаб. по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ НИИЦ ПМ. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

#### Санкт-Петербург

**Шляхто Евгений Владимирович** – акад. РАН, д-р. мед. наук, дир. ФГБУ «НИИЦ им. В.А.Алмазова». 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2  
**Ротарь Оксана Петровна** – канд. мед. наук, зав. лаб. эпидемиологии АГ «НИИЦ им. В.А.Алмазова». 194156, Россия, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15

#### Тюмень

**Ефанов Алексей Юрьевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО ТюмГМУ. 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54  
**Шалаев Сергей Васильевич** – д-р. мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО ТюмГМУ. 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54. E-mail: Shalaev@tokb.ru  
**Медведева Ирина Васильевна** – чл.-кор. РАН, д-р. мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО ТюмГМУ. 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54. E-mail: Shalaev-tyumen@yandex.ru  
**Шава Владимир Петрович** – канд. мед. наук, врач-кардиолог ГАУЗ ТО «Тюменский институт терапии». 625000, Россия, Тюмень, 4-й км Червишевского тракта, д. 7  
**Сторожок Марина Анатольевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО ТюмГМУ. 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54. E-mail: kia329135@yandex.ru

#### Республика Северная Осетия Алания

**Гатагонова Тамара Магомедовна** – д-р. мед. наук, проф. ФГБОУ ВО СОГМА. 362019, РСО-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. E-mail: sogma.rso@gmail.com  
**Толпаров Георгий Валерьевич** – аспирант каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО СОГМА. 362019, РСО-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. E-mail: tolparov@mail.ru  
**Астахова Замира Татарбековна** – д-р. мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО СОГМА. 362019, РСО-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. E-mail: pirazol@yandex.ru  
**Тогузова Залина Асланбековна** – канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО СОГМА. 362019, РСО-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. E-mail: zali.toguzova@yandex.ru

#### Томск

**Кавешников Владимир Сергеевич** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентования и международных связей ФГБУ «НИИ кардиологии». 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а. E-mail: vsk75@yandex.ru  
**Карпов Ростислав Сергеевич** – акад. РАН, д-р. мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НИИ кардиологии». 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а. E-mail: tvk@cardio.tsu.ru  
**Серебрякова Виктория Николаевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентования и международных связей ФГБУ «НИИ кардиологии». 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а  
**Трубачева Ирина Анатольевна** – д-р. мед. наук, рук. отд-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентования и международных связей ФГБУ «НИИ кардиологии». 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а. E-mail: tia@cardio.tsu.ru

DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.63-67

# Распространенность, осведомленность и приверженность лечению артериальной гипертензии: мифы и реальность

К.Е.Кривошапова<sup>1</sup>, Д.П.Цыганкова<sup>1,2</sup>, О.Л.Барбараш<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

✉ya.kristi89@yandex.ru

В обзоре проведен анализ результатов крупных эпидемиологических исследований, направленных на оценку распространенности одного из самых грозных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний – артериальной гипертензии с позиции социально-экономических факторов («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации», ЭССЕ, Prospective Urban and Rural Epidemiological Study, PURE). Приводится сравнительная характеристика как показателей распространенности артериальной гипертензии, так и уровня осведомленности населения о ее наличии, приверженности лечению и контролю артериального давления среди жителей стран с различным социально-экономическим уровнем. Сделан вывод о том, что, несмотря на проведение профилактических мер, разрыв между выявлением артериальной гипертензии, последующим контролем артериального давления и приверженностью лечению в большинстве стран мира остается большим, что свидетельствует о необходимости более тщательного анализа возможных причин и разработки новейших профилактических мер.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, распространенность, осведомленность, контроль, артериальное давление, факторы риска, первичная профилактика, вторичная профилактика.

**Для цитирования:** Кривошапова К.Е., Цыганкова Д.П., Барбараш О.Л. Распространенность, осведомленность и приверженность лечению артериальной гипертензии: мифы и реальность. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 63–67. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.63-67

## Prevalence, awareness and adherence to treatment of arterial hypertension: myths and reality

[Review]

К.Е.Кривошапова<sup>1</sup>, Д.П.Цыганкова<sup>1,2</sup>, О.Л.Барбараш<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi bul'var, d. 6;<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 650029, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22а

✉ya.kristi89@yandex.ru

**For citation:** Krivoshapova K.E., Tsygankova D.P., Barbarash O.L. Prevalence, awareness and adherence to treatment of arterial hypertension: myths and reality. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 63–67. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.63-67

### Abstract

This review analyzes and summarizes the results of major epidemiological studies aimed at assessing the prevalence of arterial hypertension, one of the most significant cardiovascular risk factors according to the socioeconomic factors (the ESSE study, the PURE study). Comparative characteristics of both the prevalence of arterial hypertension and the level of awareness among the population about the presence of arterial hypertension, adherence to treatment and control of blood pressure among residents of countries with different socio-economic levels are given. We concluded that despite the implementation of preventive measures, the gap between the diagnosis of arterial hypertension, the subsequent control of blood pressure and adherence to treatment in most countries remains rather large. This indicates the need for a more thorough analysis of possible causes and the development of new preventive measures.

**Key words:** arterial hypertension, prevalence, awareness, control, blood pressure, risk factors, primary prevention, secondary prevention.

Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связана с 7,6 млн смертей в год во всем мире (13,5% всех смертей) [1, 2]. Необходимость контроля АГ и как следствие – снижение заболеваемости и смертности очевидны. В настоящее время разработаны доступные, эффективные и недорогие методы контроля артериального давления (АД). Однако осведомленность пациентов о наличии АГ, особенностях лечения и контроля АД в мире находится на низком уровне [3]. В основе лежат различные причины, к которым можно отнести психологические особенности пациентов, качество оказания и доступность медицинских услуг; а также уровень дохода населения, место проживания и многие другие [4, 5].

Количество масштабных исследований, направленных на изучение распространенности АГ в зависимости от социально-экономических факторов, ограничено, несмотря на их высокую значимость. Кроме того, выявление в разных работах множества факторов риска высокой заболеваемости АГ, низкого контроля АД, а также низкой приверженности населения лечению АГ до сих пор к четкой стратегии улучшения контроля АГ не привело. Это явилось стимулом для организации и проведения крупных эпидемиологических исследований, направленных на оценку распространенности модифицируемых факторов риска АГ, определение необходимости и приоритетов популяционной профилактики как на национальном,

так и на региональном уровнях для выделения целевых групп профилактического воздействия. Одним из них стало многоцентровое эпидемиологическое исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), которое включило 15 571 человека в возрасте от 25 до 64 лет из 13 субъектов Российской Федерации и проводилось с 2013 г. По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ в России оказалась крайне высока (43,4%), при этом чаще АГ страдают мужчины (45,4%), чем женщины (41,6%), из них только 73% пациентов осведомлены о наличии АГ. Более высокая распространенность АГ, как и ожидалось, выявлена среди сельского населения по сравнению с городским (63,4±2,4% против 44,2±1,5%;  $p<0,01$ ). Принимают антигипертензивную терапию (АГТ) лишь 50% пациентов; доля больных, у которых достигнуты целевые цифры АД, составляет всего 23% [6].

Одним из регионов – объектом для исследования ЭССЕ-РФ явилась Кемеровская область, объем выборки в которой составил 2 тыс. человек. Выяснилось, что около 1/2 населения (44%) Кемеровской области имеет АГ, чаще – мужчины ( $p<0,001$ ). Частота встречаемости АГ оказалась выше у жителей сельской местности как среди мужчин – 51,8% против 47,5% ( $p<0,02$ ), так и среди женщин – 42,9% против 40,2% ( $p<0,05$ ). При этом выявлено, что распространенность АГ у женщин со средним уровнем дохода выше, чем с высоким

(38,4 и 28,8% соответственно;  $p=0,044$ ). Среди мужского населения Кемеровской области значимых различий в показателях АГ в зависимости от уровня дохода выявлено не было [7]. Женское население Кемеровской области оказалось более осведомленным о наличии АГ, чем мужское (78,9% против 67,5%). Приверженными же гипотензивной терапии явились только 60,9% женщин и 39,5% мужчин. При этом рекомендованный контроль АД осуществляют только 1/3 женщин и 14,4% мужчин.

Авторы исследований пришли к выводу об увеличении за последние годы распространенности АГ в РФ, в первую очередь за счет существенного роста числа мужчин с АГ (45,4% против 38,6%) в сравнении с данными эпидемиологического мониторинга, проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение АГ» в 2005–2007 гг. [8]. При сравнении с мировыми данными обнаружено, что распространенность АГ в РФ сопоставима с европейскими показателями (30–45%) [9], при этом более частая заболеваемость АГ встречается среди мужчин. Например, в Северной Америке этот показатель составлял 31% у мужчин против 23% – у женщин, в Европе – 49,7% против 38%, а в Финляндии и Швеции – 44,8% против 32% и 55,7% против 41,6% соответственно [10].

Кроме того, как в России, так и в других странах до сих пор остается нерешенной проблема информированности пациентов, диагностики и лечения АГ. Однако за последние годы уровень осведомленности населения в России увеличился (у мужчин – с 37,1 до 75%;  $p<0,001$ , у женщин – с 58,9 до 80,3%;  $p<0,001$ ), а также несколько возросла доля лиц, принимающих АГТ (до 63,1% у женщин, до 53,1% у мужчин), достигают целевых цифр АД только 21,5% (из них 22,5% женщин и 20,5% мужчин) [11]. За последние 10 лет уровни осведомленности, лечения и контроля АГ в разных странах переменны, но в целом прослеживается тенденция к росту данных показателей. В исследовании NHANES II и III, которое проводилось в Америке с 12-летним интервалом, была выявлена тенденция к улучшению этих показателей, а именно повышению уровня осведомленности населения с 51 до 73%; число больных, получающих АГТ и контролирующих уровень АД, возросло с 32% в 1976–1980 гг. до 55% в 1988–1991 гг. В 2000-е годы уровень осведомленности составлял 68,9%; 58,4% пациентов получали соответствующее лечение, и 31% больных контролировали уровень АД [12].

Как известно, одним из ведущих факторов, влияющих на распространенность АГ, осведомленность и уровень контроля АД, остается уровень урбанизации в различных регионах, который с каждым годом продолжает расти. При этом наиболее быстрый его рост наблюдается в странах с низким уровнем дохода. Как известно, большинство случаев ССЗ возникает в странах с низким, ниже среднего и средним уровнем дохода [2, 13]. В экономически развитых странах, по данным P.Keagney и соавт. [12], выявляются достаточно высокие уровни осведомленности населения об АГ (от 1/2 до 2/3 больных АГ знают о своем заболевании) и контроле АД (от 30 до 50%). В экономически развивающихся странах уровни осведомленности, лечения и контроля АГ несколько ниже. Так, от 1/4 до 1/2 населения данных стран осведомлены о наличии АГ; от 10 до 50% получают АГТ и от 20 до 50% контролируют уровень АД [12].

С целью оценки влияния окружающей среды и экономического уровня развития различных стран на образ жизни населения, сердечно-сосудистый риск, а также заболеваемость и смертность разработан дизайн крупного эпидемиологического проспективного исследования Prospective Urban and Rural Epidemiological Study (PURE), которое стартовало в мире в 2002 г., а в России – в 2015 г. В исследование PURE вошли 163 397 взрослых в возрасте от 35 до 70 лет, проживающих в городских и сельских поселениях 17 стран с различным уровнем доходов [14]. Были включены 3 страны с высоким уровнем доходов населения: Канада, Швеция, Объединенные Арабские Эмираты; 7 стран с доходами выше среднего уровня:

Аргентина, Бразилия, Чили, Польша, Турция, Малайзия, Южная Африка; 3 страны с доходами ниже среднего уровня: Китай, Колумбия, Иран; 4 страны с низким уровнем доходов: Бангладеш, Индия, Пакистан, Зимбабве. Категоризация экономического уровня каждого государства основывалась на информации Всемирного банка за 2006 г. [15]. Менее 1/2 (46%) проживали в сельской местности, 58% населения составляли женщины, средний возраст исследуемой выборки – 50,6 года.

На начальной стадии в исследовании PURE был проведен анализ распространенности АГ, осведомленности, контроля и приверженности гипотензивной терапии. Почти 1/2 (40,8%) участников исследования PURE либо сообщили о наличии АГ и использовании антигипертензивных препаратов (АГП), либо в результате обследования у них было выявлено среднее АД 140/90 мм рт. ст. и выше. Среди пациентов с АГ только 47% населения знали о своем диагнозе, при этом 41% получали терапию и только 13,7% контролировали АД. При проведении сравнительного анализа по распространенности АГ в странах с различным уровнем дохода населения значимых различий выявлено не было. Тем не менее АГ чаще встречалась среди бедного населения стран с низким и средним уровнем дохода по сравнению со странами с высоким уровнем дохода [3].

Самый высокий уровень осведомленности населения о наличии АГ и приверженности АГТ выявлен среди населения стран с уровнем дохода выше среднего (52,5 и 48,3% соответственно), самый низкий – среди беднейших стран (40,8 и 31,7% соответственно). Контроль АД чаще всего осуществляет население стран с высоким уровнем дохода (19%), при этом самый низкий контроль АД проводится в странах с уровнем дохода ниже среднего (9,9%). Например, бедные семьи были меньше осведомлены о наличии заболевания, необходимом контроле и лечении в Канаде, Швеции, Аргентине, Бразилии и Польше, хотя величина этих неравенств была относительно небольшой. В Саудовской Аравии (23,8 и 37,5%;  $p=0,047$ ), Малайзии (9,8 и 12,2%;  $p=0,110$ ) и Турции (17,6 и 22,2%;  $p=0,185$ ) контроль АД был существенно хуже среди бедных слоев населения, но не было никакого существенного неравенства в осведомленности и приверженности лечению АГ. В целом, как и ожидалось, бедные слои населения меньше осведомлены о наличии АГ, меньше привержены АГТ и реже контролируют АД [3].

Кроме того, был проведен сравнительный анализ распространенности АГ среди городских и сельских жителей стран с различным уровнем дохода. Выявлено, что самая высокая ее частота – среди городских и сельских жителей стран с уровнем дохода выше среднего (45,2 и 46,9% соответственно;  $p=0,003$ ). Реже всего АГ встречается среди сельского населения стран с низким уровнем дохода, при этом у городского населения стран с низким уровнем дохода она выявляется значимо чаще (31,5 и 44,4%;  $p<0,001$ ). Уровень осведомленности сельского и городского населения стран с уровнем дохода выше среднего не имеет значимых различий и находится на самом верхнем уровне (51,9 и 52,9% соответственно;  $p=0,86$ ). Как и ожидалось, реже всего осведомлены о наличии АГ сельские жители стран с низким уровнем дохода (31,2% – сельские жители, 48,4% – городские жители соответственно;  $p<0,001$ ). В странах с уровнем дохода выше среднего у всех категорий граждан определена самая высокая приверженность лечению (46,1% – городские, 46,9% – сельские жители;  $p=0,29$  соответственно). Самая низкая приверженность лечению АГ выявлена у сельских жителей стран с низким уровнем дохода (19,9% – сельские, 36,1% – городские жители;  $p<0,001$ ). Контроль АД чаще всего осуществляет население стран с высоким уровнем дохода (17,6% – городское население, 16,1% – сельское;  $p=0,14$  соответственно). Один из самых низких показателей по контролю АД выявляется в странах с низким и ниже среднего уровнем дохода – 5,4 и 6,9% соответственно, при этом городское население этих стран значимо чаще контролирует АД [3].

Таким образом, в большинстве стран мира обнаружен большой разрыв между выявлением АГ, последующим контролем



**Таблица 1. Характеристика стран с различным уровнем дохода по распространенности АГ, уровню осведомленности населения о наличии АГ, приверженности лечению и контролю АД, по данным исследования PURE, n (%) [3]**

Страны с различным уровнем дохода	Распространенность АГ среди населения	Уровень осведомленности населения о наличии АГ	Приверженность населения лечению АГ	Контроль уровня АД	Контроль АД среди пациентов, получающих АГТ
Высокий уровень дохода	6263 (40,6)	3070 (49,0)	2924 (46,7)	1189 (19,0)	1189 (40,7)
Уровень дохода выше среднего	18 123 (49,7)	9516 (52,5)	8761 (48,3)	2833 (15,6)	2833 (32,3)
Уровень дохода ниже среднего	23 269 (39,8)	10 134 (43,6)	8595 (36,9)	2314 (9,9)	2314 (26,9)
Низкий уровень дохода	10 185 (32,1)	4157 (40,8)	3230 (31,7)	1298 (12,7)	1298 (40,2)

**Таблица 2. Характеристика стран с разным уровнем дохода по распространенности АГ, уровню осведомленности населения о наличии АГ, приверженности лечению и контролю АД в зависимости от района проживания, по данным исследования PURE, % [3]**

Страны с различным уровнем дохода населения	Распространенность АГ среди населения		Уровень осведомленности населения о наличии АГ		Приверженность населения лечению АГ		Контроль уровня АД	
	городские жители	сельские жители	городские жители	сельские жители	городские жители	сельские жители	городские жители	сельские жители
Высокий уровень дохода	36,4	40,2 ( $p<0,001$ )	48,3	47,2 ( $p=0,45$ )	45,6	44,2 ( $p=0,35$ )	17,6	16,1 ( $p=0,14$ )
Уровень дохода выше среднего	45,2	46,9 ( $p=0,003$ )	52,1	51,9 ( $p=0,86$ )	46,1	46,9 ( $p=0,29$ )	15,8	14,7 ( $p=0,08$ )
Уровень дохода ниже среднего	34,9	38,7 ( $p<0,001$ )	49,3	37,8 ( $p<0,001$ )	41,5	28,4 ( $p<0,001$ )	12,4	5,4 ( $p<0,001$ )
Низкий уровень дохода	44,4	31,5 ( $p<0,001$ )	48,4	31,2 ( $p<0,001$ )	36,1	19,9 ( $p<0,001$ )	12,8	6,9 ( $p<0,001$ )

АД и приверженностью лечению АГ, что, несомненно, свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга этих показателей и проведения мероприятий, направленных на повышение приверженности контролю АД.

Эффективное использование АГП является одним из важных инструментов в снижении сердечно-сосудистой смертности. Ранее были опубликованы результаты крупных рандомизированных исследований, которые выявили значимое снижение риска общей смертности, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий при приеме АГП у пациентов, страдающих АГ [16]. Известно, что снижение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. уменьшает риск сердечно-сосудистых событий, острого нарушения мозгового кровообращения и общей смертности в популяции [17]. Несмотря на это, в России и других странах до сих пор сохраняется низкий показатель достижения целевых значений АД. Одной из причин этого факта является недостаточно активное использование преимуществ комбинированной АГТ. Известно, что большинство пациентов в России получают один АГП (56%), 1/3 – комбинацию из двух АГП и лишь около 11% – комбинацию из трех и более АГП, по последним данным [18]. При этом в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, таких как HOPE, LIFE, ASCOT, ONTARGET, было доказано, что чем выше сердечно-сосудистый риск пациента с АГ, тем тщательнее необходимо проводить контроль АД [19]. По данным этих исследований достижение целевых цифр АД у пациентов высокого риска должно осуществляться с помощью применения комбинированной АГТ. Среди репрезентативной выборки населения 9 регионов России, которая включила в себя 5563 мужчин и 9737 женщин в возрасте от 25 до 64 лет, обследованных в 2012–2013 гг., выявлено, что у мужчин и женщин с низким риском преобладает монотерапия (72,7 и 67,4% соответственно), при среднем и высоком риске наблюдается снижение частоты использования монотерапии как среди мужчин, так и среди женщин (58–56,1 и 59,3–52,3% соответственно). При этом увеличивается доля комбинаций из двух и трех препаратов, но это увеличение невелико у муж-

чин – с 22,1 до 33,1% – два АГП; с 5,2 до 10,8% – три АГП; у женщин – с 28,1 до 34,9% – два АГП; с 4,4 до 12,7% – три АГП соответственно [6]. При этом в целом получают АГТ в России 50% пациентов, доля больных, у которых достигнуты целевые цифры АД, составляет 23% [18].

В исследовании PURE также был проведен анализ частоты приема различных групп АГП. В целом ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина были наиболее часто используемыми группами препаратов среди пациентов с АГ (13,6%),  $\beta$ -адреноблокаторы также использовались довольно часто (8,2%), диуретики – в 7,0% случаев и антагонисты кальция – в 8,2%. Однако полученные результаты различались по странам в зависимости от уровня дохода населения. Группами препаратов, наиболее часто используемых в странах с высоким уровнем дохода и уровнем дохода выше среднего, были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина; диуретики и блокаторы кальциевых каналов чаще встречались у пациентов стран с уровнем дохода ниже среднего, а  $\beta$ -адреноблокаторы – в бедных странах [3].

Около 30,8% пациентов, страдающих АГ, по данным исследования PURE, получали комбинацию из двух или трех АГП. При изучении частоты применения комбинированной терапии в странах с различным уровнем дохода были выявлены следующие тенденции: использование двух или более АГП было значительно ниже в беднейших странах (1,6%) по сравнению со странами с высоким уровнем дохода (18,1%), выше (14,5%) и ниже среднего уровня дохода (14,1%,  $p<0,001$ ) [3].

Применение комбинированной АГТ среди пациентов с АГ чаще встречалось среди женского населения по сравнению с мужским (8,1%, против 6,9% соответственно;  $p<0,001$ ), у пожилых по сравнению с более молодыми участниками исследования (9,5%, против 4,5%, соответственно;  $p<0,001$ ). Также была выявлена закономерная тенденция, при которой комбинированная АГТ чаще использовалась у пациентов с высшим образованием [3].

Таким образом, по данным крупного исследования PURE, средний уровень распространенности АГ среди населения стран с различным уровнем дохода составил 40,8%, и чаще всего АГ встречалась среди мужчин [3]. При этом в исследованиях начала XXI в. АГ была более распространена среди женского населения. АГ по данным исследования PURE, как и ожидалось, чаще встречалась среди бедного населения стран с низким и средним уровнем дохода по сравнению со странами с высоким уровнем. Значимых различий между бедными и богатыми слоями населения стран с высоким уровнем дохода по уровню осведомленности о наличии АГ, контролю АД и приверженности лечению не было выявлено (табл. 1) [3]. Выявлены значимые различия между распространенностью АГ, уровнем осведомленности, приверженностью лечению и контролем АД городских и сельских жителей стран с высоким и низким уровнем дохода населения, которые показывают, что чаще всего АГ страдает сельское население стран с уровнем дохода ниже среднего и низким уровнем дохода (табл. 2) [3]. Таким образом, с каждым годом распространенность АГ продолжает увеличиваться как в РФ, так и в других европейских странах [20], несмотря на применение профилактических и лечебных программ.

Осведомленность населения различных стран о наличии АГ в среднем составляет 40%. Закономерным является и то, что чаще всего низкая осведомленность встречается среди сельского и бедного городского населения стран с уровнем дохода ниже среднего. Приверженность лечению АГ и контроль АД ниже в странах с низким уровнем дохода, а также в сельских районах стран с уровнем дохода ниже среднего по сравнению с городским населением этих стран. Несмотря на то что у мужчин значимо чаще выявлялась АГ, у женского населения были более высокие показатели осведомленности, лечения и контроля АД, что соответствовало ранее проведенным исследованиям [21].

Данные по распространенности АГ, осведомленности населения о наличии АГ, контролю АД и приверженности гипотензивной терапии, обнаруженные в исследовании PURE, в целом согласуются с данными, полученными ранее [22]. Например, уровень приверженности лечению среди осведомленных лиц в 2008–2009 гг. в Канаде составил 82%, что аналогично показателям канадской когорты в PURE [23]. Результаты указанного исследования в Индии по осведомленности и приверженности лечению АГ (42,1 и 33,6%) были сопоставимы с результатами исследования, проведенного ранее за период с 2004 по 2007 г. (39,6 и 38,6%) [24]. Вместе с тем в Национальном обзоре по вопросам здоровья и особенностям питания населения Китая в 2002 г. был выявлен более низкий уровень информированности о наличии АГ (28%). При этом доля тех, кто получал лечение, осталась на том же уровне (35%) по сравнению с данными, полученными в исследовании PURE (уровень осведомленности составил 41,6%, получала АГТ 34,4% больных) [25].

Низкий удельный вес пациентов, принимающих эффективную АГТ, является важной, но не единственной причиной сохранения высоких цифр АД у пациентов с АГ. В недавно проведенном систематическом обзоре исследований по приверженности пациентов лечению и контролю АГ [26] было выявлено большое количество препятствий при попытке достижения высокой приверженности лечению и контролю АД, таких как низкая мотивация пациента [27, 28], недостаточное понимание пациентом необходимости ежедневного приема АГП в связи с отсутствием выраженной симптоматики [29, 30] и осознанием наличия хронического заболевания, требующего пожизненной терапии [27]. Одним из важнейших социальных факторов является необходимость изменения образа жизни. Проведенные исследования показали, что необходимость готовить пищу для себя отдельно от остальных членов семьи воспринимается пациентом как барьер к соблюдению рекомендованной диеты [28, 31–33].

Приоритизация здоровья также препятствует приверженности населения лечению АГ. Участникам различных наблюде-

ний зачастую было трудно определить приоритеты между советами врача по соблюдению диеты, физической нагрузке, разными повседневными потребностями членов семьи [27, 30, 31, 34, 35] и рабочими обязанностями [28, 35, 36]. Пациенты отмечали, что стресс и беспокойство, связанные с отсутствием стабильного заработка и постоянного трудоустройства, проживание в небезопасных районах сказывались на приверженности лечению АГ и необходимом его контроле [27, 28, 32, 33, 37]. Выявлены проблемы коммуникации врача и пациента из бедных слоев населения [29], недоверие некоторых больных к качеству проведения медицинских услуг [35, 38], отсутствие уважения к населению с низким уровнем дохода на различных этапах оказания медицинских услуг [24, 35, 39]. К барьерам, связанным с приверженностью лечению, относятся побочные эффекты от приема препаратов [27–30, 37], частота применения, вкус и зачастую большой размер таблеток и многие другие [29]. Пациенты также отмечали, что отсутствие своевременного отдыха, плохая погода и вопросы безопасности являлись барьерами к занятиям рекомендованной физической нагрузкой [28, 38]. На пути к соблюдению диеты, рекомендованной врачом, перед пациентом зачастую вставало отсутствие рядом с местом проживания магазинов, которые предлагают здоровые продукты [37], а также проблемы экономического характера [28, 32, 33, 38] и отсутствие возможности своевременно получить консультацию по вопросам питания у квалифицированного специалиста [31, 39]. У ряда пациентов возникали трудности с транспортом при необходимости добраться до медицинского учреждения [40]. Трудности с посещением медицинского учреждения возникали из-за неудобного графика работы [29, 36], зачастую из-за отсутствия или территориальной недоступности объектов здравоохранения [24, 38]. Недоступной медицинская помощь становилась из-за отсутствия медицинской страховки и высокой стоимости платных медицинских услуг [30, 34, 39]. В результате пациенты обращались за медицинской помощью экстренно только при возникновении острых состояний [24, 28, 33, 35, 40, 41].

В целом проблема эпидемии АГ в мире с каждым годом приобретает новые масштабы. Так, если ранее, по данным различных исследований, АГ занимала 4-ую строчку в списке основных факторов риска смертности населения, то к 2010 г. АГ заняла первую позицию [42]. Результаты, полученные в крупных эпидемиологических исследованиях последних лет, подтверждают продолжающийся рост распространенности АГ в мире и необходимость проведения первичной и вторичной профилактики. Несомненно, что успех первичной профилактики АГ во многом зависит от выявления и успешного воздействия на модифицируемые факторы риска и требует полноценного анализа эпидемиологической ситуации, что, в свою очередь, может быть только при проведении крупных популяционных исследований. Возможно, что окончательный анализ данных, полученных в исследовании PURE, в будущем сможет внести значительный вклад в проведение профилактических мероприятий в странах с различным уровнем доходов, в том числе и в России.

К сожалению, до сих пор в эпидемиологических исследованиях обнаруживается большой разрыв между выявлением АГ, последующим контролем АД и приверженностью лечению в большинстве стран мира, что свидетельствует о необходимости проведения более интенсивной просветительской работы по повышению приверженности здоровому образу жизни как среди населения в целом, так и среди больных АГ, а также организации мониторинга факторов риска развития ССЗ и раннего выявления больных АГ. Именно эти мероприятия при объединении усилий медицинских работников, средств массовой информации и представителей других профессий смогут привести к успеху не только в борьбе с осложнениями АГ, являющимися основными причинами смертности населения, но и к снижению распространенности этого грозного заболевания.

## Литература/References

- World Health Organization. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization, 2009.
- Lawes CM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371 (9623): 1513–8.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310 (9): 959–68.
- Nieuwlaar R, Schwalm JD, Khatib R et al. Why are we failing to implement effective therapies in cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2013; 34 (17): 1262–9.
- Baker R, Camosso-Stepinovic J, Gillies C et al. Tailored interventions to overcome identified barriers to change: Effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3.
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 4 (14): 4–14. / Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A. i dr. Arterial'naia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2014; 4 (14): 4–14. [in Russian]
- Максимов С.А., Табакаев М.В., Артамонова Г.В. Интегральная оценка риска ишемической болезни сердца в эпидемиологических исследованиях (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). Сообщение II: социально-экономические детерминанты. *Профилактич. медицина*. 2016; 1 (19): 24–9. / Maksimov S.A., Tabakaev M.V., Artamonova G.V. Integral'naia otsenka riska ishemicheskoi bolezni serdtsa v epidemiologicheskikh issledovaniakh (ESSE-RF v Kemerovskoi oblasti). Soobshchenie II: sotsialno-ekonomicheskie determinanty. *Profilaktich. meditsina*. 2016; 1 (19): 24–9. [in Russian]
- Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии в Российской Федерации (2005–2007 гг.), проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии». Информационно-статистич. сб. М., 2008. / Rezul'taty drugogo etapa monitoringa epidemiologicheskoi situatsii po arterial'noi gipertonii v Rossiiskoi Federatsii (2005–2007 gg.), provedennogo v ramkakh federal'noi tselevoi programmy "Profilaktika i lechenie arterial'noi gipertonii". *Informatsionno-statistich. sb. M.*, 2008. [in Russian]
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- Wolf-Maier K, Cooper R, Banegas J. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363–9.
- Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиологич. журн.* 2006; 4: 45–50. / Shal'nova S.A., Balanova Ju.A., Konstantinov V.V. i dr. Arterial'naia gipertoniiia: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniia sredi naseleniia Rossiiskoi Federatsii. *Ros. kardiologich. zhurn.* 2006; 4: 45–50. [in Russian]
- Kearney P, Whelton M, Reynolds K et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 11–9.
- He J, Gu D, Chen J et al. Premature deaths attributable to blood pressure in China. *Lancet* 2009; 374 (9703): 1765–72.
- Palafox B, McKee M, Balabanova D et al. Wealth and cardiovascular health: a cross-sectional study of wealth-related inequalities in the awareness, treatment and control of hypertension in high-, middle- and low-income countries. *Int J Equity Health* 2016; 15 (1): 199.
- World Bank. How we classify countries. Accessed 2011.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305–15.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 387 (10 022): 957–67.
- Chazova IE, Zhermakova YuV, Oshchepkova EV et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologia* 2014; 10: 4–12.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* Massachusetts Med Soc 2008; 358 (15): 1547–59.
- Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States. A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 933–44.
- Galdas PM, Cheater F, Marshall P. Men and health help-seeking behaviour. *J Adv Nurs* 2005; 49 (6): 616–23.
- Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55 (7): 1056–65.
- Gee ME, Campbell NR, Gwadry-Sridhar F et al. Antihypertensive medication use, adherence, stops, and starts in Canadians with hypertension. *Can J Cardiol* 2012; 28 (3): 383–9.
- Kusuma SY. Migrants' perceptions on barriers to treatment seeking for hypertension: A qualitative study from Delhi, India. *Ethnomed* 2010; 44 (3): 173–6.
- Meng X, Dong G, Wang D et al. Prevalence, awareness, treatment, control, and risk factors associated with hypertension in urban adults from 33 communities of China: the CHPSNE study. *J Hypertens* 2011; 7 (29): 1303–10.
- Khatib R, Schwalm J-D, Yusuf S et al. Patient and Healthcare Provider Barriers to Hypertension Awareness, Treatment and Follow Up: A Systematic Review and Meta-Analysis of Qualitative and Quantitative Studies. *PLoS ONE* 2014; 9 (1): e84238.
- Anthony H, Valinsky L, Inbar Z et al. Perceptions of hypertension treatment among patients with and without diabetes. *BMC Fam Pract* 2012; 13: 24.
- Ford CD, Kim MJ, Dancy BL et al. Perceptions of hypertension and contributing personal and environmental factors among rural southern African, American women. *Ethn Dis* 2009; 19 (4): 407–13.
- Ogedegbe G, Harrison M, Robbins L et al. Barriers and facilitators of medication adherence in hypertensive African, Americans: A qualitative study. *Ethn Dis* 2004; 14 (1): 3–12.
- Schafheutle EI, Hassell K, Noyce PR et al. Access to medicines: Cost as an influence on the views and behaviour of patients. *Health Soc Care Community* 2002; 10 (3): 187–95.
- Parker WA, Steyn NP, Levitt NS et al. Health promotion services for patients having non-communicable diseases: Feedback from patients and health care providers in cape town, south africa. *BMC Public Health* 2012; 12: 503.
- Horowitz CR, Tuzzio L, Rojas M et al. How do urban African Americans and Latinos View the influence of Diet on Hypertension? *J Health Care Poor Underserved* 2004; 15 (4): 631–44.
- Wexler R, Elton T, Pleister A et al. Barriers to blood pressure control as reported by African American patients. *J Natl Med Assoc* 2009; 101 (6): 597–603.
- Aroian KJ, Peters RM, Rudner N et al. Hypertension prevention beliefs of hispanics. *J Transcult Nurs* 2012; 23 (2): 134–42.
- Greer TM. Perceived racial discrimination in clinical encounters among African American hypertensive patients. *J Health Care Poor Underserved* 2010; 21 (1): 251–63.
- Murimi MW, Harpel T. Practicing preventive health: The underlying culture among low-income rural populations. *J Rural Health* 2010; 26 (3): 273–82.
- Fongwa MN, Evangelista LS, Hays RD et al. Adherence treatment factors in hypertensive African American women. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (1): 157–66.
- Peters DH, Garg A, Bloom G et al. Poverty and access to health care in developing countries. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1136: 161–71.
- Barnes DM, Lu JH. Mexican immigrants' and mexican americans' perceptions of hypertension. *Qual Health Res* 2012; 22 (12): 1685–93.
- Pham TM, Rosenthal MP, Diamond JJ. Hypertension, cardiovascular disease, and health care dilemmas in the philadelphia vietnamese community. *Fam Med* 1999; 31 (9): 647–51.
- Arrieta MI, Foreman RD, Crook ED et al. Providing continuity of care for chronic diseases in the aftermath of Katrina: From field experience to policy recommendations. *Dis Med Pub Health Prep* 2009; 3 (3): 174–82.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. 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. *Lancet* 2012; 380 (9859): 2224–60.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кривошапова Кристина Евгеньевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ.  
E-mail: ya.kristi89@yandex.ru

Цыганкова Дарья Павловна – науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, очный аспирант каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ

Барбараш Ольга Леонидовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ КПССЗ, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ

# Памяти Ирины Ивановны Чукаевой



5 января 2018 г. не стало **Ирины Ивановны Чукаевой**, Человека удивительно многогранного: яркого, бесконечно талантливому, великолепному преподавателю и видному ученому, Человека с большой буквы.

Ирина Ивановна родилась в Москве, в семье военнослужащих, с отличием окончила школу, и, хотя в ее окружении не было врачей, она решила поступать именно в медицинский Университет. Она рассказывала, что на выбор ее профессии повлиял фильм «Неоконченная повесть» с Элиной Быстрицкой: красивая романтическая история, в которой участковый врач готов прийти на помощь людям в любое время, сидеть всю ночь с больным ребенком и все свои знания и силы дарить пациентам.

Ирина Ивановна, окончив в 1974 г. 2-й МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова с отличием, защитила кандидатскую диссертацию в 1981 г., а в 1991 г. – докторскую диссертацию, став одним из самых молодых профессоров института. Более 12 лет Ирина Ивановна заведовала кафедрой поликлинической терапии, расположенной на базе 13-й ГКБ.

Ирина Ивановна Чукаева, будучи врачом высшей квалификационной категории с более чем 40-летним стажем, вела непрерывную консультативную работу, проводила утренние врачебные конференции, организовывала и проводила клинические разборы, участвовала в клинико-экспертной работе стационара и поликлинического отделения, проводила большую методическую работу, направленную на совершенствование лечебной деятельности стационара и поликлиники. Под ее руководством активно внедрялись современные способы лечения.

Она была профессионалом (о таких говорят «врач от бога»), ее консультации, в которых она никогда никому не отказывала, дарили людям здоровье и надежду. Ирина Ивановна говорила, что ежедневные телефонные звонки с просьбой помочь должны вызывать чувства счастья и гордости своей профессией, и стремилась передать эти чувства молодым

врачам. Ирина Ивановна во всех областях, без сомнения, была звездным человеком – знаменитая телеведущая, большой ученый, Заслуженный врач Российской Федерации. Ее научная деятельность была посвящена наиболее передовым и современным разработкам в области иммунологии и генетики сердечно-сосудистых заболеваний, и как итог – многочисленные научные работы и ученики, создание целого направления в кардиологии. В последние годы в фокусе ее профессиональных интересов был «комплаенс» – взаимоотношения между врачом и пациентом как важнейшего фактора, влияющего на ход лечения.

В течение 14 лет Ирина Ивановна являлась автором и ведущей программы «Студия “Здоровье”». Она была обаятельной, умной, и, как подчеркивали коллеги с телевидения, высоко профессиональной телеведущей. Выхода новых телевизионных передач, посвященных здоровью, ожидали не только телезрители всей страны, но и врачи, и ведущие специалисты медицины.

Наверное, не случайно героиней любимого фильма Ирины Ивановны была участковый врач. Главным делом ее жизни стало создание кафедры поликлинической терапии. Кафедра, которая была организована Ириной Ивановной, готовила в первые годы участковых врачей для московского здравоохранения, а затем и для всей России. Ирина Ивановна отдавала все свои силы, огромный талант организатора и преподавателя на то, чтобы выходящие с кафедры врачи, которых она называла «элитой нации», обладали самыми передовыми знаниями и при этом сохраняли чувства любви и сострадания к своим пациентам. Первая лекция, которой Ирина Ивановна открывала обучающий цикл на кафедре, была посвящена роли врача первичного звена в здравоохранении и всегда завершалась орденами студентов.

Ее учебник, получивший премию «Открытие года-2017», монографии и методические пособия используются в обучении студентов медицинских ВУЗов всей нашей страны. Учениками Ирины Ивановны Чукаевой считают себя не только выпускники РНИМУ им. Н.И.Пирогова, но и врачи по всей России, так как Ирина Ивановна вела огромную просветительскую деятельность среди врачей всех регионов страны. Люди, знакомясь с Ириной Ивановной, влюблялись в нее раз и навсегда, отдавая должное ее обаянию, уму и таланту.

Она ушла на взлете: карьерном, профессиональном, интеллектуальном. Она была востребована как никогда. И еще многое могла бы сделать.

Талантливый ученый, блестящий педагог, высокопрофессиональный врач, человек энциклопедических знаний, специалист международного уровня, такой сохранится она в нашей памяти.

*Профессор кафедры поликлинической терапии ЛФ  
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»,  
доктор медицинских наук Н.В.Орлова*

# Правила подготовки рукописей для авторов

*(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)*

«Системные гипертензии» – официальный научно-практический журнал Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), публикующий статьи по соответствующей теме. Журнал входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются значимые результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, письма в редакцию. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

## Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять на электронных носителях. Все страницы должны быть пронумерованы. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, заметок из практики – 5–6 страниц. Объем до 25 страниц допустим для обзоров и лекций.

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номера телефонов и факса автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и

иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

## Требования к структурированию и оформлению статей

1. Заглавие должно быть информативным (Web Of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках. Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – не более 100–250 слов. Под резюме помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

4. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

4.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

4.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и

новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

4.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ) за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором. Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

4.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

4.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

5. Библиография. Каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляют в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»). Пример: Plewan A, Lehmann G, Ndrepera G et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом. Журнал: Eur Heart J 1987; 8: 103–13. Книга: М.: Медиасфера, 2009; с. 34–59.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

6. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

7. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

8. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

9. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

## **Права и обязанности сторон**

1. Направляя рукопись в редакцию журнала, автор гарантирует, что данная статья не была ранее опубликована и не направлена одновременно в другое издание.

2. Редакция оставляет за собой право в отдельных случаях для соблюдения формата журнала печатать публикации без списка литературы с возможностью получить его в издательстве по e-mail: media@con-med.com

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и править статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

4. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

5. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

6. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.

7. Рукописи, не принятые к печати, и рецензии на них авторам не возвращаются.



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ  
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

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





РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ  
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

VI ВСЕРОССИЙСКИЙ  
КОНГРЕСС

# «ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются  
до 15 октября 2018 года

МОСКВА • 10-11 декабря 2018

[www.event.cardioweb.ru](http://www.event.cardioweb.ru)

[www.gipertonik.ru](http://www.gipertonik.ru)

[rsh@gipertonik.ru](mailto:rsh@gipertonik.ru)