



Том 1, номер 1, август 2013  
ISSN: 2309-0901  
<http://cardioprogres.ru>

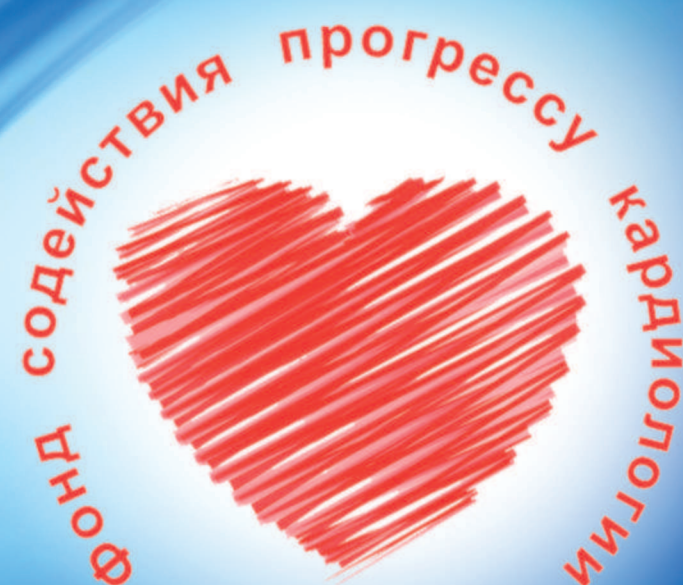
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

«КАРДИОПРОГРЕСС»

знание, наблюдение, движение

## Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Основными видами деятельности Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс» являются:

- научно-образовательная
- учебно-методическая
- научно-исследовательская
- международное сотрудничество
- редакционно-издательская
- организаторская

Официальный вебсайт Фонда: [www.cardioprogres.ru](http://www.cardioprogres.ru)

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: [inf.cardio@gmail.com](mailto:inf.cardio@gmail.com)

Москва, Россия

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний • Том 1, номер 1, август 2013



Оценка  
распространенности  
факторов риска  
в случайной городской  
выборке мужчин и женщин

Связь генного  
полиморфизма  
с традиционными  
факторами риска  
сердечно-сосудистыми  
осложнениями

Побочные эффекты  
ингибиторов ароматазы  
и их лечение у больных  
раком молочной железы

Главный редактор: **Оганов Р.Г.**  
Зам. главного редактора: **Мамедов М.Н.**

Главные консультанты: **Nathan Wong,**  
**Richard Williams**

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» является научно-практическим рецензируемым медицинским журналом для специалистов в области кардиологии.

Журнал издается 4 раза в год. Основные рубрики: оригинальные научные статьи, обзоры, клинические руководства и рекомендации, дискуссии, мнения экспертов, письмо редактору.

Все публикации находятся в открытом доступе в электронном виде на сайте. Публикация статей в журнале для авторов бесплатная. Правила публикации авторских материалов размещены на сайте [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru).

#### **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Оганов Р.Г., Россия

#### **ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Мамедов М.Н., Россия

#### **НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Киселева Н.В., Россия

#### **ПОМОЩНИК ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Anna Artyeva, Великобритания

#### **ГЛАВНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ**

Nathan Wong, США

Richard Williams, Великобритания

#### **КОНСУЛЬТАНТ ПО СТАТИСТИКЕ**

Деев А.Д., Россия

#### **МЕЖДУНАРОДНАЯ РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Adnan Abaci, Турция

Berndt Luderitz, Германия

Dusko Vucic, Босния и Герцеговина

Митченко Е.И., Украина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Vanach, Польша

Najeeb Jaha, Саудовская Аравия

Ozlem Soran, США

Pekka Puska, Финляндия

Rafael Bitzur, Израиль

Канорский С.Г., Россия

Seth Baum, США

Хирманов В.Н., Россия

Wilbert Aronow, США

Васюк Ю.А., Россия

#### **ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК**

Алымов Ю.В., Россия

#### **КОРРЕКТОР**

Чекрыгина Л.Л., Россия

#### **Контактная информация:**

Адрес фонда «Кардиопрогресс» и редакции:  
127106, Россия, Москва, Гостиничный пр., 6,  
стр. 2, оф. 213

Телефон редакции: (+7) 965 236 1600

Официальный вебсайт: [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru)

Письма в редакцию отправлять по адресу:

Мамедов Мехман, заместитель главного

редактора: [editor.ihvdj@gmail.com](mailto:editor.ihvdj@gmail.com)

Статьи для публикации отправлять

по адресу:

Anna Artyeva, помощник редактора:

[submissions.ihvdj@gmail.com](mailto:submissions.ihvdj@gmail.com)

©Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний является официальным изданием фонда «Кардиопрогресс»

Отпечатано в России

# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии  
«Кардиопрогресс»

Том 1, номер 1, август 2013

## Содержание

**Обращение главного редактора** .....2

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**Демографические тенденции в Российской Федерации:  
вклад болезней системы кровообращения**

*Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова* .....3

### ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

**Доказательная оценка риска сердечно-сосудистых  
заболеваний**

*Nathan D. Wong* .....11

**Хроническое влияние никотина на частоту  
сердечных сокращений**

*Richard J.C. William* .....20

**Фитостеролы: альтернативный путь снижения уровня  
липопротеинов низкой плотности**

*Rafael Bitzur* .....29

**Побочные эффекты ингибиторов ароматазы  
и их лечение у больных раком молочной железы**

*Bilal Cuglan, Ozlem Soran* .....35

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Оценка распространенности факторов риска  
в случайной городской выборке мужчин и женщин**

*М.Н. Мамедов\*, А.А. Евдокимова, З.Н. Токарева,  
С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов* .....52

**Связь генного полиморфизма с традиционными  
факторами риска и сердечно-сосудистыми  
осложнениями**

*Natalia Caproș, Nicolae Barbacar, Valeriu Istrati, Victor  
Popescu, Cristina Butovscaia* .....61

**Инструкция для авторов** .....66



## Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Перед Вами первый номер журнала «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний», который будет выходить 4 раза в год, каждый номер отдельно на английском и русском языках. Это позволит преодолеть языковой барьер и облегчит доступ зарубежных коллег к публикациям на русском языке. Ученые и практикующие врачи из России и стран Восточной Европы будут иметь возможность публиковать результаты своих исследований на английском языке.

Журнал будет издаваться в электронной версии и на бумажных носителях. В редколлегию вошли известные специалисты из разных стран, что дает возможность поддерживать высокий научный уровень публикаций. При отборе статей приоритет будет отдаваться тем из них, которые интересны для широкого круга врачей. Кроме оригинальных статей и обзоров, будут публиковаться клинические руководства, дискуссии, мнения экспертов. Все статьи подлежат рецензированию.

Приглашаю всех, заинтересованных в публикациях в международном журнале, направлять свои статьи в редакционную коллегию. С условиями публикации статей и инструкцией для авторов можно познакомиться на официальном сайте фонда Кардиопрогресс, который является учредителем журнала. Публикация статей авторами не оплачивается. Авторы не только могут посмотреть электронную версию журнала на сайте, но и после выхода в свет журнала получить авторский экземпляр. Надеюсь, в будущем это издание станет одним из востребованных источников, освещающих современные научные достижения и передовые клинические технологии.

**Р.Г. Оганов,**  
академик РАМН, президент фонда  
Кардиопрогресс, главный редактор Международного  
журнала сердца и сосудистых заболеваний



# Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения\*

Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова\*\*

## Авторы:

**Оганов Рафаэль Гегамович**, гл. научный сотрудник, рук. отдела ФГБУ ГНИЦПМ, зав. кафедрой доказательной медицины ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия;

**Масленникова Галина Яковлевна**, в.н.с. отдела профилактики компробидных состояний ФГБУ ГНИЦПМ, Москва, Россия.

## Резюме

*Болезни системы кровообращения (БСК) являются основной причиной смерти среди населения России. За ними следует смертность от злокачественных новообразований (ЗН) и внешних причин (ВП). В настоящее время только в результате БСК происходит 56,8% всех смертей в Российской Федерации. За последние 30 лет тенденции в смертности от БСК в России прошли политические, социальные и экономические преобразования, характеризующиеся быстрыми, резкими подъемами и спадами показателей смертности, которые оставались наиболее выраженными в трудоспособном возрасте. Аналогичная ситуация просматривается и в показателях смертности от ВП и, в меньшей степени, от ЗН. Улучшение экономической ситуации и благосостояния населения с 2003 года привели к повышению уровня жизни и качества медицинской помощи. Что, в свою очередь, привело к устойчивому снижению смертности от БСК, ВП, и НЗ, а также увеличению продолжительности жизни.*

## Ключевые слова

*Неинфекционные заболевания, болезни системы кровообращения.*

## Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease

Oganov R.G., Maslennikova G.Ya.

## Authors:

**Rafael G. Oganov**, MD, PhD, FACC, FESC, National Research Centre for Preventive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Moscow, Russia

**Galina Ya. Maslennikova**, MD, PhD, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

\* Статья впервые опубликована в журнале "Кардиоваскулярная терапия и профилактика", том 11, №1, стр. 5-10 и перепечатывается с письменного разрешения издательства ООО "Симидея-Полиграф"

\*\* Автор, ответственный за переписку. Тел. +7 495 624 55 09, факс +7 495 624 55 09, электронная почта: gmaslennikova@gnicpm.ru

## Summary

*Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in the Russian population followed by cancers and external causes. At the present time, CVD is responsible for 56.8% of all deaths in the Russian Federation. Over the past 30 years, trends in CVD mortality in Russia have undergone political, social and economic transformations characterized by rapid and sharp fluctuations in mortality rates, which were most pronounced in the working-age population. A similar situation occurred in mortality rates from external causes and, to a lesser extent, in mortality rates from cancers. Improvements in the economic situation and population prosperity since 2003 have lead to improvements in living standards and quality of medical care. This has resulted in a steady reduction in CVD, external causes, and cancer mortality; and, an increase in life expectancy.*

## Keywords

*Non-communicable disease, cardiovascular disease, cancers, external causes, mortality, life-expectancy.*

Начиная с середины XX века основными причинами смерти населения всех стран мира с высокими, средними уровнями доходов, а в настоящее время и многих стран с низкими уровнями доходов, являются неинфекционные заболевания (НИЗ), среди которых лидирующее место занимают болезни системы кровообращения (БСК), злокачественные новообразования (ЗН), сахарный диабет (СД) и болезни органов дыхания (БОД), второе место — инфекционные заболевания, материнская и перинатальная смертность, болезни, связанные с дефицитом питания, и третье — внешние причины (ВП): травмы, отравления, несчастные случаи [1]. В 2008 г. в мире умерли 57 млн чел., из которых 36,1 млн (63,1%) — от НИЗ; 4 из 5 или 78% (n = 28,2 млн) смертей от НИЗ приходилось на страны со средними и низкими уровнями доходов [2].

В Российской Федерации (РФ) также наибольший вклад в общую смертность (ОС) населения вносят НИЗ, в первую очередь БСК, ЗН, и ВП. В 2009 г. вклад БСК (n = 1137 тыс. или 56,8 % всех смертей), ЗН (n = 295 тыс. или 14,7% всех смертей) и ВП (n = 225 тыс. или 11,2% всех смертей) в ОС составил 83%, соответственно, у мужчин — 81%, у женщин — 84% (табл. 1) [3]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются основными причинами смерти от БСК, их суммарный вклад в смертность от БСК у мужчин и женщин составляет 82,3% и 85,8% соответственно. Необходимо отметить, что абсолютное число смертей от всех БСК и отдельно, от ИБС и ЦВЗ, у женщин больше, чем у мужчин.

На наиболее трудоспособный возраст 25–64 лет приходилось 36,8% всех смертей населения страны: 24% от БСК, 43% от ЗН и 73% — ВП; у мужчин эти показатели составляли 39%, 46% и 77%, у женщин — 12%, 38%, 61% соответственно.

Структура ОС населения 25–64-летнего возраста представлена следующим образом: у мужчин БСК составляют 37,6%, ЗН — 13,7%, ВП — 25%; у женщин БСК — 35%, ЗН — 25%, ВП — 14,9%. В этой возрастной группе (гр.), суммарный вклад ИБС и ЦВЗ в смертность от БСК у мужчин составил 74%, у женщин — 72 %.

Динамика смертности населения наиболее трудоспособного возраста от БСК, ЗН и ВП в РФ за последние три десятилетия (период 1980–2009 гг.), представлена в табл. 2 (мужчины) и табл. 3 (женщины) [4]. Ранее было продемонстрировано, что в периоды политических и социально-экономических преобразований в стране наблюдаются быстрые, резкие подъемы и снижения показателей смертности, выраженные в большей степени среди населения трудоспособного возраста [5–7]. Сравнительный анализ показателей смертности можно условно разделить на 3 периода: первый (1980–1989 гг.) — период относительной политической и экономической стабильности, второй (1990–1999 гг.) — период политических и экономических преобразований: распад СССР, реформы, экономический кризис, и третий (2000–2009 гг.) — период адаптации к новым политическим и экономическим условиям (реформам). Необходимо отметить, что в течение всего 30-летнего периода наблюдения у мужчин коэффициенты ОС, смертности от БСК и ЗН были в 2–3 раза, а от ВП в 3–4 раза выше таковых у женщин. Коэффициенты ОС, смертности от БСК и ВП в течение первого периода постепенно снижались у мужчин и у женщин до таких минимальных значений, которых не удалось достичь в последующие два периода наблюдения. К концу первого периода показатели смертности от ЗН у мужчин несколько повысились, у женщин в течение всего первого периода практически

Таблица 1

**Показатели смертности населения РФ от основных НИЗ и ВП в 2009 г.**

Возраст 0 – ≥85 лет	Мужчины						Женщины					
	Все причины (ОС)	БСК			ЗН	ВП	Все причины (ОС)	БСК			ЗН	ВП
		Все	ИБС	СВЗ				Все	ИБС	СВЗ		
Кол-во	1,42 млн	513,5 тыс.	156,9 тыс.	143,8 тыс.	156,9 тыс.	173,1 тыс.	962 тыс.	623,1 тыс.	306,2 тыс.	228,7 тыс.	136,7 тыс.	51,5 тыс.
На 100 тыс. населения Европейский стандарт	1769,2	921,8	268,0	267,8	268,0	246,3	869,9	524,5	265,4	189,5	133,9	59,3
На 100 тыс. населения Новый мировой стандарт	1414,5	704,8	205,7	202,3	205,7	225,7	677,0	391,8	189,8	140,9	104,8	54,2
Возраст 25–64 лет	Мужчины						Женщины					
	Все причины (ОС)	БСК			ЗН	ВП	Все причины (ОС)	БСК			ЗН	ВП
		Все	ИБС	СВЗ				Все	ИБС	СВЗ		
Кол-во	529 тыс.	198,8 тыс.	106,9 тыс.	40,2 тыс.	72,7 тыс.	132,6 тыс.	209 тыс.	75,0 тыс.	32,1 тыс.	22,1 тыс.	52,6 тыс.	31,2 тыс.
На 100 тыс. населения Европейский стандарт	1477,0	573,3	330,2	118,6	212,7	350,5	483,5	173,0	79,2	51,0	120,6	72,9
На 100 тыс. населения Новый мировой стандарт	1340,0	496,6	265,2	100,8	180,0	344,9	435,3	149,1	62,4	43,3	105,3	71,3

Примечание: БСК (МКБ — 11:115-147), ИБС (МКБ 11:121-129), СВЗ (МКБ — 11:133-141), ЗН (МКБ — 11:56-89), ВП (МКБ 11:239-274).

Таблица 2

**Динамика смертности от основных НИЗ и ВП среди мужчин 25–64 лет в РФ, 1980–2009 гг.**

Причины смерти	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
Общая	1401,9	1374,1	1338,9	1353,1	1402,8	1290,7	1086,3	1083,0	1103,7	1167,8
БСК	467,9	453,1	449,9	460,6	481,0	453,1	404,0	409,8	406,3	418,9
ЗН	265,7	266,2	270,8	272,1	274,7	276,4	278,6	280,0	284,7	284,6
ВП	417,9	413,2	390,4	387,4	404,1	333,8	231,1	226,9	250,3	296,6
Причины смерти	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Общая	1228,6	1251,3	1416,7	1804,8	2052,7	1921,8	1718,5	1548,0	1497,1	1673,4
БСК	442,5	445,0	489,6	634,9	751,6	687,6	619,9	562,6	547,6	618,4
ЗН	288,1	287,4	286,8	293,6	291,8	280,3	266,8	258,1	253,7	254,9
ВП	320,5	342,1	435,0	588,3	656,5	574,2	499,5	436,7	429,1	467,5
Причины смерти	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Общая	1806,2	1862,0	1939,3	1981,7	1932,7	1941,0	1728,4	1598,2	1572,3	1477,0
БСК	657,8	701,0	745,4	773,0	756,7	762,8	673,7	614,8	610,6	573,3
ЗН	252,6	242,8	238,5	233,1	229,6	224,5	217,2	213,7	212,5	212,7
ВП	511,1	535,0	550,9	545,6	529,7	512,7	450,5	411,1	385,4	350,5

Примечание: смертность рассчитана на 100 тыс. населения данной возрастной гр. стандартизованная к Европейскому стандарту.

не менялись. Первая половина второго периода (1990–1994 гг.) характеризуется резким ростом смертности, как у мужчин, так и у женщин: ОС – на 67% и 52%, от БСК – на 70% и 62%, от ВП – более чем в 2 раза, соответственно. При этом смертность от ЗН среди мужского и женского населения в течение всего второго периода практически не меняется. Во второй половине второго периода

(1994–1999 гг.) у мужчин и женщин происходит постепенное снижение показателей смертности: ОС, БСК и ВП, однако их уровни не достигают тех значений, которые были в начале периода реформ. Показатели смертности от ЗН у мужчин во второй половине второго периода снижаются, у женщин – практически не меняются. Третий период (2000–2009 гг.) также можно разделить на две

Таблица 3

**Динамика смертности от основных НИЗ и ВП среди женщин 25–64 лет в РФ, 1980–2009 гг.**

Причины смерти	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
Общая	480,7	470,3	459,0	469,6	481,7	463,2	410,1	403,8	403,4	409,6
БСК	183,9	178,7	174,4	181,3	189,3	182,0	161,3	159,3	156,2	155,8
ЗН	132,0	131,7	132,5	133,7	131,4	131,4	131,7	131,2	130,5	130,8
ВП	85,0	80,9	78,2	79,0	82,6	73,1	52,3	49,8	52,6	58,5
Причины смерти	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Общая	421,6	428,6	466,0	571,5	641,8	604,9	550,4	509,6	490,5	535,0
БСК	159,8	162,2	176,0	224,2	258,4	236,5	215,6	198,4	189,4	210,0
ЗН	131,7	131,9	132,7	133,6	137,3	134,7	132,1	130,9	129,4	131,8
ВП	63,0	66,5	84,6	119,7	134,8	118,7	102,9	90,7	88,2	98,3
Причины смерти	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Общая	564,0	585,6	611,2	625,1	610,5	610,8	552,9	512,0	506,5	483,5
БСК	224,4	233,6	245,2	252,1	240,7	241,9	212,7	187,9	187,3	173,0
ЗН	129,6	129,1	126,7	126,4	126,7	123,4	121,3	121,1	120,7	120,6
ВП	104,2	110,5	115,7	115,2	111,9	105,3	93,7	83,9	78,3	72,9

**Примечание:** смертность рассчитана на 100 тыс. населения данной возрастной гр. стандартизованная к Европейскому стандарту.

части: время (2000–2003 гг.), характеризующееся ростом ОС, смертности от БСК и ВП, и время после 2003 г., когда происходит сначала их медленное, а с 2006 г. более выраженное снижение как среди мужчин, так и среди женщин. Однако, несмотря на снижение показателей смертности, следует заметить, что к 2009 г. у мужчин и женщин показатели ОС, смертности от БСК и ВП пока не достигли своих значений, наблюдавшихся в 1989 г. В то же время смертность от ЗН за весь период наблюдения снизилась среди мужчин и женщин.

Динамика численности населения повторяет тенденции в динамике смертности населения страны. В первый период относительной политической и экономической стабильности наблюдается увеличение численности мужского населе-

ния страны на ~ 5 млн (с 64 млн чел. до 69 млн чел. за счет роста численности населения детского и трудоспособного возрастов (табл. 4). В последующие два десятилетия (1990–2009 гг.) происходит снижение численности мужского населения почти на 3,5 млн чел., до 65 млн чел. в 2009 г., в основном за счет снижения численности детского населения: в возрасте 0–4 года — на 2 млн (34%) чел. и 5–14 лет — на 4 млн 364 тыс. (40%).

Следует отметить, что снижение численности мужского населения в раннем детском возрасте (0–4 лет) продолжалось вплоть до 2003 г., после чего началось постепенное увеличение численности детей этой возрастной группы. В то же время за этот период увеличилась численность населения старшего возраста, ≥ 65 лет, почти на 2 млн чел.,

Таблица 4

**Динамика численности мужского населения РФ в 1980–2009 гг.**

Возрастные группы (лет)	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
0–4	5,421	5,464	5,536	5,667	5,808	5,913	6,024	6,135	6,157	6,058
5–14	9,809	9,920	10,072	10,248	10,419	10,569	10,699	10,833	11,027	11,233
25–64	32,252	32,869	33,527	34,191	34,858	35,553	36,252	36,894	37,410	37,770
≥65+	3,813	3,797	3,745	3,722	3,708	3,656	3,619	3,617	3,657	3,769
0 – ≥85	63,813	64,231	64,700	65,246	65,807	66,359	67,003	67,720	68,391	68,904
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
0–4	5,877	5,407	5,214	4,766	4,370	4,048	3,765	3,550	3,431	3,310
5–14	11,397	11,655	11,747	11,901	11,950	11,957	11,814	11,538	11,097	10,490
25–64	37,985	37,943	37,866	37,620	37,420	37,299	37,226	37,248	37,364	37,332
≥65	3,947	4,343	4,502	4,827	5,107	5,336	5,512	5,646	5,712	5,687
0 – ≥85	69,266	69,522	69,565	69,530	69,455	69,388	69,159	68,926	68,717	68,051
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
0–4	3,232	3,238	3,239	3,298	3,400	3,566	3,659	3,767	3,888	4,018
5–14	9,986	9,492	8,832	8,328	7,801	7,468	7,124	6,911	6,848	6,870
25–64	37,358	37,373	36,951	36,732	36,517	36,621	36,645	36,912	37,456	38,085
≥65	5,708	5,816	5,959	6,106	6,250	6,370	6,404	6,330	6,110	5,848
0 – ≥85	67,678	67,533	67,114	66,720	66,267	66,383	66,006	65,783	65,679	65,641

Таблица 5

**Динамика численности женского населения РФ в 1980–2009 гг.**

Age groups	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
0–4	5,242	5,278	5,342	5,463	5,600	5,703	5,812	5,918	5,933	5,828
5–14	9,508	9,601	9,734	9,893	10,061	10,226	10,370	10,509	10,700	10,899
25–64	37,610	38,072	38,634	39,170	39,663	40,209	40,749	41,169	41,411	41,471
≥65	10,327	10,356	10,290	10,279	10,286	10,222	10,186	10,223	10,341	10,577
0 – ≥85	74,671	74,990	75,364	75,810	76,253	76,672	77,155	77,664	78,103	78,426
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
0–4	5,639	5,169	4,978	4,535	4,147	3,839	3,573	3,370	3,259	3,142
5–14	11,050	11,290	11,376	11,511	11,563	11,519	11,362	11,081	10,638	10,037
25–64	41,418	41,146	41,022	40,746	40,506	40,343	40,278	40,309	40,447	40,460
≥65	10,892	11,407	11,580	11,894	12,146	12,363	12,523	12,626	12,649	12,522
0 – ≥85	78,649	78,756	78,748	78,619	78,488	78,386	78,214	78,012	77,816	77,118
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
0–4	3,063	3,066	3,080	3,135	3,228	3,386	3,471	3,569	3,682	3,806
5–14	9,543	9,063	8,447	7,960	7,450	7,138	6,809	6,605	6,540	6,553
25–64	40,615	40,794	40,945	40,776	40,594	40,786	40,872	41,214	41,897	42,690
≥65	12,481	12,592	12,692	12,919	13,178	13,410	13,510	13,441	13,134	12,746
0 – ≥85	76,822	76,853	76,996	76,733	76,423	76,731	76,481	76,332	76,277	76,269

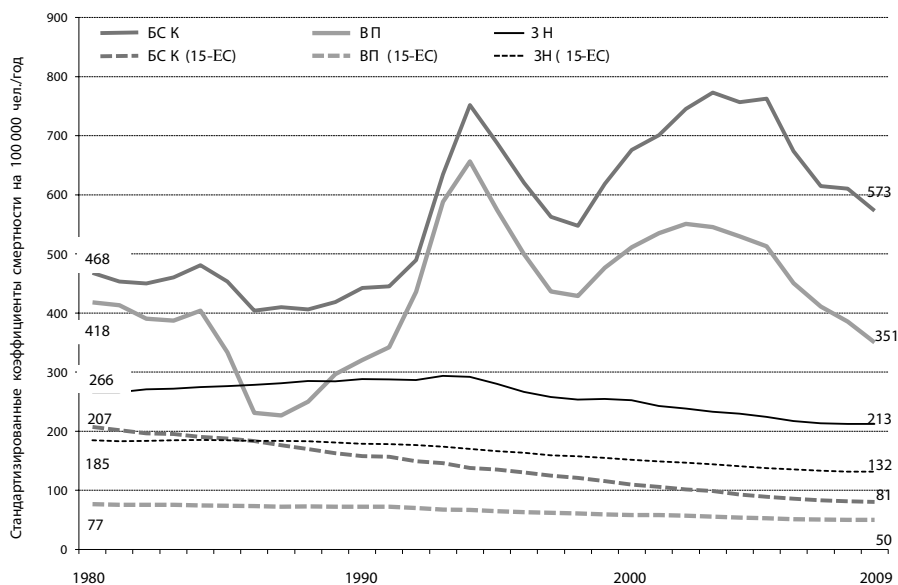
а численность населения трудоспособного возраста практически не изменилась. Динамика численности женского населения повторяет таковую у мужчин: в период 1980–1989 гг. наблюдается рост численности женского населения страны почти на 4 млн чел., с 74 млн 671 тыс. чел. в 1980 г. до 78 млн 426 тыс. чел. в 1989 г. за счет роста численности населения детского и трудоспособного возрастов (табл. 5). В последующие два десятилетия, в периоды реформ и адаптации к реформам происходит снижение численности женского населения к 2009 г до 76 млн 269 тыс. чел. (на 2,2 млн чел.), также за счет снижения численности детского населения в возрасте 0–4 лет — на 2 млн чел. (35%), и 5–14 лет — на 4 млн 364 тыс. чел. (40%). Снижение численности женского населения в раннем детском возрасте (0–4 лет), как и у мужчин, продолжалось вплоть до 2003 г, после чего началось постепенное увеличение численности детей этой возрастной группы. Следует отметить, что в этот же период времени увеличилась численность населения в возрасте ≥ 65 лет на 2,2 млн чел., и, в отличие от мужчин, численность населения трудоспособного возраста — на 1,2 млн чел.

Настоящая демографическая ситуация в России обусловлена не только низкими показателями рождаемости, но, и избыточной, преждевременной смертью населения молодого, трудоспособного возраста, прежде всего от НИЗ, среди которых существенную роль играют БСК. Это дает основание считать, что наряду с мероприятиями по повышению рождаемости, необходимо проводить эффективные, долгосрочные, общенацио-

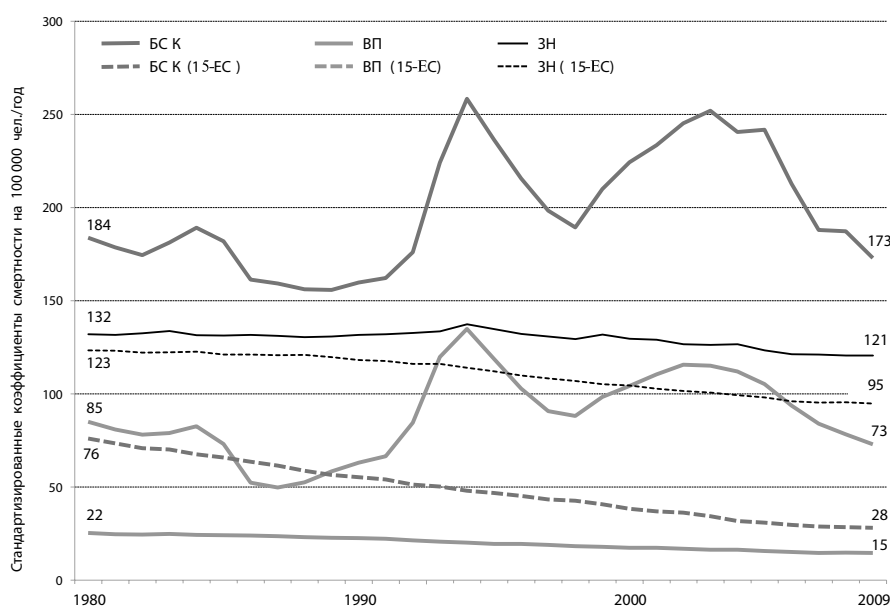
нальные меры по снижению частоты распространения НИЗ, в первую очередь БСК. В комплексе мероприятий по снижению бремени БСК приоритет должен быть отдан первичной профилактике, т.к. только улучшение диагностики и качества лечения лиц с БСК приведет к увеличению численности больных людей за счет их выявления. Диагностика и повышение эффективности лечения все более увеличивающегося количества больных, следовательно, будет способствовать и увеличению расходов на здравоохранение.

В ранних публикациях отмечалось, что, несмотря на одинаковую структуру смертности, имеются существенные различия в стандартизованных показателях смертности от НИЗ и ВП между РФ и другими экономически развитыми странами Европы, США и Японии, в большей степени выраженности, при сравнении таковых среди населения трудоспособного возраста [6, 7]. Различия наблюдаются и в динамике смертности в РФ и экономически развитых странах мира. Например, в 15 экономически развитых европейских странах, вошедших в Европейский Союз до мая 2004 г. (ЕС-15) смертность от БСК, ВП и ЗН постепенно снижалась в течение всего 30-летнего периода наблюдения среди мужчин (рис. 1) и женщин (рис. 2) трудоспособного возраста. В то время как в РФ, как было описано ранее, смертность от БСК и ВП имела резкие колебания, рост и снижение, особенно в период политических и экономических преобразований. В связи с этим, различия в показателях такой смертности в наиболее трудоспособном (25–64 лет) возрасте в 2009 г. по сравне-





**Рис. 1.** Динамика смертности от основных НИЗ и ВП среди мужчин РФ и 15 Европейских стран (ЕС-15) в 1980–2009 гг. Возраст 25–64 года.



**Рис. 2.** Динамика смертности от основных НИЗ и ВП среди женщин РФ и 15 Европейских стран (ЕС-15) в 1980–2009 гг. Возраст 25–64 года.

нию с 1980 г. среди мужчин РФ и ЕС-15 выросли: БСК — в 2–7 раз, ВП — в 5–7 раз (рис. 1), среди женщин: БСК — 2–6 раз, от ВП — в 4–5 раз (рис. 2).

Тенденции в смертности отражают не только изменения численности населения, но и изменения в ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) с рождения. В табл. 6 представлена динамика ОПЖ у мужчин и женщин РФ и ЕС-15 за 30-летний период. Показатели ОПЖ мужчин и женщин в РФ увеличились в первый период (1989–1990 гг.). Во второй период (1990–2000 гг.) показатели ОПЖ резко снизились: на 5 лет у мужчин и на 2 года — у женщин; в третий период они вновь повысились, у мужчин — на 3,4 года, у женщин — на 2,3 года. У мужчин ОПЖ пока не достигла уровня 1990 г. — начала политических и экономических преобразований. В отличие от РФ, ОПЖ мужчин

и женщин стран ЕС-15 за период наблюдения постоянно увеличивалась, достигнув в 2009 г. 77,2 лет для мужчин и 82,6 лет — для женщин, что на 6,6 лет и 5,3 лет соответственно, больше, чем в 1980 г. Тенденции в изменениях ОПЖ мужчин и женщин РФ и ЕС-15 за 30-летний период привели к увеличению различий в показателях ОПЖ между странами: у мужчин с 9,1 лет в 1980 г. до 15,4 лет в 2009 г., у женщин — с 4,2 лет до 8,4 лет соответственно.

### Заключение

В начале 21-го столетия лидирующей причиной смерти населения всех стран с высокими и средними уровнями доходов и отдельных стран с низкими уровнями доходов остаются НИЗ, в первую очередь, БСК. В этом отношении Россия не явля-

Таблица 6

**Динамика ОПЖ населения с рождения в РФ и 15 Европейских странах (ЕС-15) 1980–2009 гг.**

Пол	1980		1990		2000		2009	
	Russia	EU-15	Russia	EU-15	Russia	EU-15	Russia	EU-15*
Мужчины	61,5	70,6	63,3	73,1	58,4	75,8	61,8	77,2
Женщины	73,1	77,3	73,9	79,8	71,9	81,8	74,2	82,6

\* Данные для 2008 г., The economic and fiscal consequences of ageing, with special focus on health and long term care, Bartosz Przywara European Commission, DG ECFIN Ageing and Haemophilia-EHC Roundtable of Stakeholders, Brussels, 23 February 2010, Источники: <http://www.demographic-research.org/volumes/Vol,20/8/doi:10,4054/DemRes,2009,20,8>,

ется исключением, в стране БСК также занимают первое место среди причин смертности населения. Однако по динамике смертности и стандартизованным показателям на 100 тыс. населения РФ заметно отличается от многих экономически развитых стран, в частности стран Западной Европы. В настоящее время общепризнано, что высокая распространенность БСК во многом обусловлена особенностями образа жизни и связанными с ним ФР: курение, нездоровое питание, низкая физическая активность (НФА), злоупотребление алкоголем, приводящим к высокой распространенности среди населения АГ, ГХС, СД и ожирения (Ож), способствующих развитию и прогрессированию основных БСК. Резкие колебания смертности от БСК и ВП в периоды социально-экономических преобразований в РФ, скорее всего, обусловлены психосоциальными факторами, т. к. существенного роста других ФР в эти периоды не наблюдалось. Определены 7 ведущих факторов, вносящих основной вклад в преждевременную смертность населения РФ, среди которых, повышенное артериальное давление (АД) (35,5%), ГХС (23%), курение (17,1%), нездоровое питание, недостаточное употребление фруктов и овощей (12,9%), Ож (12,5%), злоупотребление алкоголем (11,9%), и НФА (9%) [8]. Эти же факторы определяют потери здоровых лет жизни, вследствие нетрудоспособности: злоупотребление алкоголем (16,5%), повышенное АД (16,3%), курение (13,4%), ГХС (12,3%), Ож (8,5%), нездоровое питание, недостаточное употребление фруктов и овощей (79%), НФА (4,6%) [8].

Поэтому, при проведении профилактических мероприятий основные усилия следует направить на оздоровление образа жизни и снижение уровней вышеназванных ФР. Анализ причин существенного уменьшения смертности от КБС во многих странах показал, что вклад оздоровления (изменения образа жизни) и снижения уровней ФР в уменьшение такой смертности составляет от 44% до 60% [9]. В том же анализе было показано, что вклад лечения больных в снижение смертности от

БСК также достаточно высок и составляет от 23% до 47%. Поэтому повышению качества оказания медицинской помощи больным следует уделять большое внимание.

Опыт зарубежных стран показывает, что постоянное снижение смертности, увеличение ОПЖ и численности населения в этих странах связано с ростом как благосостояния населения, так и с проведением крупномасштабных первичных и вторичных профилактических мероприятий, ведущих к снижению уровней ФР заболеваний и улучшению эффективности лечения [9, 10]. В одной из первых работ, посвященной анализу динамики смертности от БСК в РФ, также было высказано мнение, что «трудно ожидать устойчивого снижения смертности от ССЗ в России, до тех пор, пока мы не достигнем стойкого улучшения экономической ситуации в стране вместе с повышением благосостояния населения» [5]. Сейчас можно предположить, что с улучшением благосостояния населения РФ, которое, несомненно, отразится и на образе жизни, и на качестве медицинской помощи, будет происходить дальнейшее сокращение смертности от НИЗ, в первую очередь, от БСК, и увеличение ОПЖ, наблюдаемое после 2003 г.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Литература**

1. WHO. Available at: [www.who.int/entity/gho/ncd/mortality\\_morbidity/en/21k](http://www.who.int/entity/gho/ncd/mortality_morbidity/en/21k)
2. WHO. Cause-specific mortality: regional estimates for 2008. Available at: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates\\_regional/en/indexs.htm](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional/en/indexs.htm)
3. Demographic Yearbook of Russia. Official Publication 2010. Federal Service for State Statistic. (Rosstat). ISBN: 978-5-89476-295-1. М., 2010. - 525. Russian. Демографический ежегодник России Официальное издание 2010. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). ISBN: 978-5-89476-295-1. М., 2010. - 525.
4. European Mortality Database. Mortality indicators by 67 causes of death, age, sex. HFA-MDB. Updated July 2011.

5. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Cardiovascular disease mortality in the Russian Federation during the second half of the 20th century. *CVD Prevention*. 1999; 2 (1):37-43.
6. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya., Shalnova S.A., Deev A.D. Significance of cardiovascular disease and other non-communicable diseases for public health in Russia. *Disease Prevention and Health Promotion* 2002; 2:3-7. Russian. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. *Профилактика заболеваний* 2002; 2: 3-7.
7. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Demographic situation and cardiovascular diseases in Russia: ways to solve problems. *Kardiovaskular and prev.* 2007; 6 (8):7-14. Russian. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем. *Кардиоваскуляр и профилактика* 2007; 6(8): 7-14.
8. Patricio V. Marquez. Dying too young. Addressing premature mortality and ill health due to non-communicable diseases and injuries in the Russian Federation (Summary). Europe and Central Asia Region Human Development Department. Washington, D.C.: World Bank; 2005.
9. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Expanding the decrease in the U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2388-98.
10. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales, 1981-2000. *Circulation*. 2004;109:1101-7.



# Доказательная оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний\*

**Nathan D. Wong\*\***

Программа профилактики болезней сердца, отделение кардиологии, Калифорнийский университет, г. Ирвин, штат Калифорния, США. Частично представлена в рамках V летней школы Европейского центра общественного порядка и развития, посвященной сердечно-сосудистым заболеваниям.

Милочер, Черногория, июль 2013.

**Автор:**

**Nathan D. Wong** — доктор наук, член Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации заболеваний сердца.

**Резюме**

*Для эффективного выявления лиц с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), необходимо пользоваться рекомендациями по оценке риска ССЗ и применять научно обоснованные методы оценки риска ССЗ у лиц при отсутствии симптоматики. В статье будут рассмотрены следующие вопросы: (1) роль, достоинства и недостатки оценки глобального риска, (2) научные доводы и рекомендации по поводу использования биомаркеров при оценке риска ССЗ и (3) научные обоснования и рекомендации, касающиеся визуализации/оценки заболевания при субклиническом течении.*

**Ключевые слова:**

*скрининг, атеросклероз, профилактика, оценка риска.*

**Evidence based cardiovascular risk assessment**

**Wong N.D.**

**Author:**

**Nathan D. Wong**, PhD, FACC, FAHA, Heart Disease Prevention Program, Division of Cardiology, University of California, Irvine, California, USA

\* Текст адаптирован Киселевой Н.В.

\*\* Автор, ответственный за переписку. Тел. +1-949-824-5433, факс +1-949-824-5567, электронная почта: ndwong@uci.edu

## Summary

*In order to best identify persons at risk for cardiovascular disease (CVD), it is important to understand the guidelines for CVD risk assessment and evidence-based methods for evaluation of risk in asymptomatic individuals. In this report, we will 1) review the role and limitations of global risk assessment, 2) review the evidence and recommendations for biomarkers in CVD risk assessment, and 3) review the evidence and recommendations for subclinical disease evaluation / imaging in CVD risk assessment.*

## Keywords

*Screening, atherosclerosis, prevention, risk assessment*

В 1961 г. врач William B. Kannel, основываясь на первичных результатах Фремингемского исследования, представил концепцию факторов риска (ФР), ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Согласно первичным результатам ФР ССЗ служили: повышенный уровень холестерина (ХС) крови, увеличенное артериальное давление (АД) и курение [1].

Концепции ФР и оценки глобального риска ССЗ, основанного на определении суммарного риска, объединяющего несколько ФР (рис. 1), формировалась в течение нескольких десятилетий. В результате были разработаны Фремингемская шкала риска и другие шкалы риска, применяемые в различных странах мира, такие как система SCORE (Systematic coronary risk evaluation), используемая в Европе [2–4]. Все эти шкалы различаются по конечным критериям оценки, продолжительности наблюдения и используемым ФР. Рекомендация о необходимости оценки глобального риска, в особен-

ности при обследовании лиц с промежуточным ФР, установленным на основании наличия  $\geq 2$  ФР, была впервые представлена в US NCEP (US National Cholesterol Education Program) [5].

Приведем пример использования различных оценочных шкал риска на конкретном клиническом случае.

Женщина 67 лет, которая не курит, уровень общего холестерина (ОХС) крови равен 210 мг/дл, систолическое АД (САД) — 138 мм рт. ст., уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП) — 42 мг/дл, триглицеридов (ТГ) — 201 мг/дл, окружность талии (ОТ) — 91 см, уровень глюкозы натощак — 109 мг/дл. Все значения показателей ниже установленных критериев оценочных шкал риска ССЗ, которые приведены выше. Однако они соответствуют всем пяти ФР развития метаболического синдрома (МС). В зависимости от используемых шкал оценки риска получаются совершенно разные результаты. При применении Европейского алгоритма оценки риск



Рис. 1. Многофакторная оценка ССР.

## Серийное тестирование и риск развития заболевания

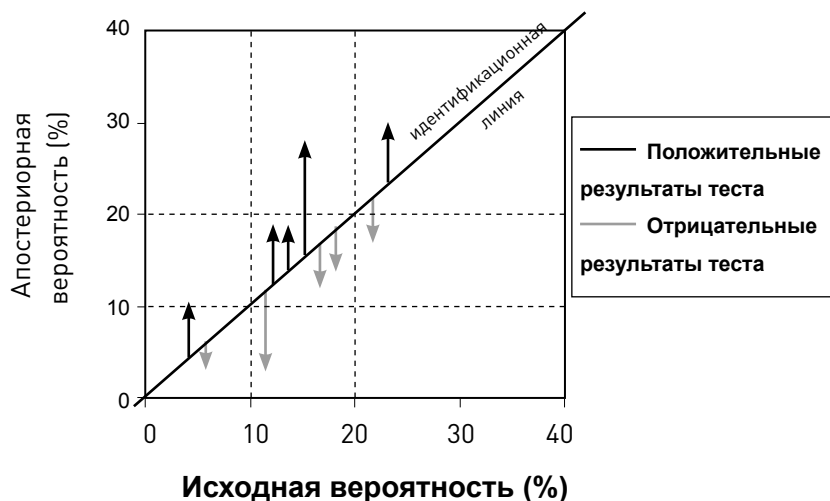


Рис. 2. Уточнение риска с помощью СТ.

развития фатального ССЗ равен 1–2%, при использовании Фремингемской шкалы оценки 10-летнего риска развития ССЗ показатель увеличивается до 3% [6], по Фремингемской шкале оценки суммарного риска возникновения ССЗ в течение 10 лет — до 10%, а при оценке пожизненного риска — до 39%. Многие пациенты с ССЗ не относятся к группе высокого риска. В США 87 млн (67%) человек имеют низкий краткосрочный, но высокий пожизненный риск [7] ССЗ, при этом пожизненный суммарный риск ССЗ составляет 60% среди мужчин и 50% среди женщин [8]. Можно рекомендовать вначале оценивать краткосрочный риск, например, за 10-летний период. Затем, если человек относится к группам низкого или промежуточного риска, следует оценивать пожизненный риск с целью решения вопроса о назначении лечения. При выявлении высокого риска изначально при определении краткосрочного риска или при определении пожизненного риска следует назначать лекарственное лечение, а пациенты с низким и промежуточным риском должны получить поведенческую терапию, направленную на изменение образа жизни.

Таким образом, алгоритмы оценки глобального риска характеризуются умеренной точностью при выявлении лиц, у которых в последующем возникнет основное коронарное событие. Для эффективного скрининга лиц и точного определения риска ССЗ требуется использовать ряд критериев. К этим критериям относят: чувствительность методов, используемых для выявления лиц с релевантной патологией; воспроизводимость результатов; выявление групп лиц, где ранее терапевтическое вме-

шательство будет эффективным и целесообразным; установление прироста показателей риска при его сравнении с риском, прогнозируемым при оценке его в амбулаторных условиях (например, с помощью оценочных шкал) [9]. Одним из примеров, как может быть использован скрининговый тест (СТ), служит следующий: его можно использовать для оценки риска в группе лиц, которым ранее был установлен промежуточный риск (например, 10–20%). Если СТ оказывается положительным, человека следует относить к группе с высоким риском, а при отрицательном результате — к группе с низким риском (рис. 2). Новый показатель для использования в клинике (суммарный индекс повторной классификации) определяется как фактическая часть лиц, которые были правильно рекласифицированы с помощью нового СТ, или сумма (1) случаев, риск в которых был стратифицирован в сторону повышения (правильно) согласно положительному СТ за исключением случаев, где риск был стратифицирован в сторону понижения (неправильно) и (2) контрольных случаев, в которых риск был стратифицирован в сторону понижения (неправильно) [10].

В 2010 г. ACCF/АНА (*Американская коллегия кардиологов / Американская ассоциация сердца*) представили Руководство по оценке риска ССЗ у лиц при отсутствии симптоматики. Это Руководство явилось основой для рекомендаций и СТ, обсуждаемых в этой статье [2]. Все СТ были классифицированы с учетом степени убедительности рекомендаций или величины эффекта: класс I — наиболее убедительные рекомендации, III — наименее

Использование системы степеней рекомендаций и уровней доказательности			
<p>Класс I</p> <p>Польза &gt;&gt;&gt; риск</p> <p>Манипуляция или лечение ДОЛЖНЫ проводиться</p>	<p>Класс IIa</p> <p>Польза &gt;&gt; Риск</p> <p>Необходимы дополнительные исследования с прицельными задачами</p> <p>Назначение манипуляции или лечения является ЦЕЛЕСООБРАЗНЫМ</p>	<p>Класс IIb</p> <p>Польза ≥ Риск</p> <p>Необходимы дополнительные исследования с широким диапазоном задач: целесообразным будет использование дополнительных протокольных данных</p> <p>Необходимость выполнения манипуляции или назначения метода лечения может обсуждаться</p>	<p>Класс III</p> <p>Риск ≥ Польза</p> <p>Дополнительные исследования не требуются</p> <p>Манипуляция или лечение НЕ СЛЕДУЕТ НАЗНАЧАТЬ, Т.К. ЭТО НЕ ПРИВЕДЕТ К ПОЛОЖИТЕЛЬНОМУ ЭФФЕКТУ, НО МОЖЕТ НАНЕСТИ ВРЕД</p>
<p>Уровни доказательности</p>		<p><b>A: Множество рандомизированных контролируемых исследований</b></p> <p><b>B: Единичное исследование, нерандомизированные исследования</b></p> <p><b>C: Мнение экспертов</b></p>	

Рис. 3. Классификация степени рекомендаций и уровней доказательности, предложенная ACCF/АНА.

убедительные рекомендации; и уровня доказательности: А — наиболее обоснованные, С — наименее обоснованные рекомендации (рис. 3).

### Факторы воспаления и другие биомаркеры

Согласно многочисленным, проспективным исследованиям высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) является независимым ФР развития осложнений, связанных с ССЗ. Наличие такого фактора увеличивает риск в 2–4 раза [11]. В ходе этих исследований и клинического исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) пациентам с нормальным уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛНП), но повышенным уровнем вчСРБ назначали розувастатин, на фоне чего было отмечено значимое снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). На основании полученных результатов ACCF/АНА и Национальная липидная ассоциация разработали рекомендации, касающиеся оценки содержания вчСРБ. Согласно этим рекомендациям уровень вчСРБ следует оценивать у мужчин ≥ 50 лет и женщин ≥ 60 лет, которые не получают гиполипидемическую терапию (ГЛТ), но имеют уровень ЛНП < 130 мг/дл. Этот показатель необходимо

измерять у более молодых пациентов с промежуточным риском. Тем не менее, оценка показателя не рекомендована у лиц из групп низкого или высокого риска [2].

Широкомасштабный мета-анализ показал, что повышенный уровень липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (ЛП-ФЛА2) является фактором повышенного риска возникновения ССО. Данный показатель в сочетании с вчСРБ можно использовать для тестирования пациентов, относящихся к группе повышенного риска [12]. Согласно клиническому руководству измерение уровня ЛП-ФЛА2 у лиц с промежуточным риском имеет степень рекомендаций IIb и уровень доказательности B [2].

Согласно результатам крупного мета-анализа натрийуретический пептид В-типа (В-НУП) также ассоциирован с риском ССЗ как при отсутствии, так и наличии симптоматики [13]. Однако в ходе С-статистического анализа были выявлены лишь незначительные изменения в установленных различиях, в связи с чем ACCF/АНА не рекомендовала (степень рекомендаций III) определять концентрацию В-НУП при оценке риска ССЗ у совершеннолетних лиц без симптомов заболевания [2].

Вероятно, что изучение ряда биомаркеров, указывающих на дополнительные, но разные виды патологии, в будущем окажется целесообразным.

Исследователи стараются установить сочетание биомаркеров, которые могли бы значительно повысить точность стратификации риска. К примеру, комбинация биомаркеров должна отражать наличие таких патологических процессов, как воспаление, некроз миоцитов, гемодинамический стресс, атеросклероз и сосудистое повреждение.

В ходе Фремингемского исследования было установлено, что пять различных биомаркеров: уровни В-НУП, вчСРБ, соотношение альбумина/креатинина в моче, гомоцистеина и ренина, являются независимыми факторами, ассоциированными с сердечно-сосудистым риском (ССР). Однако лишь умеренные улучшения были выявлены в ходе С-статистического анализа [14].

Наличие ССЗ в семейном анамнезе достоверно ассоциировано с ССР в будущем. Этот факт доказан, но не находит должного отражения в истории болезни. Учитывая вышесказанное, необходимо тщательное изучение семейного анамнеза у всех родственников первой линии. Тем не менее, СТ генома не рекомендуется, несмотря на свою популярность, т.к. прогностическая ценность этого метода в отношении ССР не превышает таковую у стандартных способов оценки риска.

Что касается оценки уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у людей без сахарного диабета (СД), а также экскреции альбумина с мочой (МАУ), в особенности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) или СД, рекомендации относительно целесообразности определения данных параметров являются крайне сдержанными [2].

### Методы оценки при субклиническом течении ССЗ

В настоящее время разработаны методы оценки субклинических форм ССЗ практически для всех областей организма человека. Эти методы включают в себя ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий (СА), магнитно-резонансную томографию (МРТ) аорты и СА, компьютерную томографию (КТ) с целью оценки степени выраженности кальциноза коронарных артерий (ККА), оценка лодыжечно-брахиального индекса (ЛБИ) для диагностики заболеваний периферических артерий (ЗПА), определение реактивности плечевой артерии и тонометрия лучевой артерии для оценки эндотелиальной функции (ЭФ) (рис. 4). В разделе будут обсуждаться основные скрининговые методы: УЗИ СА, оценка ЛБИ и скрининг ККА, которые имеют наиболее значимую доказательную базу при оценке ССР.

#### Скрининговые методы исследования при атеросклерозе

ФР в сравнении с заболеваниями

- Многочисленные ФР
  - Высокий уровень ЛНП
  - Низкий уровень ЛВП
  - Высокое АД
  - СД
  - Курение
  - СРБ
  - МС
  - Липопротеин(а)
  - Гомоцистеин
  - Плотные ЛНП
  - ЛП-ФЛА2
  - Отношение апоВ/апоА
  - Семейный анамнез
  - Малоподвижный образ жизни
  - Ожирение
  - Стресс
  - .....
  - ?
- На сегодняшний день насчитывается > 200 ФР



Рис. 4. Скрининговые исследования при субклиническом течении ССЗ.

**УЗИ СА.** УЗИ СА в В-режиме является наиболее признанным методом диагностики субклинического течения атеросклероза (рис. 5). Этот метод не является инвазивным, не оказывает ионизирующего влияния на организм человека и не требует существенных экономических затрат. УЗИ СА использовалось в многочисленных клинических исследованиях в качестве суррогатного метода оценки клинической эффективности терапевтических способов лечения, таких как ГЛТ с целью замедления развития атеросклероза. Точность оценки толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) СА за-



Рис. 5. Пример УЗИ СА в В-режиме визуализации с целью оценки ТКИМ.



висит от врача, проводящего исследование, однако в настоящее время разработаны более автоматизированные аппараты, благодаря которым оценка становится стандартизированной. Такие аппараты целесообразнее использовать в амбулаторной клинической практике. В Руководстве ACCF/АНА рекомендации по оценке ТКИМ у пациентов с бессимптомным течением ССЗ и промежуточным риском имеют степень рекомендации IIa и уровень доказательности В [2]. Давно доказана взаимосвязь увеличенной ТКИМ с повышенным ССР. В частности это было установлено в ходе Cardiovascular Health Study у лиц преклонного возраста, где в 5-м квинтиле у одной четвертой части пациентов в течение 7 лет развился инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт (МИ) [15]. Недавно в ходе Atherosclerosis Risk in Communities study была доказана значимость как ТКИМ, так и наличия/отсутствия атеросклеротических бляшек (АБ) в СА при прогнозировании вероятности развития ССЗ. Таким образом, прогноз определяли на основании оценки ТКИМ и АБ в СА [16]. Благодаря сочетанию двух этих прогностических факторов 23% обследованных были отнесены к группе более высокого риска, чем изначально (оценка с помощью традиционных ФР).

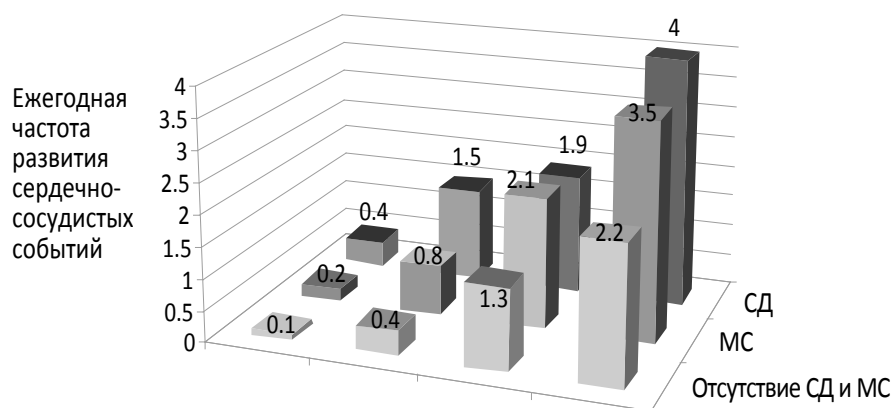
**ЛБИ.** Диагностика субклинического течения атеросклероза периферических артерий помогает в определении пациентов, у которых вероятнее всего имеется атеросклероз других сосудов и повышен ССР. Определение ЛБИ проводится с помощью метода Допплера и не требует инвазивных вмешательств. ЛБИ рассчитывается как отношение показателя САД на правой лодыжке (для правого ЛБИ) или отношение показателя САД на левой лодыжке (для левого ЛБИ) к максимальному показателю АД, измеренного на плечах. ЛБИ  $< 0,9$  свидетельствует о поражении периферических артерий. В ходе исследований, таких как исследование ССР, было доказано, что чем ниже ЛБИ, тем хуже выживаемость. При ЛБИ  $< 0,9$  менее 80% пациентов пережили 6-летний период [17]. В ходе недавно выполненного совместного исследования АВИ Collaboration, посвященного оценке ЛБИ, было доказано, что у испытуемых с ЛБИ  $< 1,0$  риск общей смертности (ОС) был значительно выше, чем у испытуемых контрольной группы с ЛБИ = 1,1–1,2. Даже пограничные значения ЛБИ в диапазоне 0,9– $< 1,0$  характеризовались повышением риска летального исхода в 2 раза по сравнению с риском летального исхода при референсных значениях ЛБИ [18]. В ходе этого исследования благодаря оценке такого дополнительного фактора, как ЛБИ,



Рис. 6. Пример оценки ККА с помощью КТ.

19% мужчин и 38% женщин были переведены из одной группы риска в другую.

**ККА.** ККА, определяемый с помощью КТ (рис. 6), является важным прогностическим признаком сердечно-сосудистых событий при субклиническом течении ССЗ. Степень выраженности ККА коррелирует с общей тяжестью атеросклероза, хотя наибольшие депозиты кальция не обязательно располагаются в месте наибольшего сужения КА и не все АБ содержат кальций. Многочисленные коммерческие исследования показали наличие прямой взаимосвязи между степенью выраженности ККА и риском развития ССЗ в последующем. Многонациональное исследование атеросклероза MESA (The Multi-Ethnic Study Of Atherosclerosis) было первым популяционным, проспективным исследованием, в ходе которого установлена более высокая частота развития ССО при повышении показателей ККА [19]. При ККА  $> 300$  риск возникновения основных сердечно-сосудистых событий был в 7 раз выше, чем при ККА = 0. Более того, при С-статистическом анализе в 4 основных этнических группах, включенных в MESA, выявлено дополнительное отличие при использовании ККА и при оценке только стандартных ФР. В общем, при повторной оценке риска 23% обследованных с сердечно-сосудистыми событиями были переведены в группу высокого риска, а 13% без сердечно-сосудистых событий — в группу низкого риска [20]. Недавно показатель ККА использовался для стратификации риска у пациентов с МС и СД. У пациентов с показателями ККА  $> 400$  ССР был в  $\geq 10$  раз выше, чем у пациентов с ККА равным 0. Таким образом, было доказано, что ССР у пациентов с СД может существенно отличаться (рис. 7) [21]. Более чем у трети обследованных с СД пока-



**Рис. 7.** Стратификация ССР с учетом степени ККА у пациентов с и без МС и СД. Материал взят из работ Malik, et al. [21].

затель ККА равнялся нулю, и ССР у них был ниже, чем у многих участников без СД или МС. В итоге, возникает вопрос, является ли в действительности СД ССР. ACCF/АНА заявляют, что измерение ККА при оценке ССР необходимо у совершеннолетних пациентов с бессимптомным течением, относящимся к группе промежуточного риска — степень рекомендаций IIa, уровень доказательности B, и невозможности точного установления низкого или промежуточного риска — риск = 6–10%; степень рекомендаций IIb. У лиц с низким риском оценка ККА не требуется. Тем не менее, пациенты с СД в возрасте > 40 лет также являются кандидатами для исследования показателей ККА — рекомендаций IIa, уровень доказательности B [2]. Недавно было доказано, что увеличение показателей ККА в динамике служит независимым фактором ССР [22]. Тем не менее, в Руководстве ACCF/АНА отсутствуют рекомендации о необходимости повторной оценки ККА с целью стратификации риска или коррекции терапии [23].

В наблюдательном исследовании было показано, что оценка ККА также связана с более высокой вероятностью начала профилактических мероприятий пациентом, таких как прием аспирина, ГЛТ, снижение веса и посещение врача. Степень выраженности ККА влияла на поведение пациентов [24].

Было проведено проспективное, рандомизированное исследование EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) — раннее выявление субклинического атеросклероза с помощью неинвазивных способов визуализации, в ходе которого 2 тыс. участников с бессимптомным течением атеросклероза были случайным образом разделены на 2 группы в отношении 2:1. В I группе оценивали ККА, а во II — нет. В I группе в последующие 4 года риск по

Фреммингемской шкале не увеличивался, чего нельзя сказать о риске во II группе, где ККА не оценивали [25]. Недавно был опубликован отчет MESA, который свидетельствовал о том, что при динамической оценке ККА отмечался более высокий показатель у пациентов, ведущих здоровый образ жизни, и более низкая частота развития ККА [26].

Некоторые исследователи утверждали, что оценка ККА должна способствовать увеличению частоты использования других методов исследования, однако такая точка зрения оказалась неверной. В ходе исследования EISNER, где участники были разделены на две группы, не удалось выявить существенных различий между группами в частоте проведения дополнительных исследований в течение 4-летнего периода наблюдения [25]. Доза радиации от оценки ККА не превышала таковую при маммографии или длительном авиаперелете.

Определение ККА также позволяет прогнозировать вероятность того, что результаты изотопного исследования перфузии миокарда окажутся положительными. Вероятность крайне мала при показателях ККА < 400 [27]. При СД или МС получение значимых результатов изотопного исследования перфузии миокарда вероятно уже при показателе ККА > 100 [28]. Таким образом, оценкой ККА можно пользоваться как целесообразным методом выявления пациентов, которым необходимо изотопное исследование перфузии миокарда.

Интерес представляет возможность использования оценки ККА для прогнозирования эффективности терапии статинами. В исследовании MESA была сформирована группа участников JUPITER — ЛНП < 130, вчСРБ > 2, отсутствие СД, в которой только у 25% испытуемых показатель ККА был > 100. При определении уровня снижения относительного риска развития сердечно-сосудистых событий в этой

группе оказалось, что на каждые 24 пациента, принимающих статины, удается предотвратить только 1 сердечно-сосудистое событие. Среди участников исследования, у которых показатель ККА находился в диапазоне 1–100 [27%], аналогичный показатель был равен 94 пациентам, а в группе с показателем ККА = 0 он был равен 549 пациентам [29].

После совместной оценки релеванности всех методов скрининга в исследовании MESA с помощью С-статистического анализа оказалось, что показатель ККА является наиболее сильным прогностическим фактором в Фремингемской шкале риска [30].

**КТ-ангиография и АБ без признаков кальцификации.** Благодаря КТ-ангиографии появился метод диагностики АБ без признаков кальцификации и нестабильных АБ; при этом количественные характеристики КТ-ангиографии не уступают характеристиками внутрисосудистого УЗИ [31]. Тем не менее, ввиду радиационного излучения и необходимости введения контраста ACCF/АНА все еще не рекомендуют проводить КТ-ангиографию с целью оценки ССР при отсутствии каких-либо симптомов заболевания у совершеннолетних лиц [2]. Как бы то ни было, число пораженных сосудов, определенное с помощью КТ-ангиографии, является значимым прогностическим фактором [32], однако оно не имеет какой-либо дополнительной прогностической значимости после установления степени выраженности ККА [33].

## Заключение

ACCF/АНА приводит рекомендации относительно скрининга определенных групп людей с помощью различных методов визуализации и определения биомаркеров. ACCF/АНА рекомендовала ключевые методы визуализации для оценки ССР у пациентов в группе промежуточного риска. Важно отметить, что СТ позволяют получить дополнительную информацию к той, что уже была получена при глобальной оценке риска. СТ при исследовании позволяют выявить тех пациентов, среди которых применение более интенсивной терапии будет оправданно и более эффективно. Тем не менее, на данный момент не известно, будут ли СТ у пациентов с субклиническим течением атеросклероза способствовать улучшению клинических результатов. В ближайшем будущем Национальный институт здравоохранения США совместно с профессиональными кардиологическими обществами США планирует выпустить новые Руководства по оценке ССР.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in development of coronary heart disease—six year follow-up experience: the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961; 55: 33-50.
2. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2010; 122: 2748-64.
3. Kannel WB, D'Agostino RB, Sullivan L, Wilson PW. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. *Am Heart J.* 2004; 148: 16-26.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97: 1837-47.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-97.
6. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008; 117: 743-53.
7. Marma AK, Berry JD, Ning H, et al. Distribution of 10-year and lifetime predicted risks for cardiovascular disease in US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2006. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010; 3: 8-14.
8. Wilkins JT, Ning H, Berry J, et al. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. *JAMA.* 2012; 308: 1795-801.
9. Redberg RF, Vogel RA, Criqui MH, et al. 34th Bethesda Conference: Task force #3—What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? *JACC.* 2003; 41: 1886-98.
10. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med.* 2011; 30: 11-21.
11. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003; 107: 363-9.
12. Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. Lp-Pla2 Studies Collaboration: Lipoprotein-associated phospholipase A (2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet.* 2010; 375: 1536-44.
13. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation.* 2009; 120: 2177-87.

14. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2631-9.
15. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 14-22.
16. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *JACC.* 2010; 55: 1600-7.
17. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 538-45.
18. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300: 197-208.
19. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1336-45.
20. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary Artery Calcium Score and Risk Classification for Coronary Heart Disease Prediction. *JAMA.* 2010; 303: 1610-16.
21. Malik S, Budoff MJ, Katz R, et al. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2011; 34: 2285-90.
22. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, et al. Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: the Multi-Ethnic Study Of Atherosclerosis. *JACC.* 2013; 61: 1231-9.
23. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2006; 114: 1761-91.
24. Wong ND, Detrano RC, Diamond G, et al. Does coronary artery screening by electron beam computed tomography motivate healthy lifestyle behaviors? *Am J Cardiol.* 1996; 78: 1220-3.
25. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing: The EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *JACC* 2011; 57: 1622-32.
26. Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K, et al. Low-Risk Lifestyle, Coronary Calcium, Cardiovascular Events, and Mortality: Results From MESA. *Am J Epidemiol.* 2013; 178: 12-21.
27. Berman DS, Wong ND, Gransar H, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *JACC.* 2004; 44: 923-30.
28. Wong ND, Rozanski A, Gransar H, et al. Metabolic syndrome and diabetes are associated with an increased likelihood of inducible myocardial ischemia among patients with subclinical atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1445-50.
29. Blaha MJ, Budoff MJ, DeFillipis AP, et al. Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular events: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study. *Lancet.* 2011; 378: 684-92.
30. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA.* 2012; 308: 788-95.
31. Nakazato R, Shalev A, Doh JH, et al. Quantification and characterisation of coronary artery plaque volume and adverse plaque features by coronary computed tomographic angiography: a direct comparison to intravascular ultrasound. *Eur Radiol.* 2013; 23: 2109-17.
32. Hulten E, Villines TC, Cheezum MK, et al. CONFIRM Investigators. Usefulness of coronary computed tomography angiography to predict mortality and myocardial infarction among Caucasian, African and East Asian ethnicities (from the CONFIRM [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter] Registry). *Am J Cardiol.* 2013; 111: 479-85.
33. Cho I, Chang HJ, Sung JM, et al. CONFIRM Investigators. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry). *Circulation.* 2012; 126: 304-13.



# Хроническое влияние никотина на частоту сердечных сокращений

Richard J.C. Williams\*

**Автор:**

**Richard J.C. Williams**, д.м.н., физиолог-консультант (кардиология), клинический руководитель проекта Европейской Комиссии «Здоровая Европа», член Королевского медицинского общества, Лондон, Великобритания.

**Резюме**

*Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и увеличивает риск неблагоприятных прогнозов у пациентов с диагностированным заболеванием сердечно-сосудистой системы. Повышенная ЧСС в течение длительного времени оказывает выраженный негативный эффект на здоровье. Опубликовано много статей о влиянии курения на ЧСС, в основном за счет положительного хронотропного эффекта никотина, являющегося основным компонентом табачного дыма. В этой работе дана оценка достоверности гипотезы, что хроническое воздействие никотина на организм человека приводит к хроническому повышению ЧСС.*

**Ключевые слова:**

*частота сердечных сокращений, никотин, табак, курение, электронные сигареты, бездымные сигареты.*

## Heart rate and nicotine: a chronic problem

Williams R.J.C.

**Author:**

Richard John Charles Williams, PhD, FRSM, Consultant Clinical Physiologist (cardiology), Clinical Lead for *Healthy Europe* Project (European Commission), London, UK

**Summary**

*Elevated resting heart rate is an independent risk factor for developing cardiovascular disease and increases the risk of adverse outcomes in patients with established cardiovascular disease. Heart rate elevated over time is particularly deleterious to health. Tobacco use has been widely reported to affect heart rate, due principally to the acute positive chronotropic effect of its key component, nicotine. This review explores the proposition that chronic nicotine consumption equates to chronic elevated heart rate.*

**Keywords**

*Heart rate, nicotine, tobacco, smoking, electronic cigarettes, smokeless cigarettes*

\* Автор, ответственный за переписку. Тел. +44 1666 502303, факс +44 1666 504549, электронная почта: richardjcw@hotmail.com

## Введение

Частота сердечных сокращений (ЧСС) — один из основных показателей функции сердца, имеет прогностическое и клиническое значение для состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и здоровья организма в целом. За последние 30 лет появилась информация, что повышенная ЧСС в покое является независимым фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–3]; при этом этот ФР по своей значимости не уступает таким, как курение и артериальная гипертензия (АГ) [4].

Повышенная ЧСС в покое — прогностический признак некоторых сердечных и внесердечных заболеваний [5, 6]. Увеличенная ЧСС ассоциирована с повышенным риском возникновения кардиальных событий и неблагоприятных исходов у пациентов с диагностированными заболеваниями ССС [7, 8]. Она также является ФР развития летального исхода от ССЗ и других причин [9]. В независимых исследованиях с участием практически здоровых мужчин и женщин была установлена значимая взаимосвязь между повышенной ЧСС и внезапной сосудистой смертью (ВСС) [10]. ЧСС придают все большее значение в публикуемых, международных, клинических руководствах, посвященных кардиологической и другим темам.

Современные руководства по профилактике ССЗ рассматривают ЧСС как независимый ФР развития заболеваний ССС, но воздерживаются от использования его в качестве мишени для первичной профилактики в связи с недостаточным количеством исследований [11].

Таким образом, рассматривая стратегию первичной профилактики ССЗ и связанных с ними исходов, можно утверждать, что ЧСС в большей степени служит маркером риска, а не мишенью для лечения. При вторичной профилактике и реабилитации повышенная ЧСС служит общепризнанной мишенью, на которую необходимо оказывать терапевтическое воздействие; при этом стратегии лечения включают в себя назначение лекарственных средств и рекомендации по изменению образа жизни.

Учитывая то, что ЧСС имеет важное значение для здоровья, любые факторы, которые могут вызывать увеличение ЧСС выше нормального и приемлемого уровня, должны вызывать опасения и быть устранены. В настоящем обзоре рассматривается влияние никотина на кратковременное и хроническое увеличение ЧСС и обсуждается клиническая значимость такой взаимосвязи.

## *Хронические эффекты вследствие длительного повышения ЧСС в покое*

Существует физиологическое обоснование гипотезы, согласно которой поддержание низкой ЧСС в покое в течение всей жизни может увеличить ее продолжительность [12, 13]. О достоверности такого предположения свидетельствуют результаты многолетних, катамнестических, эпидемиологических исследований с участием здоровых людей. Согласно этим исследованиям существует связь между хроническим повышением ЧСС, ССЗ и смертностью от них. Два крупных наблюдательных исследования показали, что у лиц, у которых по мере старения повышается ЧСС в покое, риск развития сердечно-сосудистых событий (ССС) также увеличивается [14, 15]. Уменьшение риска развития ССЗ на фоне постепенного снижения ЧСС было продемонстрировано лишь в одном из этих исследований [14].

В Фремингемском исследовании (n = 5070) в течение 30 лет наблюдались здоровые мужчины и женщины. Хотя увеличение общей смертности (ОС) вследствие повышенной ЧСС в покое отмечалось в основном среди мужчин, рост смертности также был статистически значимым среди женщин, среди различных возрастных групп как молодых, так и пожилых. В другом американском исследовании (n = 5995), здоровые люди в возрасте 25–74 лет наблюдались в течение 6–13 лет. В итоге, было установлено, что увеличение ЧСС в покое является независимым ФР развития ишемической болезни сердца (ИБС) или летального исхода среди мужчин и женщин негроидной и европеоидной рас [17].

Повышенная ЧСС в покое, которая развивается или сохраняется в течение 5-летнего периода, свидетельствует о повышенном риске возникновения летального исхода от ССЗ или иных причин, который не зависит от метода лечения, снижения артериального давления (АД) и других показателей [18]. В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint) (n = 9193), было обнаружено, что ЧСС  $\geq 84$  уд./мин, возникшая после начала лечения АГ или сохраняющаяся в течение исследования, длительность которого составила 5 лет, повышает риск смертельного исхода от ССЗ на 55%, а ОС — на 79%. Необходимо отметить, что все участники исследования имели АГ, однако исследователи учли этот и другие сердечно-сосудистые ФР, включая возраст, пол, расу, наличие сахарного диабета (СД), курение и ССЗ в анамнезе, при этом была доказана выраженная взаимосвязь между стойким повышением ЧСС и риском летального исхода. Даже постепенное увеличение ЧСС в покое ассоциировано

с повышенным риском смерти. Например, повышение ЧСС на каждые 10 уд./мин в сравнении с исходной ЧСС в покое ассоциировано с увеличением риска смертельного исхода от при ССЗ на 16% и с увеличением ОС на 25%.

### **Курение и ССЗ**

Табачные изделия полностью или частично состоят из листьев табака. В основном опасен дым этих изделий (сигареты, сигары, курительные трубки), который образуется при горении листьев табака при высоких температурах. Однако есть и другие способы потребления табака помимо курения, к ним относятся жевание, сосание и вдыхание (нюхательные сорта табака). В настоящее время потребление табака является единственной, наиболее поддающейся профилактике, причиной смертности в мире. Потребление табака несет ответственность за каждый 10 летальный исход, приводя к 5 млн смертей в год.

Табачные изделия потребляет 1,1 млрд людей, что составляет 1/3 от всего взрослого населения планеты [19]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проводит сбор статистических данных о табакокурении. Курение в настоящий момент изучено больше, чем другие формы зависимости. Уровень курения стабилизировался или снизился в развитых странах, но потребление табака продолжает расти в развивающихся странах [20]. *World Lung Foundation* (Всемирная организация изучения легочных заболеваний) и *American Cancer Society* (Американское онкологическое общество) провели статистический анализ данных о курении в 71 стране мира. Было установлено, что Китай является самым крупным потребителем сигарет (общее потребление составляет 38% выпускаемой в мире табачной продукции), за ним следует Россия (6,5%), потом — США (5%). Однако если рассчитывать показатель потребления сигарет на душу населения в год, то Россия занимает 4 место: 2786 выкуриваемых сигарет приходится на 1 человека. В Китае этот показатель равен 1711 сигаретам, в США — 1028, а в Англии — 750 сигаретам [21].

Потребление табака — главный ФР развития некоторых хронических заболеваний, включая рак, болезни легких и ССЗ. У курильщиков со стажем средняя продолжительность жизни в среднем на 10–17,9 лет меньше, чем у некурящих [22, 23]. Около половины курильщиков со стажем умирает от болезней, связанных с курением [23]. Снижение продолжительности жизни у курящих женщин в среднем составляет 13,2 года, а у мужчин — 14,5 лет [24].

Вредное влияние табака главным образом развивается по 3 механизмам. Во-первых, во время курения табака образуется тысячи различных компонентов, многие из которых являются химическими и радиоактивными канцерогенами. В сигаретном дыме содержится > 45 известных и потенциальных канцерогенов. Они могут необратимо связываться с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) в ядре клетки, что сопровождается либо гибелью клетки, либо возникновением генетических мутаций [25]. Если мутация подавляет запрограммированную смерть клетки, то она может трансформироваться в опухолевую клетку.

Во-вторых, потребление табака вызывает выраженные изменения со стороны ССС. Вдыхание табачного дыма приводит к нескольким немедленным ответным реакциям. В течение одной минуты после вдыхания табачного дыма растёт ЧСС; при этом в первые 10 мин курения она увеличивается на 30%. Угарный газ, содержащийся в табачном дыме, оказывает негативное влияние на сердце, снижая кислородную емкость крови. При длительном курении повышенная ЧСС и сниженная кислородная емкость крови могут стать хроническими состояниями. Курение повышает АД, усиливает вазоконстрикцию, снижает прочность стенок кровеносных сосудов. У курящих мужчин случаи импотенции на 85% выше по сравнению с некурящими, при этом курение является главным этиологическим фактором эректильной дисфункции. Курение повышает риск возникновения эндотелиальной дисфункции и развития различных форм атеросклероза. Оно повышает уровень холестерина (ХС) в крови, негативно влияет на соотношение липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП), повышает уровень фибриногена и увеличивает образование тромбоцитов. В действительности, влияние курения на многие аспекты атерогенеза и заболевания, связанные с атеросклерозом, включая стенокардию и острый коронарный синдром (ОКС), хорошо изучено и освещено в медицинской литературе [26].

Третий механизм, посредством которого потребление табака оказывает вредное влияние на здоровье человека, это сильная физическая и психическая зависимость от алкалоида и стимуляция нервной деятельности никотином.

### **Никотин**

Никотин — сильнодействующий парасимпатомиметический алкалоид, который впервые был выделен из растений семейства пасленовых. Он яв-

ляется агонистом никотиновых холинорецепторов, потенцируя ацетилхолиновую нейротрансдукцию в базальных отделах переднего мозга. Никотин вырабатывается в корнях и аккумулируется в листьях растений. В особо больших дозах никотин содержится в растениях табака (*Nicotiana*), в которых он составляет ~ 0,6–3% от сухой массы листьев. Никотин присутствует в некоторых съедобных растениях, в т.ч. в картофеле, баклажанах и перце. В Европе и Северной Америке среднее ежедневное потребление никотина с пищей в день составляет 1,4 мкг. Для сравнения сигарета в среднем содержит 1–3 мг никотина. Таким образом, курильщик, выкуривающий пачку в день, поглощает 20–40 мг никотина [27].

Трансдермальные никотиновые пластыри выпускаются с разным содержанием никотина. При их использовании в течение 16 ч или 24 ч в организм поступает 5–22 мг никотина, в результате чего уровень никотина в крови оказывается аналогичным таковому у заядлого курильщика. Никотиновые леденцы и никотиновая жвачка содержат 2 мг или 4 мг никотина. Ни один из этих никотинозаместителей не может доставить никотин в организм в таком количестве и так быстро, как сигареты.

В настоящее время ведутся многочисленные дискуссии на тему, сколько никотина поступает в организм при курении электронных сигарет. Мнения сильно варьируют, в частности это объясняется различиями в эффективности электронных изделий и постоянстве поступления никотина в зависимости от марки электронных сигарет. При эффективном испарении никотина в электронной сигарете количество вдыхаемого никотина после 15 затяжек все равно оказывается ниже, чем при курении обычной сигареты. Однако при длительном стаже курения электронных сигарет у некоторых людей уровень никотина в крови достигает показателя аналогичного таковому при курении обычной сигареты >10 нг/мл через 5 мин [28].

Никотин признают вредным для здоровья из-за негативных эффектов, в основе которых преимущественно лежат два механизма. Во-первых, никотин является стимулятором нервной системы у млекопитающих; при этом стимулирующий эффект, вероятно, служит основной причиной формирования никотиновой зависимости. Хотя количество никотина, вдыхаемого с табачным дымом, мало из-за значительного разрушения никотина под действием тепла от тления сигареты, его все равно достаточно для развития физической и/или психической зависимости. Никотиновая зависи-

мость одна из самых тяжелых. Предварительные результаты некоторых исследований свидетельствуют, что никотин вызывает большую физическую и психическую зависимость, чем марихуана, кофеин, этанол, кокаин и героин. При курении также происходит образование ингибитора моноаминоксидазы (MAO) из ацетальдегида, содержащегося в сигаретном дыме, что, по-видимому, также играет важную роль в формировании никотиновой зависимости. В таком случае никотиновую зависимость можно объяснять стимуляцией высвобождения дофамина в прилежащем ядре (центр удовольствия) в ответ на никотиновый раздражитель. Исследования показали, что курение табака увеличивает высвобождение дофамина в мезолимбической системе, особенно в мезолимбическом пути. Аналогичные эффекты оказывают наркотики, такие как героин и кокаин. Это свидетельствует о том, что потребление никотина сопровождается появлением чувства удовольствия, в результате чего возникает позитивная поддержка курения. Стоит отметить, что хотя никотин часто связывают с зависимостью от табака, сам по себе он не является фактором, вызывающим такую зависимость. Способность никотина вызывать зависимость проявляется при синтезе ингибитора MAO, на фоне которого происходит закрепление поведенческого фактора, выступающего в качестве параметра, используемого для оценки степени выраженности зависимости [29].

Во-вторых, никотин является мощным активатором симпатической нервной системы (СНС) и стимулирует в организме выработку адреналина, который повышает АД, ЧСС и частоту дыхания, тем самым заставляя сердце работать сильнее. Этот механизм может объяснять причину влияния никотина на развитие некоторых заболеваний, таких как инсульт, импотенция и ССЗ.

Одновременно никотин оказывает некоторые положительные эффекты на здоровье человека. Исследования показали, что никотин, поступающий в организм при курении или при использовании других табачных изделий, может снизить риск развития болезни Паркинсона. Согласно результатам недавно выполненного исследования употребление в пищу продуктов, содержащих никотин природного происхождения, также может снизить риск развития этой болезни. Однако, вред от воздействия никотина на организм человека значительно выше, чем польза от его применения.

Вдыхание дыма, содержащего никотин, является самым эффективным способом его доставки в го-



ловной мозг; в связи с этим курение сигарет является самой распространенным способом его потребления. Курение сигарет – один из самых быстрых и эффективных способов поступления никотина в кровотоки, уступая по своей эффективности только инъекционному методу введения. При курении быстро развивается обратная связь, в результате чего у курильщика появляется возможность контролировать поглощаемую дозу. После вдыхания сигаретного дыма, никотин быстро поступает в легочные вены, откуда он попадает в левое предсердие и в системный кровоток. В течение 10–20 сек вещество достигает головного мозга. Количество никотина, поступающего в организм при курении, зависит от многих факторов, включая сорт табака и используемый фильтр.

В связи с тем, что было доказано вредное действие продуктов сгорания табака на организм человека, стало появляться все большее число альтернативной табачной продукции, для потребления которой не требуется горение табака. Эти табачные изделия характеризуются отсутствием токсического действия, вызванного продуктами сгорания. К ним относятся бездымные электронные сигареты и пероральный табак (например, леденцы, пастилки, снюс); при этом некоторые способы потребления табака *per os* связаны с растворением.

Производство электронных сигарет, вне всяких сомнений, является быстро развивающейся отраслью производства. Было установлено, что 1,3 млн курильщиков в Англии и > 20% взрослых курильщиков в США пробовали электронные сигареты. Этот продукт предназначен для замены обычных сигарет. При этом электронные сигареты устроены таким образом, что никотин поступает в организм с нетоксичным паром. Электронная сигарета, также называемая персональным испарителем никотина, состоит из пластикового картриджа, который служит в качестве мундштука и наполнен жидкостью, содержащей никотин, аккумулятора и нагревательного элемента. Когда курильщик вдыхает воздух через устройство, жидкость нагревается, и образовавшийся пар попадает в организм человека; при этом он всасывается главным образом через слизистую полости рта. Видимый при выдыхании газ, похожий на сигаретный дым, на самом деле является водяным паром. Наполнительная жидкость обычно содержит глицерин, пропилен гликоль, ароматизаторы и никотин. Большинство лабораторных анализов показало, что такая жидкость не содержит канцерогенов и менее токсична, чем обычные сигареты. Тем не менее, преимущества и риски ис-

пользования электронных сигарет пока остаются неизвестными, и организации здравоохранения, включая ВОЗ, призывают к срочному проведению клинических исследований по оценке влияния электронных сигарет на здоровье человека.

### **Никотин и ЧСС**

Эффект никотина на ССС развивается практически сразу же после начала курения сигареты. В течение 1 мин от начала курения, ЧСС начинает расти: она может вырасти на 30% в первые 10 мин с начала курения [30]. Даже у заядлых курильщиков, ЧСС может увеличиться на  $37 \pm 4$  уд./мин [31]. Также при курении сигареты может подниматься АД.

Эти изменения являются временными, но т.к. большинство курильщиков курят сигареты несколько раз в день, изменения повторяются и могут приобретать постоянный характер. Это было доказано в различных работах. В одном из исследований 10 курильщиков с нормальным АД выкуривали по одной сигарете каждые 15 мин в течение часа. АД и ЧСС измерялись непрерывно во время курения и в течение часа после курения. Другие 6 курильщиков с нормальным АД выкуривали по 2 сигареты в час в течение всего дня, при этом измерение АД и ЧСС неинвазивными методами в амбулаторных условиях проводилось каждые 10 мин в течение 8 ч. В первой группе испытуемых (4 сигареты в час) немедленное и выраженное повышение АД и ЧСС отмечалось уже после выкуривания первой сигареты, а достигнутый пик АД и ЧСС сохранялся при выкуривании следующих 3 сигарет. В каждом случае гемодинамический эффект был длительным; при этом АД и ЧСС в течение всего часа курения оставались устойчиво выше, чем в течение часа без курения. Во втором случае (2 сигареты каждый час в течение 8 ч), показатели дневного АД и ЧСС также были постоянно выше во время курения, чем без курения. Авторы пришли к выводу, что курение связано со стойким повышением АД и ЧСС [32].

Снижение ЧСС и АД было отмечено на 20 мин после прекращения курения. Однако, исследование показало, что клинически значимое снижение АД и ЧСС достижимо только после полного отказа от курения. Например, в одном исследовании было обнаружено, что если человек со стенокардией прекращает курить, происходит снижение ЧСС и наблюдаются положительные изменения на ЭКГ в ST-сегменте при нагрузочной пробе [33].

Исследования показали, что ЧСС повышается у всех потребителей табачных изделий, включая потребителей сигарет и бездымных видов табака

(жевательного, сосательного, нюхательного). В одном из исследований после устранения искажающих факторов ( $n = 135$ ) было обнаружено, что у потребителей бездымного табака и у курильщиков ЧСС в дневной период времени была значительно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у испытуемых, не употребляющих табак —  $69 \pm 14$  и  $74 \pm 13$  уд./мин, соответственно, по сравнению с  $63 \pm 12$  уд./мин. Авторы сделали вывод, что повышение ЧСС (и АД), отмеченное днем у курильщиков и людей, употребляющих бездымный табак, по всей видимости, является одним из эффектов никотина [34]. В другом аналогичном исследовании, в котором для изучения воздействия курения на пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (СД) и нормальным содержанием альбумина в моче у испытуемых амбулаторно круглосуточно измерялось АД, было обнаружено, что у 24 курильщиков показатели ЧСС в течение суток были значительно выше, чем у 24 некурящих участников. Обследованные были сопоставимы по возрасту, полу и продолжительности СД —  $80 \pm 7,2$  vs  $72 \pm 9,2$  уд./мин ( $p < 0,001$ ) [35].

Отмечено увеличение ЧСС на фоне пассивного курения у здоровых молодых женщин ( $n = 30$ ). ЧСС через 15 и 30 мин после начала воздействия табачного дыма была выше, чем показатели ЧСС до воздействия табачного дыма и показатели ЧСС через 5 мин после начала пассивного курения —  $88 \pm 3,2$  и  $90 \pm 3,7$  vs  $76 \pm 3,9$  и  $78 \pm 4,5$  уд./мин ( $p < 0,05$ ). Выраженное снижение ЧСС было отмечено через 15 мин после окончания воздействия табачного дыма, а восстановление нормальных показателей ЧСС наблюдалось только через 30 мин —  $80 \pm 1,2$  и  $76 \pm 3,2$  vs  $88 \pm 4,5$  уд./мин ( $p < 0,05$ ) [36].

Следует отметить, что увеличение ЧСС отмечается не только при употреблении продуктов с высоким содержанием никотина, таких как сигареты, но и с низким его содержанием, таких как никотинзаместительные препараты. Что касается электронных сигарет, в настоящее время имеется мало данных относительно воздействия содержащегося в них никотина на организм человека, а имеющаяся информация может быть недостоверной из-за разного содержания никотина в различных марках электронных сигарет. Результаты исследований, в которых изучалось действие электронных сигарет на ЧСС, противоречивы. В одном исследовании 32 участника использовали по одному картриджу электронной сигареты в день в течение 4 нед., но никаких патологических изменений АД или ЧСС не было обнаружено [37]. В другом небольшом исследовании ( $n = 42$ ) для сравнения сердечной

функции молодых людей одного и того же возраста (25–45 лет) применялась эхокардиография, оценивали сердечную функцию 20 молодых курильщиков до и после курения одной сигареты с функцией сердца 22 молодых курильщиков электронных сигарет до и после курения. Продолжительность курения электронной сигареты составляла 7 мин. Результаты показали, что курение обычных сигарет ведет к значимым гемодинамическим изменениям, проявляющимся значительным повышением АД и ЧСС: систолическое АД (САД) увеличивалось на 8%, диастолическое АД (ДАД) — на 6%, ЧСС — на 10%. Курение электронных сигарет сопровождалось незначительным повышением ДАД (+4%). Авторы сделали вывод, что никотин присутствует в электронных сигаретах, однако он в меньших дозах поступает организму человека, чем при курении обычных сигарет [38].

В ходе недавно выполненного исследования были получены несколько иные результаты, касающиеся влияния электронных сигарет на организм человека. Установлено, что концентрация никотина в плазме и ЧСС значительно повышались в течение 5 мин после первой затяжки электронной сигареты и оставались повышенным в течение всего оставшегося периода курения [39]. Аналогичные данные представлены в рецензируемой научной статье, согласно которой у некоторых курильщиков электронных сигарет отмечены изменения ЧСС в виде учащенных сердцебиений [40].

Что касается других замещающих никотин изделений, то при использовании в соответствии с инструкцией они, по всей видимости, не приводят к значительному увеличению концентрации никотина в организме. Например, результаты двух исследований ( $n = 10$ ) [41] ( $n = 12$ ) [42], позволяют предположить, что при использовании никотиновых пластырей, несмотря на увеличение уровня никотина в крови, отсутствует прирост частоты развития побочных эффектов (ПЭ) или существенных изменений со стороны физиологических параметров функции ССС, таких как АД и ЧСС.

## Обсуждение

Курение существенно увеличивает сердечно-сосудистый риск (ССР) и является одним из основных модифицируемых ФР развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) [43]. Данные, представленные в этом обзоре литературы, указывают, что повышенное ЧСС является важным фактором, влияющим на развитие ССЗ. Например, высокие показатели ЧСС, помимо всего прочего, служат

маркером повышенной активности СНС, которая сама по себе ведет к усилению ишемии миокарда и является одним из звеньев патогенеза атеросклероза и фактором, предрасполагающим к возникновению аритмии. Результаты исследований указывают, что никотин является одной из основных причин острого и зачастую продолжительного повышения ЧСС, которое для человека, зависящего от никотина, на самом деле можно рассматривать как постоянное явление. Учитывая столь важное значение ЧСС для состояния ССС, любые факторы, которые служат причиной повышения ЧСС выше нормальной и приемлемой, в особенности модифицируемые ФР, должны вызывать беспокойство и быть немедленно скорректированы.

Повышенная ЧСС — это не только плохой прогностический признак, но и критерий для оценки эффективности лечения пациентов. Значимость поддержания нормальной ЧСС при оказании первичной и вторичной медицинской помощи, по всей видимости, будет возрастать. Практикующие врачи должны знать, что у пациентов, подвергающихся воздействию никотина, немедленные эффекты от воздействия никотина могут не включать в себя повышение АД. Поэтому амбулаторная оценка с измерением ЧСС (и АД) у таких пациентов в течение 16 и 24 ч может быть более точной.

Выявленная взаимосвязь между никотином и повышенной ЧСС в настоящее время имеет особое значение. Хотя за последние годы в развитых странах наблюдается медленное сокращение доли лиц, курящих и потребляющих табак, курение все еще остается проблемой как развитых, так и развивающихся стран. Известно, что производители популярной американской марки сигарет с момента своего основания постепенно повышали содержание никотина в своей продукции. В одном из исследований было показано, что прирост содержания никотина в период 1998–2005 гг. в среднем составил 1,78% в год. Такая тенденция касается всех основных брендов сигарет на рынке [44]. Все чаще стали звучать призывы снизить содержание никотина в сигаретах, чтобы уберечь детей от никотиновой зависимости и увеличить шанс избавиться от уже приобретенной зависимости.

Дебаты, касающиеся никотиносодержащих продуктов как средств отказа от курения, усилились ввиду недавнего появления электронных сигарет, которые, как оказалось, способны обеспечить поступление в организм человека более высоких доз никотина, чем считалось ранее, и за

счет этого закреплять никотиновую зависимость, несмотря на менее токсичный способ доставки никотина в организм. Сегодня необходимо срочно провести исследования этой продукции и, если окажется, что электронные сигареты способны доставлять в организм человека никотин в опасных дозах, принять соответствующие нормативные акты. В настоящее время предполагают, что при курении электронных сигарет до половины никотина, поступающего в дыхательные пути, выдыхается с паром. Однако также существует мнение, что никотинозаместители, такие как электронные сигареты, просто обладают более медленной абсорбцией никотина.

Что касается недостатков настоящего обзора, информация, представленная в нем, должна восприниматься читателем с учетом методологических погрешностей, таких как трудности сравнения различных систем доставки никотина, отсутствие достаточного количества сведений о новой продукции, содержащей никотин, такой как электронные сигареты.

## Заключение

Отказ от курения — основной принцип профилактики развития ССЗ. Он может приводить к значительному снижению риска ОС у пациентов с ИБС. Показано, что маркеры воспаления, которые могут указывать на атеросклероз, нормализуются спустя 5 лет после отказа от курения. Таким образом, воспалительное звено патогенеза ССЗ, формирующееся на фоне курения, является обратимым и может быть устранено при снижении количества потребляемых сигарет и отказе от курения [45].

Если до практикующих врачей удастся донести значимость того, что хроническое потребление никотина способно оказывать постоянное влияние на ЧСС в покое, то появится надежда, что врачи приложат больше усилий для пропаганды отказа от всех форм потребления никотина.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Cooney MT, Vartiainen E, Laakitainen T, et al. Clinical Investigation: Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J.* 2010; 159: 612-9. e3.
2. Palatini P. Heart Rate as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease: Current Evidence and Basic Mechanisms. *Drugs.* 2007; 67 Suppl 2: 3-13.
3. Hjalmarson A. Heart rate: an independent risk factor in cardiovascular disease. *Eur Heart J Supplements.* 2007; 9 Suppl F: F3-7.

4. Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension consensus meeting. *J Hypertens*. 2006; 24 (4): 603-10.
5. Jouven X, Empana JP, Buyck JF, et al. Resting heart rate and its changes over years as a risk factor for mortality in the general population: the Paris Prospective Study I [abstract]. *Eur Heart J*. 2006; 27 Suppl 1: 303.
6. Jensen MT, Marott JL, Lange P, et al. Resting Heart Rate is a Predictor of Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir J Express*. 2012 Nov 8; DOI:10.1183/09 03 1936.00072212.
7. Diaz A, Bourassa MG, Guertin M-C, Tardif J-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005; 26: 967-74.
8. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 817-21.
9. Mesink GB, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J*. 1997; 18: 1404-10.
10. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1951-8.
11. EACPR (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2012; 33 (13): 1635-701.
12. Levine HJ. Rest Heart Rate and Life Expectancy. *JACC* 1997; 30 (4): 1104-6.
13. Zhang GQ, Zhang W. Heart rate, lifespan, and mortality risk. *Ageing Res Rev*. 2009; 8 (1): 52-60.
14. Jouven X, Empana JP, Escolano S, et al. Relation of heart rate at rest and long-term (>20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol*. 2009; 103: 279-83.
15. Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, et al. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. *JAMA*. 2011; 306: 2579-87.
16. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987; 113: 1489-94.
17. Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J*. 1991; 121: 172-7.
18. Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 2010; 31 (18): 2271-9.
19. WHO. Report on the global tobacco epidemic, 2008 (foreword and summary) [Internet]. [place unknown]: World Health Organization. 2008 [cited 2013 29 Jun]. Available from: [http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower\\_report\\_forward\\_summary\\_2008.pdf](http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_forward_summary_2008.pdf)
20. WHO. WHO Global Report: Mortality Attributable to Tobacco [Internet]. [place unknown]: World Health Organization. 2012 [cited 2013 29 Jun]. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564434\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564434_eng.pdf)
21. Michael Eriksen. The Tobacco Atlas [Internet] 4th ed. [place unknown]: American Cancer Society; 2012 [cited 2013 29 Jun]. Available from: [http://www.tobaccoatlas.org/uploads/Images/PDFs/Tobacco\\_Atlas\\_2ndPrint.pdf](http://www.tobaccoatlas.org/uploads/Images/PDFs/Tobacco_Atlas_2ndPrint.pdf)
22. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004; 328 (7455): 1519.
23. Ferrucci L, Izmirlian G, Leveille S, et al. Smoking, physical activity, and active life expectancy. *Am J Epidemiol*. 1999; 149 (7): 645-53.
24. Centers for Disease Control and Prevention (US). Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs—United States, 1995-1 999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002; 51 (14):300-3.
25. Zeidler R, Albermann K, Lang S. Nicotine and apoptosis. *Apoptosis*. 2007; 12:1927-43.
26. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *JACC*. 2004; 43: 1731-7.
27. Henningfield JE, Fant RV, Buchhalter AR, Stitzer ML. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55: 281-99.
28. Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, et al. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2013; 15 (1): 158-66.
29. Villégier AS, Blanc G, Glowinski J, Tassin JP. Transient behavioral sensitization to nicotine becomes long-lasting with monoamine oxidases inhibitors. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003; 76 (2): 267-74.
30. De Cesaris R, Ranieri G, Filitti V, et al. Cardiovascular effects of cigarette smoking. *Cardiology*. 1992; 81: 233-7.
31. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation*. 1998; 98: 528-34.
32. Gropelli A, Giorgi DMA, Omboni S, et al. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens*. 1992; 10 (5): 495-9.
33. McHenry PL, Farris JV, Jordan JW, Morris SN. Comparative study of cardiovascular function and ventricular premature complexes in smokers and non-smokers during maximal treadmill exercise. *Am J Cardiol*. 1977; 39: 493-8.
34. Bolinder G, de Fairea U. Ambulatory 24-h blood pressure monitoring in healthy, middle-aged smokeless tobacco users, smokers, and nontobacco users. *Am J Hypertens*. 1998; 11 (10): 1153-63.

35. Poulsen PL, Ebbenhøj E, Hansen KW, Mogensen CE. Effects of smoking on 24-h ambulatory blood pressure and autonomic function in normoalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Am J Hypertens*. 1998; 11 (9): 1093-9.
36. Yarlioglues M, Kaya MG, Ardic I, et al. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. *Blood Press Monit*. 2010; 15 (5): 251-6.
37. Vansickel AR, Cobb CO, Weaver MF, Eissenberg TE. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic «cigarettes»: nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19 (8): 1945-53.
38. Farsalinos K, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, et al. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (e-cigarette) on myocardial function: comparison with effects of regular cigarettes. *European Society of Cardiology 2012 Congress*. 2012 August 26; Munich, Germany. [place, publisher, date unknown]. Abstract 1375.
39. Vansickel AR, Eissenberg T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res*. 2013; 15 (1): 267-70.
40. Hua M, Alfi M, Talbot P. Health-related effects reported by electronic cigarette users in online forums. *J Med Internet Res*. 2013; 15 (4): e59.
41. Pickworth WB, Bunker EB, Henningfield JE. Transdermal nicotine: reduction of smoking with minimal abuse liability. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994; 115 (1-2): 9-14.
42. Zevin S, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Dose-related cardiovascular and endocrine effects of transdermal nicotine. *Clin Pharmacol Ther*. 1998; 64: 87-95.
43. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al. INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006; 368 (9536): 647-58.
44. Connolly GN, Alpert HR, Wayne GF, Koh H. Trends in nicotine yield in smoke and its relationship with design characteristics among popular US cigarette brands, 1997-2005. *Tob Control*. 2007; 16 (5): e5.
45. Bakhru A, Erlinger TP. Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: results from the third national health and nutrition examination survey. *PLoS Med*. 2005; 2: e160.



# Фитостеролы: альтернативный путь снижения уровня липопротеинов низкой плотности

**Rafael Bitzur\***

**Автор:**

**Rafael Bitzur**, Центр Липидологии Берта У. Страссбургера, Медицинский Центр Шиба, Тель Ашомер, Израиль

## Резюме

Фитостеролы – природные стеролы, содержащиеся в различных растительных маслах. Они конкурируют с холестерином (ХС) за положение в смешанных мицеллах, необходимых для его всасывания в тонкой кишке. В результате этого абсорбция ХС из пищи и солей желчных кислот снижается на ~ 50%, его концентрация в крови уменьшается на ~ 10%, несмотря на увеличение синтеза в печени. Этого эффекта можно достигнуть при применении фитостеролов в качестве монотерапии и в комбинации со статинами. Стандартная западная диета включает ~ 400–800 г фитостеролов в сут., в то время как доза, необходимая для снижения уровня ХС, составляет примерно 2–3 г ежедневно. Таким образом, для снижения ХС крови фитостеролы должны поступать в организм в составе пищи или обогащенных добавок. Снижение уровня липопротеидов низкой плотности с помощью фитостеролов может уменьшить риск ишемической болезни сердца на ~ 25%. По этой причине Американская Ассоциация Сердца с целью снижения уровня ХС крови рекомендует употребление в пищу фитостеролов в составе сбалансированной диеты.

## Ключевые слова:

фитостеролы, стеролы, станола, холестерин.

## Phytosterols: another way to reduce LDL cholesterol levels

Bitzur R.

Author:

**Rafael Bitzur**, MD, The Bert W Strassburger Lipid Center; Sheba Medical Center; Tel Hashomer, Israel

## Summary

Phytosterols are sterols found naturally in various oils from plants. Phytosterols compete with cholesterol for a place in the mixed micelles, needed for cholesterol absorption by the small intestine. As a result, cholesterol

\* Автор, ответственный за переписку. Тел. +972-3-5303486, факс. +972-3-5304431, электронная почта: Rafael.Bitzur@sheba.health.gov.il

*absorption, either from food or from bile salts is lowered by about 50%, leading to a lowering of about 10% of blood cholesterol level, despite an increase in hepatic cholesterol synthesis. This reduction is achieved when phytosterols are given both as monotherapy, and in addition to statin therapy. The average Western diet contains about 400–800 mg of phytosterols per day, while the dose needed for lowering the blood cholesterol level is about 2–3 grams per day. Therefore, for the purpose of reducing blood cholesterol, they should be given either as phytosterol-enriched food or as supplements. The reduction in the level of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol achieved with phytosterols may reduce the risk of coronary disease by about 25%. For this reason the American Heart Association has recommended the consumption of phytosterols, as part of a balanced diet, for lowering blood cholesterol levels.*

*High levels of LDL cholesterol is a well known risk factor for atherosclerosis, which is the main cause of mortality in Western countries [1]. Statins are the drugs of choice for people who are at high risk of developing cardiovascular diseases, and who have LDL cholesterol levels higher than recommended [2]. Following recent studies, low LDL cholesterol target levels have been set for high-risk patients. Such target levels mandate the use of high doses of potent statins in many cases [2]. Some of these high-risk patients fail to reach LDL cholesterol target levels even with intensive statin therapy. Moreover, 10–20% of statin-treated patients develop side effects (mainly myopathy), which limit the ability to use intensive statin therapy [3]. Potential therapies in such cases include ezetimibe, bile acid sequestrants and niacin [2]. Another treatment option which gathered renewed interest in recent years is the use of phytosterols. Phytosterols are plant-derived sterols that inhibit the intestinal absorption of cholesterol. This review covers current knowledge on cholesterol absorption and the available data concerning phytosterols efficacy and safety.*

## **Keywords**

*Phytosterols, sterols, stanols, cholesterol*

Высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛНП) — известный фактор риска (ФР) атеросклероза, главной причины смертности в странах Запада [1]. Статины — препараты выбора для людей с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и с повышенным уровнем ЛНП [2]. Согласно недавним исследованиям, для пациентов из группы высокого риска были установлены более низкие целевые значения ЛНП. Такие концентрации во многих случаях делают обязательным применение высоких доз мощных статинов [2]. Однако у некоторых пациентов с высоким риском не удастся достигнуть целевых уровней ЛНП даже при использовании интенсивной терапии статинами [3]. У 10–20% пациентов, принимающих статины, развиваются побочные эффекты (ПЭ) (в большинстве случаев миопатии), ограничивающие возможность использования интенсивных схем лечения. В таких случаях возможно применение эзетимиба, секвестрантов желчных кислот и ниацина. Другим вариантом лечения, вызвавшим к себе большой интерес в последние годы, является использование фитостеролов. Фитостеролы — растительные стеролы, замедляющие всасывание холестерина (ХС) в кишечнике. В данном обзоре представле-

на информация об абсорбции ХС, эффективности и безопасности фитостеролов.

## **Механизм кишечной абсорбции ХС**

В организме человека содержится ~140 г ХС и может производиться ежедневно необходимое количество, равное 1200 мг [4]. Стандартная западная диета включает в себя 300–500 мг ХС в сут. С желчными кислотами в кишечник выделяется еще 800–1300 мг/сут. Около половины ХС, ежедневно поступающего в кишечник этими двумя путями, абсорбируется и транспортируется в печень [5].

Абсорбция ХС начинается с формирования в просвете кишечника смешанных мицелл, содержащих ХС, соли желчных кислот, жирные кислоты (ЖК), фосфолипиды (ФЛ) и моноацилглицеролы [4]. Мицеллы обеспечивают перенос молекул жиров через гидрофильный слой и достижение ими щеточной каймы, где они абсорбируются энтероцитами. Молекулы ХС, не вошедшие в состав мицелл, абсорбироваться не будут.

Вторая фаза абсорбции ХС включает в себя избирательное проникновение молекул ХС в энтероциты при помощи переносчика стеролов. Этот переносчик был недавно определен как «бе-

лок, похожий на белок Наймана-Пика типа С1» (NPC1L1) [6,7]. Он содержит стерол-чувствительный домен и экспрессируется в основном клетками проксимального отдела тощей кишки, в котором происходит основное всасывание ХС [7]. Этот белок является главной мишенью для эзетемиба, препарата, замедляющего кишечное всасывание ХС. Другие стеролы, такие как фитостеролы, также всасываются энтероцитами при помощи NPC1L1.

Абсорбированный в кишечнике ХС проникает в цитоплазматический ретикулум и этерифицируется ферментом ацил-КоА холестеринацилтрансферазой (АСАТ) [8]. Полученные молекулы эфира с ХС формируют хиломикроны и доставляются по лимфатическим протокам в печень. В отличие от ХС, фитостеролы не используются организмом и выделяются обратно в просвет кишечника. Этот процесс осуществляется гетеродимером из двух аденозинтрифосфат (АТФ) — связывающих кассетных транспортеров — ABCG5 и ABCG8 [9]. По этой причине плазменная концентрация фитостеролов на несколько порядков ниже, чем концентрация ХС [10].

### **Фитостеролы и их использование в качестве ингибиторов абсорбции ХС**

Фитостеролы — специфичные для определенных растений фитохимические соединения, являющиеся необходимым компонентом клеточных мембран. Фитостеролы и их насыщенные формы (насыщение двойной связи происходит в положении углерода-5), носящие название фитостанолы, имеют структурное сходство с ХС, несмотря на различие в составе боковой цепи, отходящей от стерольного кольца. Они не синтезируются у животных или растений и, таким образом, всегда поступают в организм в составе пищи. Существует два типа фитостеролов: стеролы с двойной связью в стерольном кольце и станолы без двойной связи.

Растительные продукты питания, богатые липидами, такие как орехи, бобовые и злаки, содержат довольно большое количество фитостеролов. Известно > 40 фитостеролов. Среди них кампестерол, стигмастерол и  $\beta$ -ситостерол, составляющие > 95% фитостеролов, потребляемых с пищей. Стандартная западная диета включает 400–800 мг/сут. фитостеролов, и лишь малая часть из них абсорбируется [11]. Из-за низкой биодоступности неэтерифицированных фитостеролов, они должны поступать в организм в виде эфиров с ЖК [12].

Способность фитостеролов снижать уровень ХС плазмы известна с 1953 г [13]. Механизм ингиби-

рования фитостеролами абсорбции ХС заключается в конкуренции за положение в смешанных мицеллах, необходимых для кишечного всасывания ХС. Фитостеролы более гидрофобны и имеют более высокую аффинность к мицеллам, чем ХС. Как результат, всасывание ХС как экзогенного из продуктов питания, так и эндогенного из желчных кислот, снижается на ~ 50%. Снижение всасывания ХС ведет к уменьшению его плазменной концентрации, несмотря на компенсаторное увеличение его синтеза в печени [14].

Дополнительное поступление фитостеролов в форме функциональных пищевых продуктов (маргарин, йогурт) или в таблетках снижает плазменную концентрацию ЛНП на 10–15%. Уровни липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ) при употреблении фитостеролов не изменяются. Требуемая доза фитостеролов для оказания максимального эффекта на уровень ЛНП — 2–3 г/сут., в то время как более высокие дозы не приводят к дальнейшему снижению ЛНП [11, 14]. Фитостеролы эффективны как при добавлении к стандартной западной диете, так и к диете с низким содержанием жиров [14]. Например, в исследовании с участием 194 пациентов с умеренной гиперхолестеринемией (ГХС) — ЛНП 130–190 мг/дл, добавление 1,6 г фитостеролов в сут. в виде обогащенного фитостеролами йогурта снизило уровень ЛНП на 9,5% больше по сравнению с обычным йогуртом [19].

Добавление фитостеролов пациентам, принимающим статины, обеспечивает дополнительное снижение уровня ЛНП на 7–11% [15–18], что также можно достичь удвоением дозы статинов [20]. Такое дополнительное снижение делает возможным достижение целевых уровней ЛНП для большего количества пациентов. В исследовании с участием 84 пациентов, как с ишемической болезнью сердца (ИБС), так и без нее, добавление 1,6 г фитостеролов в сут. в виде фитостерол-обогащенных йогуртов снижало уровень ЛНП на 10% в сравнении с добавлением обычных йогуртов, включая больных, принимавших статины. ~ 50% пациентов, принимавших фитостеролы, достигли целевых уровней ЛНП (<130 мг/дл для пациентов без ИБС и < 100 мг/дл для больных ИБС) в сравнении с 20% пациентов, которым был добавлен обычный йогурт [21].

Влияние фитостеролов на снижение ХС было одинаковым во многих подгруппах пациентов высокого риска ССЗ и смертности, таких как пациенты с СД [22] и женщины в постменопаузе [27].



Было обнаружено, что перечень ХС-снижающих продуктов питания, содержащих обогащенный фитостеролами маргарин, обеспечивающий поступление 1,0 г растительных стеролов на 1000 ккал, существенно снижает уровень аполипопротеина-В (апоВ) и отношение апоВ/апо А-I, используемые для определения риска атеросклероза [23].

Недавно полученные данные свидетельствуют, что ингибирование всасывания ХС может быть не единственным механизмом влияния фитостеролов на его уровень и атерогенез [24], т.к. фитостеролы не должны присутствовать в просвете кишечника одновременно с ХС для замедления его абсорбции.

Печеночные рецепторы X (LXR)  $\alpha$  и  $\beta$  экспрессируются в организме в большом количестве и выступают в роли главного регулятора гомеостаза ХС, в основном, путем предотвращения его излишнего накопления в тканях. Эти рецепторы экспрессированы в кишечнике, что указывает на роль данных факторов транскрипции в кишечном метаболизме ХС. Индукция LXR путем связывания лиганда увеличивает транскрипцию нескольких генов семейства ABC, таких как ABCA1 и ABCG5/ABCG8. Фитостеролы выступают в роли лигандов LXR, обеспечивая возможность изменения метаболизма ХС в энтероцитах в результате повышения этими соединениями активности агониста LXR. Транскрипционная активация ABCA1 — возможный механизм, объясняющий замедление кишечного всасывания ХС фитостеролами. Была обнаружена способность ситостанолов значительно усиливать экспрессию ABCA1 в моделях человеческих клеток кишечника. Активация LXR также может снижать кишечное всасывание ХС независимо от ABCA1, возможно, путем экспрессии ABCG5 и ABCG8. Таким образом, активация этих эффлюксных переносчиков также может объяснять фитостерол-зависимое снижение кишечной абсорбции ХС. Однако в других исследованиях транскрипционные изменения кишечных ABCA1, ABCG5 и ABCG8 не коррелировали со снижением кишечного всасывания ХС у мышей и хомячков, получавших фитостеролы. Поэтому вопрос о значимости такого механизма остается открытым.

В других исследованиях предполагают воздействие фитостеролов на этерификацию ХС и формирование липопротеинов АСАТ или интернализацию ХС NPC1L1, однако убедительные данные в пользу этих механизмов отсутствуют.

Потребление фитостеролов может уменьшать окислительный стресс (ОС), что определяет другое полезное влияние на патогенез атеросклероза. У пациентов, потреблявших обогащенный фито-

стеролами йогурт, наблюдалось более выраженное снижение уровней высокоатерогенных окисленных ЛНП по сравнению с контрольной группой [19]. Также было обнаружено, что фитостеролы снижают плазменный уровень 8-изопростана, показателя ОС [25].

Фитостеролы обладают противовоспалительным эффектом. В одном из исследований фитостерол-обогащенного йогурта наблюдалось снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), маркера воспаления и ФР атеросклероза на 42% [26].

В животных моделях фитостеролы оказывают антиатерогенный эффект. У моделей трансгенных мышей, лишенных рецепторов к ЛНП, фитостеролы замедляли формирование и даже вызывали регрессию атеросклеротических бляшек (АБ) [27]. Такой эффект присутствовал у мышей, получавших аторвастатин.

Влияние фитостеролов на частоту сердечно-сосудистых событий (ССС) у людей не исследовалось. Однако другие методы снижения всасывания ХС были ассоциированы с уменьшением числа ССС. В исследовании POSCH (Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias) снижение абсорбции ХС путем частичного кишечного шунтирования было связано со снижением количества ССС у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [28]. В исследовании LRC-CPPT (The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial) снижение всасывания ХС при приеме холестирамина было связано со снижением риска ССС у пациентов с ИБС [29].

Возникли вопросы о безопасности пищевых продуктов, содержащих фитостеролы в отношении ситостеролемии, редкого генетического заболевания, характеризующегося высокими плазменными концентрациями ситостерола и ассоциированного с повышенным риском ССС. Однако плазменные концентрации фитостеролов при ситостеролемии в несколько раз выше, чем при добавлении их к пище [30].

Всасывание  $\beta$ -каротина также немного снижается под действием фитостеролов. Абсорбция других жирорастворимых витаминов, таких как  $\alpha$ -каротин, ликопин, витамин Е, D и уровень витамин К-зависимых факторов свертывания не подвержены влиянию фитостеролов [31].

## Заключение

Высокий уровень ХС плазмы — значимый ФР ССЗ. Снижение уровня ЛНП статинами уменьшает заболеваемость и смертность. Добавление фитостеролов может помочь снизить уровень ЛНП у больных,

которым не удалось достигнуть целевых значений, несмотря на самую высокую переносимую дозу статинов, и у больных с низким риском ССЗ. В руководстве АНА/АСС по вторичной профилактике среди пациентов с атеросклерозом коронарных и других сосудов рекомендуется потребление до 2 г фитостеролов в сут. в составе пищи для здорового сердца с целью снижения ЛНП на 6–15% [32].

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125: e2-220.
2. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217: 3-46.
3. Brucker E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005; 19: 403-14.
4. Turley SD, Dietschy JM. Sterol absorption by the small intestine. *Curr Opin Lipidol*. 2003; 14: 233-40.
5. Bosner MS, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res*. 1999; 40: 302-8.
6. Altmann SW, Davis HR, Zhu L, et al. Nieman-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*. 2004; 303: 1201-4.
7. Davis HR, Zhu L, Hoos LM, et al. Nieman-Pick C1 like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterols and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem*. 2004; 279: 33586-92.
8. Lammert F, Wang DQ. New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *Gastroenterology*. 2005; 129: 718-34.
9. Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, et al. Disruption of ABCG5 and ABCG8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 16 237-42.
10. von Bergmann K, Sudhop T, Lütjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (Suppl): 10D-14.
11. Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome AA, et al. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med*. 2002; 113: 71S-88.
12. Grundy SM. Stanol esters as a component of maximal dietary therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (Suppl): 47D-50.
13. Pollak OJ. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation*. 1953; 7: 702-6.
14. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ*. 2000; 320: 861-4.
15. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, et al. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 46-52.
16. Neil HA, Meijer GW, Roe LS. Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis*. 2001; 156: 327-9.
17. Simons LA. Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 737-40.
18. O'Neill FH, Brynes A, Mandeno R, et al. Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol esters on lipid metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004; 14: 133-42.
19. Hansel B, Nicolle C, Lalanne F, et al. Effect of low-fat, fermented milk enriched with plant sterols on serum lipid profile and oxidative stress in moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 790-6.
20. Thompson GR. Additive effects of plant sterol and stanol esters to statin therapy. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (suppl): 37D-9.
21. Plana N, Nicolle C, Ferre R, et al. Plant sterol-enriched fermented milk enhances the attainment of LDL cholesterol goal in hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr*. 2008; 47: 32-9.
22. Lau VVY, Journoud M, Jones PJH. Plant sterols are efficacious in lowering plasma LDL and non-HDL cholesterol in hypercholesterolemic type 2 diabetic and nondiabetic persons. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 1351-8.
23. Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 380-7.
24. Calpe-Berdiel L, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. *Atherosclerosis*. 2009; 203: 18-31.
25. Mannarino E, Pirro M, Cortese C, et al. Effects of a phytosterol-enriched dairy product on lipids, sterols and 8-isoprostane in hypercholesterolemic patients: a multicenter Italian study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19: 84-90.
26. Cater NB, Garcia-Garcia AB, Lena Vega G, Grundy SM. Responsiveness of plasma lipids and lipoproteins to plant stanol esters. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (suppl): 23D-8.
27. Plat J, Beugels I, Gijbels MJ, et al. Plant sterol or stanol esters retard lesion formation in LDL receptor-deficient mice independent of changes in serum plant sterols. *J Lipid Res*. 2006; 47: 2762-71.
28. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, et al. Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up

- report from the POSCH. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1253-61.
29. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results, I: reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 1984; 251: 351-64.
30. Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (suppl): 15D-22.
31. Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78 (8): 965-78.
32. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2006; 113: 2363-72.

# Побочные эффекты ингибиторов ароматазы и их лечение у больных раком молочной железы

**Bilal Cuglan, Ozlem Soran\***

## Авторы:

**Bilal Cuglan**, Медицинский центр им. Тургут Озал при Университете им. Инону, Отделение кардиологии, г. Малатья, Турция; Научно-исследовательский институт сердечно-сосудистой системы при Питтсбургском университете, г. Питтсбург, шт. Пенсильвания, США

**Ozlem Soran**, Научно-исследовательский институт сердечно-сосудистой системы при Питтсбургском университете, г. Питтсбург, шт. Пенсильвания, США

## Резюме

Целью этого системного обзора является обобщение информации о побочных сердечно-сосудистых эффектах (ПССЭ) ингибиторов ароматазы (ИА) у больных раком молочной железы (РМЖ) в периоде менопаузы а также разработка схемы лечения таких пациентов. ИА — препараты первой линии адъювантной гормонотерапии у женщин в постменопаузальном периоде с эстроген-положительным РМЖ. Хотя ИА более эффективны и менее токсичны по сравнению с тамоксифеном, необходимо учитывать их неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС) вследствие блокирования синтеза эстрогенов в организме и возможное ухудшение липидного профиля. В течение апреля 2011 г. был проведен системный поиск в электронной базе данных PubMed для получения релевантной информации. В системный обзор были включены исследования, опубликованные на английском языке и посвященные сердечно-сосудистым осложнениям в качестве первичных и вторичных исходов при приеме ИА. Найдено множество исследований, посвященных проспективному анализу эффектов ИА на ССС. При сравнении ИА с тамоксифеном оказалось, что краткосрочные прогнозы при приеме ИА хуже, однако при длительном периоде наблюдения существенной разницы не обнаружено. В нескольких исследованиях были выявлены показатели функции сердца, на которые влияет адъювантная гормонотерапия. Также было установлено, что при назначении ИА необходимо регулярно контролировать липидный профиль, назначать антигипертензивные препараты и следить за весом пациента с целью снижения сердечно-сосудистого риска (ССР), что особенно актуально в отношении женщин > 65 лет, на долю которых приходится >50% всех больных РМЖ. Следует отметить, что не были найдены сообщения об исследованиях, напрямую сравнивающих различные препараты из группы ИА. Решение о назначении специфического ИА должно зависеть от его токсичности и эффективности. Благодаря снижению тяжести и частоты развития ПССЭ можно добиться повышения качества жизни пациентов, принимающих ИА и не прерывать общепризнанную и эффективную гормонотерапию.

\* Автор, ответственный за переписку. Тел. +412 337 5613, электронная почта: soranzo@upmc.edu

### Критерии обзора

Сбор информации о сердечно-сосудистых эффектах (ПССЭ) ингибиторов ароматазы (ИА) осуществляли путем поиска основных исследований, сравнивающих ИА с тамоксифеном, и обзора литературы в электронной базе данных PubMed с использованием следующих терминов: ИА, ПССЭ, рак молочной железы (РМЖ), лечение ПССЭ. Полученные результаты анализировали вместе с информацией, представленной в релевантных работах, к примеру, посвященных сравнению ИА с плацебо.

### Информация для практикующих врачей

ИА – один из наиболее эффективных методов адъювантной терапии РМЖ. Тем не менее, при планировании лечения необходимо учитывать ПССЭ этой группы препаратов. Недавно опубликованные данные, касающиеся влияния ИА на сердечно-сосудистую систему (ССС), свидетельствуют в пользу того, что ИА можно использовать в качестве терапии первой или второй линии в зависимости от толерантности пациентов. Пациенты с онкологической патологией имеют разнообразные патологические состояния; профилактика нежелательных побочных эффектов (ПЭ) в данной группе больных может осуществляться за счет подбора наиболее подходящей терапевтической схемы и регулярного контроля состояния больных.

### Ключевые слова:

ингибиторы ароматазы, рак молочной железы, побочные сердечно-сосудистые эффекты

## The adverse cardiovascular effects of aromatase inhibitors and its management in patients with breast cancer

Cuglan B., Soran O.

### Authors:

**Cuglan B**, MD, Inonu University, Turgut Ozal Medical Center, Cardiology Department, Malatya, Turkey; Heart and Vascular Institute, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

**Soran O**, MD, MPH, FACC, FESC, Heart and Vascular Institute, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

### Summary

*The purpose of this systematic review is to summarize adverse cardiovascular effects of aromatase inhibitors (AIs) in postmenopausal patients diagnosed with breast cancer (BC) and outline a management plan for these patients. Aromatase inhibitors are indicated as a first-line adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with estrogen-positive BC. Although AIs have better efficacy and toxicity profiles compared to tamoxifen, adverse cardiac events are important considerations due to estrogen deprivation and the probability of worse lipid profile outcomes. A systematic PubMed literature search through April 2011 was conducted. Studies comparing adverse cardiovascular events from AIs with tamoxifen as primary or secondary outcomes and published as a full text manuscript in English were included. Many trials that prospectively analyzed the effects of AIs on the cardiovascular system were found. When compared with tamoxifen, AIs had worse outcomes in short-term follow-up, but had similar outcomes in long-term follow-up. Several trials suggested that regular assessment of serum lipids, cardiac parameters which might be effected by adjuvant therapy, and management of hypertension and weight control are important to minimize cardiovascular risks, especially in women aged >65 years, who constitute >50% of the BC population. In conclusion, we found no direct comparison between the AIs in adjuvant therapy, but the decision to use one specific AI should depend on its toxicity and efficacy profile. Reducing the severity and frequency of adverse cardiac events may improve quality of life for patients taking AIs and yield continuation of this well-documented and beneficial therapy.*

### Review criteria

*Information on adverse cardiac events from AIs was collected via a search for primary trials comparing AIs with tamoxifen and review literature in PubMed using the terms «AIs», «adverse cardiovascular events», «breast cancer» and «cardiac management of adverse cardiac events». This data was then gathered with other relevant articles such as those comparing AIs and placebos.*

### Message for Clinic

*Als are one of the best options for adjuvant treatment in patients with BC; however concerns about their cardiac effects should be taken into account in management strategies. Recently, published data on cardiac events implied that Als can be selected as a first-line therapy or switched therapy based on the patient's tolerance. Cancer patients are vulnerable to many conditions; they can be protected from adverse events with better therapy regimens and regular assessment.*

### Keywords

*Aromatase inhibitors, breast cancer, adverse cardiovascular effects*

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний по распространенности среди населения и второе место по показателям смертности, уступая только раку легких. РМЖ — важная проблема здравоохранения в странах Запада, т.к. на долю РМЖ приходится треть всех выявленных злокачественных опухолей у женщин [1]. Начиная с 1997 г. по 2000 г., заболеваемость РМЖ увеличивалась на 0,2% в год. В то же время смертность от РМЖ снижалась на 2,3% в год. Гормонотерапия остается основным методом адъювантного лечения женщин в менопаузе с гормоночувствительным РМЖ. В настоящее время повысилась выживаемость женщин с РМЖ на ранних стадиях, что объясняется достижениями в химио- и гормонотерапии. Однако повышение выживаемости ассоциировано с такой проблемой, как риск развития отсроченных неблагоприятных побочных сердечно-сосудистых эффектов (ПССЭ) при терапии РМЖ.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных проблем здравоохранения многих экономически развитых стран. В США распространенность ССЗ в 2005 г составила 42,7 млн случаев, а смертность от них в 2004 г. составила 459 тыс. человек [2]. Более того, ССЗ являются значимой проблемой здравоохранения у пожилых женщин без РМЖ в постменопаузальном периоде [2, 3].

В течение длительного времени тамоксифен оставался основным препаратом в адъювантной гормонотерапии у женщин в постменопаузальном периоде с диагнозом РМЖ. На фоне использования этого препарата за 5-летний период удалось достичь снижения риска рецидива РМЖ на 40%, смертности на 26% [4]. У женщин с РМЖ положительным по рецепторам эстрогена — ЭР-позитивный РМЖ, и ЭР-неустановленным РМЖ за 5-летний период лечения тамоксифеном удалось

снизить ежегодные показатели риска развития рецидива на 41% и смертности на 34%, в результате абсолютное число летальных исходов от РМЖ за 15-летний период уменьшилось на 9,2% [5]. Результаты мета-анализов свидетельствуют о том, что тамоксифен обладает гиполипидемическим действием. Потенциальный кардиопротективный эффект препарата проявлялся снижением частоты летальных исходов от значимых сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда (ИМ) [5–8]. Тем не менее, в связи с частичной антиэстрогенной активностью прием тамоксифена был ассоциирован с наличием некоторых значимых и иногда жизнеугрожающих ПЭ. К ним относятся повышение риска развития рака эндометрия [5, 9] и тромбоэмболий (ТЭ) [10], при этом риск зависит от длительности приема препарата. Согласно данным *Cancer Research Network* (Объединенной онкологической сети) в 2000 г. ингибиторы ароматазы (ИА) третьего поколения пришли на смену тамоксифену, применяемому в качестве адъювантной гормонотерапии ранних форм РМЖ у женщин в постменопаузальном периоде [11].

ИА третьего поколения характеризуются высокой селективностью в отношении ароматазы и хорошо переносятся пациентами. В настоящее время в США применяются 3 препарата и 3 класса ИА третьего поколения. Все ИА третьего поколения снижают уровень ароматазы в организме на 98% [12]. Результаты обзора 25 исследований показали, что ИА значительно увеличивают выживаемость больных РМЖ с метастазами по сравнению с другими гормональными препаратами [13]. Эффективность ИА в профилактике рецидива РМЖ на 15–25% превосходит эффективность тамоксифена [14–16]. При приеме анастрозола и летрозолола 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) выше, чем при использовании тамоксифена. Показатели общей выживаемости (ОВ) одинаковы при назначении препаратов как одного, так и другого класса. На

основании результатов мета-анализа [17] были составлены рекомендации, согласно которым ИА должны быть включены в адъювантную терапию гормонозависимого РМЖ у женщин в постменопаузальном периоде [18, 19].

Благодаря появлению эффективных методов лечения увеличилась продолжительность жизни женщин больных РМЖ. У многих из них не развиваются рецидивы, но на первый план выходят токсические эффекты лечения. Таким образом, при лечении РМЖ возрастает риск развития как ССЗ, так и проявления ПССЭ [21]. ССЗ остаются одной из причин летального исхода у больных РМЖ. По статистическим данным в США 2,3 млн женщин с РМЖ относятся к группе риска развития смертельного исхода вследствие ССЗ [20].

Риск ССЗ увеличивается после менопаузы, при этом ССЗ служат ведущим заболеванием и основной причиной смерти женщин в постменопаузальном периоде. Блокирование синтеза эстрогенов является независимым фактором риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин в периоде постменопаузы [22]. Роль эстрогенов в развитии ССЗ продолжают изучать, однако уже сейчас очевидно, что эстрогены оказывают разнообразные влияния на сердечно-сосудистую систему (ССС); они определяют степень сохранности эндотелия, оказывают модулирующее влияние на воспалительный процесс и процесс тромбообразования [23], а также воздействуют на уровень липидов в крови. Ученые все еще пытаются понять, является ли увеличение частоты развития сердечно-сосудистых событий на фоне приема ИА по сравнению с их частотой при использовании тамоксифена следствием прямого кардиотоксического действия ИА или следствием отсутствия кардиопротективного эффекта тамоксифена.

Учитывая частоту распространения ССЗ, которые часто не диагностируются, и потенциальные ПЭ терапии РМЖ на ССС, крайне важно оценивать наличие/отсутствие факторов ССР у женщин в постменопаузальном периоде, адъювантно лечатся по поводу РМЖ. Недавно полученные результаты исследования BIG 1–98 (Breast International Group) показали, что частота развития сердечно-сосудистых событий при назначении летрозолола выше, чем при приеме тамоксифена, в особенности это утверждение актуально при лечении женщин в возрасте 65–74 лет [24]. Также было установлено, что у женщин с начальными стадиями РМЖ риск летального исхода от ССЗ выше, чем от рецидива заболевания [25].

Целью настоящего обзора является обобщение информации о ПССЭ ИА у больных РМЖ в постменопаузальном периоде и разработка схем лечения таких пациентов.

### **Роль эстрогена в развитии ССЗ**

Эстроген защищает организм от развития ССЗ, что было доказано при сравнении женщин в пременопаузальном периоде и мужчин аналогичного возраста. Однако с возрастом по мере развития менопаузы уровни эстрогена в женском организме снижаются, и эффективность протективного эффекта гормона уменьшается. Эффекты эстрогена на ССС реализуются посредством внутриклеточных механизмов при участии двух типов рецепторов эстрогена (ЭР- $\alpha$  и ЭР- $\beta$ ). Эстроген активирует эндотелиальные клетки-предшественники [26]; повышает высвобождение эндотелиального фактора роста (VEGF) мезенхимальными стволовыми клетками [27, 28]; улучшает функцию эндотелия и миокарда после ишемии. Недавно был открыт новый мембранный ЭР, сопряженный с G-белком (GPR30). Активация этого рецептора в сердце сопровождалась восстановлением перфузии миокарда, снижением степени выраженности ишемических повреждений и улучшением сердечной функции. При снижении концентрации эстрогена в крови усиливается метилирование промоторного участка ЭР, что отмечается при старении женщин и достижении ими периода менопаузы. Период менопаузы характеризуется значительным снижением числа ЭР, экспрессируемых артериальной стенкой [29, 30].

### **Клинические исследования ИА и тамоксифена**

В настоящее время существует два подхода к лечению гормонозависимого РМЖ – блокирование синтеза эстрогенов или блокирование их эффекта. В ходе нескольких проспективных исследований сравнивали эффект различных ИА: анастрозола, экземестана и летрозолола с эффектом тамоксифена. В этих исследованиях оценивался терапевтический эффект препаратов в отношении гормонозависимого РМЖ у женщин в постменопаузальном периоде. ИА третьего поколения характеризовались наибольшей эффективностью в отношении улучшения БРВ и, возможно, ОВ [16, 31–33].

### **Нестероидные ингибиторы ароматазы**

**Анастрозол.** Анастрозол – нестероидный ИА, обратимо связывается с протетической частью

ароматазы. В ходе исследования АТАС (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) сравнивали эффективность и безопасность ИА третьего поколения анастрозола (1 мг) с эффективностью и безопасностью тамоксифена (20 мг). Оба препарата назначались *per os* каждый день в течение 5 лет в качестве адъювантной гормонотерапии первой линии у женщин в постменопаузальном периоде больных гормонозависимым РМЖ на ранних стадиях. В исследовании приняли участие 9366 женщин с РМЖ, при этом в 84% случаев РМЖ оказался гормонопозитивным. В этом исследовании не удалось установить статистически значимые различия в частоте развития сердечно-сосудистых событий при лечении анастрозолом и тамоксифеном. Под сердечно-сосудистым событием в исследовании подразумевалась исключительно ИБС. Частота развития ИБС у больных, принимавших анастрозол, составила 4,1%, а у пациенток, использующих тамоксифен, – 3,4% ( $p = 0,1$ ) [15]. Исследование АТАС впервые показало, что ИА в качестве адъювантного лечения более эффективны и характеризуются меньшим количеством значимых ПЭ, чем тамоксифен.

Недавно были опубликованы результаты, полученные в ходе 120-месячного периода наблюдения в исследовании АТАС [34]. Наиболее выраженное относительное снижение частоты рецидивирования, развития контралатерального РМЖ и увеличение БРВ были отмечены при применении анастрозола в первые 2 года лечения и сохранялись в течение всего последующего периода наблюдения. Абсолютное снижение числа рецидивов среди пациенток с гормонопозитивным РМЖ, где был назначен анастрозол, составило 2,7% в течение первых 5 лет и 4,3% в течение 10 лет при сравнении результатов с больными, принимавшими тамоксифен [34]. Прием тамоксифена сопровождался увеличением БРВ в первые 5 лет после лечения, но не в последующие годы [5]. Аналогичный эффект у анастрозола оказался более выраженным, чем у тамоксифена, и оставался статистически значимым в течение 10-летнего периода наблюдения.

В целом, риск развития значимых ПЭ во время лечения оказался ниже при использовании анастрозола, чем при приеме тамоксифена – отношение шансов (ОШ) 0,84, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,60–1,19 ( $p = 0,3$ ), однако и после завершения лечения тенденция не поменялась – ОШ 0,84, 95% ДИ 0,60–1,19 ( $p = 0,3$ ) [34]. Следует отметить, что риск возникновения переломов, который был повышен при приеме анастрозола, снижался после завершения лечения. Такой результат свидетель-

ствует о необходимости профилактики с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и назначения бисфосфонатов при необходимости [15,35,36]. Ввиду того, что под сердечно-сосудистыми событиями в исследовании подразумевалась исключительно ИБС, за 68 мес. наблюдения не удалось получить достоверную информацию по поводу безопасности применения анастрозола в отношении всех ССЗ. На 68 мес. наблюдения было установлено, что частота развития ИБС была лишь незначительно выше в группе анастрозола, чем в группе тамоксифена – 4,1% vs 3,4% ( $p = 0,10$ ) (табл. 1). Риск возникновения стенокардии был чуть выше при лечении анастрозолом, чем при использовании тамоксифена, однако различие не было статистически достоверным – 2% vs 1,5% ( $p = 0,07$ ). Частота развития инфаркта миокарда (ИМ) оказалась одинаковой (1%) в обеих группах, как во время лечения, так и после его завершения. Частота развития сосудистых осложнений и тромбозов была значительно ниже при приеме анастрозола, чем тамоксифена – 2,8% vs 4,5% ( $p = 0,0004$ ) [15], при этом частота возникновения ТЭ на 100-м месяце и на 68-ом месяце оказалась одинаковой [20]. Цереброваскулярные осложнения были реже во время лечения анастрозолом, чем во время приема тамоксифена – ОШ 0,59 [0,32–1,05] ( $p = 0,056$ ), однако после отмены препаратов разница становилась статистически незначимой – ОШ 1,10 [0,57–2,13] ( $p = 0,75$ ) [36]. Более того, при приеме и анастрозола, и тамоксифена одинаковой оказалась смертность от ССЗ – 49 vs 46 случаев к 68 мес. наблюдения, 2% vs 2% к 100 мес. наблюдения, 2,9% vs 3% к 120 мес. наблюдения. Можно допустить, что распространенность летальных исходов вследствие ССЗ ниже при назначении анастрозола. Это было доказано в ряде исследований, касающихся ИА [17, 37].

Сегодня известны результаты исследований, в ходе которых тамоксифен меняли на анастрозол. По данным исследований ARNO-95 (Arimidex-Nolvadex) / ABCSG-8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group), в которых пациенты после 2–3 лет приема тамоксифена были переведены на анастрозол, частота развития ИМ была одинаково низкой при приеме как анастрозола, так и тамоксифена (табл. 1). В итальянском исследовании ITA (Italian Tamoxifen/Arimidex trial) сравнивали группы пациентов, которые после 2–3 лет приема тамоксифена продолжили получать данное лечение, и группы пациентов, которые были переведены на анастрозол. В целом частота развития серьезных ПЭ оказалась одинаковой в этих группах – 40 vs



## Анастрозол: обратимые нестероидные ингибиторы ароматазы третьего поколения

	Исследование АТАС (Аримидекс, Тамоксифен, отдельно или в сочетании)									Исследование ИТА (Итальянское исследование, посвященное тамоксифену и анастрозолу)			Исследование ABCSG8/ARNO 95 (Австрийское исследование злокачественных опухолей молочной железы и колоректальной зоны/ Аримидекс-Нолвадекс 95)		
	Тамоксифен в течение 5 лет vs с анастрозола в течение 5 лет (Лечение в группе, получавшей тамоксифен + анастрозол, было прервано на 47 мес.)									Тамоксифен в течение 5 лет vs тамоксифена в течение 2-3 лет после применения анастрозола			Тамоксифен в течение 5 лет vs Тамоксифена в течение 2-3 лет после анастрозола		
Дизайн	Адювантная терапия первой линии									Комбинированная адъювантная терапия			Комбинированная адъювантная терапия		
Медиана наблюдения	68 месяцев			100 мес.			120 мес. (в целом)			64 мес.			28 мес.		
	Ана	Там	Показатель P	Ана	Там	Показатель p	Ана	Там	Показатель p	Ана	Там	Показатель p	Ана	Там	Показатель p
Число пациентов	3125	3116								223	225		1618	1606	
Медиана возраста	64,1 года (+5,7 лет)			72 года			+13 месяцев			63 года			62 года		
Безрецидивная выживаемость	ОР: 0,83(0,73-0,94)		p=0,005	ОР: 0,85(0,76-0,94)		p=0,003	ОР: 0,86(0,78-0,95)		P=0,003	**ОР:0,42(A>T)		p=0,001	ОР: 0,42(A>T)		p=0,001
Время до развития отдаленных метастазов	ОР: 0,84(0,70-1,00)		p=0,06	ОР: 0,84(0,72-0,97)		p=0,022	ОР: 0,85(0,73-0,98)		P=0,02						
Время до рецидивирования	ОР: 0,74(0,64-0,87)		p=0,0002	ОР: 0,76(0,67-0,87)		p=0,0001	ОР: 0,79(0,70-0,89)		P=0,0002	Нет данных			Нет данных		
Общая выживаемость	ОР: 0,97(0,85-1,12)		p=0,7	ОР: 0,97(0,86-1,11)		p=0,7	ОР: 0,95(0,84-1,06)		P=0,4	ОР: 0,56 (0,28-1,15)		p=0,1	ОР: 0,7(A>T)		p=0,038
Ишемические сердечно-сосудистые события	127 (4,1%)	104(3,4%)	p=0,10	Нет данных			Нет данных			Нет данных					
Инфаркт миокарда	37(1,0%)	34(1,0%)	p=0,5	60(1,9%)	61(1,9%)		Нет данных			Нет данных			3(<1%)	2(<1%)	p=1
Стенокардия	71(2,0%)	51(1,5%)	p=0,07	Нет данных			Нет данных			Нет данных					
Цереброваскулярные события	62(2,0%)	88(3,0%)	p=0,03	64	91	p=0,03	Нет данных			Нет данных			2(<1%)	9(<1%)	p=0,064
Тромбоэмболии	87(2,8%)	140(4,5%)	p=0,0004	Нет данных			Нет данных			Нет данных			3(<1%)	12(<1%)	p=0,034
Все кардиальные осложнения	Нет данных	Нет данных		Нет данных			Нет данных			Все сердечно-сосудистые заболевания А: 7,6%, Т: 6,2%			p=0,6	Нет данных	
Летальные исходы от сердечно-сосудистых причин	49(2%)	46(1%)		67(2%)	66(2%)		91(2,9%)	95(3,0%)							
Летальные исходы от цереброваскулярных причин	14(<1%)	22(1%)	p=нд	25(0,8)	29(0,9)		33(1,1)	36(1,2%)							

Примечание: АТАС: результаты из исследования АТАС были получены в группе пациенток с положительным гормональным рецепторным статусом; ОР – отношение рисков; \*\*наблюдение в течение 36 мес.; нд – недостоверно; Ана – анастрозол; Там – тамоксифен.

37 ( $p = 0,7$ ); между группами не было обнаружено существенных различий в частоте возникновения сердечно-сосудистых событий — 14 vs 16 ( $p = 0,4$ ) — предварительные данные; 14 vs 17 ( $p=0,6$ ) — новые данные.

**Летрозол.** Еще одним нестероидным ИА является летрозол, который конкурентно связывается с протетической частью ароматазы и обладает большим периодом полужизни по сравнению с анастрозолом (96 ч). Исследование BIG 1–98 является единственным исследованием, в ходе которого сравнивали две группы пациентов, получавших ИА в течение 5 лет. В первой группе больные начинали лечение с тамоксифена, а затем переводились на летрозол, а во второй группе ситуация была противоположной. Цель исследования BIG 1–98 — определить потенциальные ПЭ летрозола и оценить влияние этого препарата на ССР. ПЭ включали в себя любые нежелательные ПЭ на ССС: ИБС, сердечную недостаточность (СН), артериальную гипертензию (АГ), периферический атеросклероз, ТЭ и другие явления со стороны ССС. ПЭ оценивали в соответствии с Общими критериями токсичности, разработанными *Национальным онкологическим институтом* (версия 2) [38]. Все данные собирались отдельно для ПЭ любой степени (ст.) выраженности и, в особенности, для ПЭ 3–5 ст. выраженности. За период наблюдения, медиана которого составила 30,1 мес., было установлено, что при применении как летрозола, так и тамоксифена частота развития сердечно-сосудистых событий была одинаково низкой [38], однако при использовании только летрозола частота развития атеросклероза периферических сосудов и других сердечно-сосудистых событий любой ст. тяжести была значительно выше. При учете ПЭ только 3–5 ст. тяжести оказалось, что тамоксифен чаще приводил к развитию ТЭ, а летрозол — к возникновению сердечных патологий, в особенности СН — 2,4% vs 1,4% ( $p = 0,001$ ). Однако в целом частота возникновения нежелательных ПЭ была относительно низкой в обеих группах [38].

Частота развития ИБС была выше при применении летрозола, нежели чем при назначении тамоксифена, однако различие не было статистически значимым — 1,1% vs 0,7% ( $p = 0,06$ ) [38]. Наблюдение в течение 51 мес. показало, что, хотя использование летрозола характеризовалось более высокой частотой развития патологий со стороны сердца при учете различных ст. тяжести осложнений, различия в частоте сердечных патологий в целом, ИБС и СН не были статистически значимыми — 5,5% vs 5,0%, 2,2% vs 1,7% и 1% vs 0,6%, соответственно (табл. 2).

Частота ПЭ была низкой в обеих группах пациентов, в группе летрозола был отмечен прирост сердечных патологий 3–5 степени тяжести — точный критерий Фишера ( $p<0,001$ ) [39]. При анализе результатов через 71 мес. наблюдения после рандомизации оказалось, что частота развития любых нежелательных кардиальных явлений любой ст. тяжести при использовании летрозола в составе любых схем лечения не превышала таковую при монотерапии тамоксифеном — 6,1%, 7,0% и 5,7%, соответственно ( $p = 0,45$ ) [37]. Частота возникновения ТЭ была существенно ниже при назначении летрозола по различным схемам: как при назначении летрозола с последующим переходом на тамоксифен, так и при применении тамоксифена с последующим переходом на летрозол, чем при приеме тамоксифена в виде монотерапии — 1,5% vs 3,5% ( $p<0,001$ ), 1,7% vs 3,9% ( $p<0,001$ ) за период наблюдения — 25,8 мес. [14] (табл. 2). Более того, снижение частоты ТЭ осложнений (ТЭО) оставалось существенным даже при анализе монотерапевтических режимов за периоды — 2% vs 3,8% ( $p<0,001$ ) на 51 мес., 2,6% vs 4,3% ( $p<0,001$ ) на 74 мес. [39, 40]. Таким образом, при медиане наблюдения в 71 месяц частота развития ТЭ при монотерапии летрозолом была существенно ниже, чем при использовании любой из схем, включающих тамоксифен ( $p<0,001$ ) [37].

Частота развития цереброваскулярных осложнений (ЦВО)/ транзиторных ишемических атак (ТИА) при лечении летрозолом до или после перевода пациентов на тамоксифен аналогична таковой при приеме тамоксифена в виде монотерапии (табл. 2) [38]. Частота развития ЦВО/ТИА оставалась сходной в группах через 51 и 74 мес. наблюдения — 1,8%, 1,6%. Одинаковая частота возникновения ЦВО/ТИА оказалась в группах, где была назначена одна из схем лечения с включением тамоксифена, и в группе монотерапии летрозолом [37].

Ученые провели исследование MA.17 (летрозол в сравнении с плацебо после 5-летнего лечения тамоксифеном) с целью сравнения влияния летрозола и плацебо на липидный спектр у женщин в постменопаузальном периоде, которые до этого в течение 5 лет получали адъювантную терапию тамоксифеном по поводу РМЖ на начальных стадиях [41]. Через 2,5 года наблюдения частота развития ССЗ среди больных, получавших летрозол, оказалась аналогичной частоте развития ССЗ среди пациенток, которым было назначено плацебо [41]. ИМ был диагностирован у < 1% больных в каждой группе.

## Летрозол: нестероидный ингибитор ароматазы третьего поколения обратимого действия

	Исследование BIG 1-98											Исследование MA.17			
	Адьювантная гормонотерапия по поводу начальных стадий РМЖ с помощью летрозола и тамоксифена (сравнительное исследование с включением 4 групп пациентов: 5 лет монотерапии тамоксифеном или летрозолом, или одним из указанных препаратов в течение 2 лет с последующей заменой на другой указанный препарат и терапию в течение 3 лет)											Летрозол в сравнение с плацебо после 5-летнего лечения тамоксифеном			
Дизайн	Адьювантная терапия первой линии											Расширенная адьювантная терапия			
Медиана наблюдения	25,8 мес.			30,1 мес.			51 мес.**			74 мес.**			30 мес.		
	Лет	Там	Показатель р	Лет	Там	Показатель р	Лет	Там	Показатель р	Лет	Там	Показатель р	Лет	Там	Показатель р
Число пациентов	4003	4007		3975	3988		2448	2447		2448	2447		2583	2587	
Медиана возраста	61 год			61 год			61 год			61 год			62 года		
Безрецидивная выживаемость	ОР: 0,81(0,70-0,93)			Нет данных			ОР: 0,88(0,71-0,95)			ОР: 0,83(0,74-0,94)			ОР: 0,58(0,45-0,76)		
Время до рецидива	ОР: 0,72(0,61-0,86)			Нет данных			231(0,65)   291(0,92)			Нет данных			Нет данных		
Время до возникновения отдаленных метастазов	ОР: 0,73(0,60-0,88)			Нет данных			ОР: 0,81(0,67-0,98)			ОР: 0,80(0,67-0,94)			ОР: 0,60(0,43-0,84)		
Общая выживаемость	ОР: 0,86(0,70-1,06)			Нет данных			ОР: 0,91(0,75-1,11)			ОР: 0,82(0,70-0,95)			ОР: 0,82(0,57-1,19)		
Кардиальные события	162(4,1)	153(3,8)	р=0,61	191(4,8)	188(4,7)	р=0,87	134(5,5)	122(5,0)	р=0,48	169(6,9)	152(6,2)	р=0,36	Нет данных		
Уровень 3-5	85(2,1)	44(1,1)	р<0,001	96(2,4)	57(1,4)	р=0,001	74(3,0)	45(1,8)	р<0,001	93(3,8)	51(2,1)		Нет данных		
Ишемическая болезнь сердца	57(1,4)	46(1,2)	р=0,28	68(1,7)	60(1,5)	р=0,48	54(2,2)	41(1,7)	р=0,21	69(2,8)	49(2,0)	р=0,08	Нет данных		
Инфаркт миокарда	Нет данных			Нет данных			Нет данных			Нет данных			9(0,3)	11(0,4)	нд
Стенокардия	Нет данных			Нет данных			Нет данных			Нет данных			31(1,2)	23(0,9)	нд
Сердечная недостаточность	31(0,8)	14(0,4)	р=0,01	40(1,0)	29(0,7)	р=0,19	24(1,0)	14(0,6)	р=0,14	30(1,2)	25(1,0)	р=0,59			
Другие сердечно-сосудистые события	19(0,5)	8(0,2)	р=0,04	26(0,7)	11(0,3)	р=0,01	19(0,8)	6(0,2)	р=0,014	24(1,0)	13(0,5)	р=0,10	100(3,9)	95(3,7)	нд
ЦВО/ТИА	39(1,0)	41(1,0)	р=0,91	47(1,2)	49(1,2)	р=0,92	34(1,4)	35(1,4)	р=0,90	45(1,8)	38(1,6)	р=0,51	17(0,7)	15(0,6)	нд
Тромбоэмболии	61(1,5)	140(3,5)	р<0,001	68(1,7)	154(3,9)	р<0,001	50(2,0)	94(3,8)	р<0,001	63(2,6)	104(4,3)	р<0,001	11(0,4)	6(0,2)	нд
Летальные исходы от кардиальных патологий	13(0,3)	6(0,2)		Нет данных			12(0,5)	7(0,3)		Нет данных			5*	5*	
Летальные исходы от цереброваскулярных патологий	7(0,2)	1(0,03)		Нет данных			8(0,3)	3(0,1)		Нет данных			2*	1*	

Примечание: нд – недостоверно; ОР – отношение рисков; \*Пациенты с отсутствием поражения лимфатических узлов; \*\*Результаты получены в группах, получающих монотерапевтическое лечение.

## Стероидные ингибиторы ароматазы

**Экземестан.** Экземестан является ИА третьего поколения, который применяется *per os* и необратимо связывается с субстрат-связывающим доменом ароматазы. Экземестан показан в качестве адъювантного лечения гормонопозитивного РМЖ на ранних стадиях у женщин в постменопаузальном периоде после 2–3 лет применения тамоксифена. При назначении экземестана в качестве адъювантного препарата первой линии у пациентов, которым ранее не назначались ИА, отмечалось увеличение частоты реакции на лечение с 31% до 46% и повышение БРВ с 5,8 мес. до 9,9 мес., по сравнению с аналогичными показателями у больных, получающих тамоксифен [42]. К настоящему моменту выполнены три исследования по оценке эффектов экземестана, назначаемого в качестве адъювантного лечения РМЖ на ранних стадиях у женщин в постменопаузальном периоде: IES (Intergroup Exemestane Study), TEAM (Tamoxifen, Exemestane, Adjuvant, Multicenter) и NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-33 [43].

В исследовании IES рандомизации подлежали 4724 женщины в постменопаузальном периоде с односторонним инвазивными эстроген-позитивным (или неопределенным рецепторным статусом) РМЖ, при этом после 2–3 лет терапии тамоксифеном у женщин отсутствовали рецидивы. Женщины были переведены на экземестан ( $n = 2352$ ) или продолжили получать тамоксифен ( $n = 2372$ ). Медиана наблюдения составила 55,7 мес., при этом оказалось, что к окончанию лечения экземестан был на 3,3% эффективнее тамоксифена. После исключения пациентов с ЭР-негативным РМЖ отношение рисков оказалось равным 0,75 (0,65–0,87;  $p = 0,0001$ ), а абсолютное преимущество над тамоксифеном увеличилось до 3,5%. Между группами пациентов отмечалось достоверное различие в ОВ — отношение рисков = 0,83 (0,69–1,00) [16]. В 2009 г. на Онкологическом симпозиуме в г. Сан-Антонио были представлены обновленные данные [44], согласно которым повышение ОВ при использовании экземестана по сравнению с приемом тамоксифена было статистически значимым — отношение рисков = 0,86 (0,75–0,99,  $p = 0,04$ ) и выражалось в приросте абсолютной 8-летней выживаемости на 2,4%.

В исследовании IES сравнивали токсические эффекты экземестана и тамоксифена у пациентов с РМЖ на ранних стадиях, которые до этого в течение 2–3 лет получали адъювантное лечение в виде тамоксифена. К кардиальным осложнениям относились ишемические и другие. Результаты исследо-

вания показали, что суммарная частота развития ишемических осложнений при использовании экземестана составила 9,9%, а при применении тамоксифена — 8,6%. Частота ИМ при назначении экземестана — 1,3%, при использовании тамоксифена — 0,8%, а частота возникновения стенокардии — 7,1% и 6,5%, соответственно. Частота осложнений была выше при назначении экземестана, однако различие не было статистически значимым [45]. Через 55,7 мес. наблюдения частота развития ССО существенно не отличалась между пациентами как во время лечения — 16,5% и 15% соответственно, так и после этого [16]. Частота развития ишемических ССО в двух группах также оказалась сопоставимой: 8% при приеме экземестана и 6,9% при применении тамоксифена. Исследователи не обнаружили статистически значимых различий в частоте развития ИМ — 1,3% vs 0,8%, соответственно ( $p = 0,08$ ). Однако у пациентов, получавших экземестан и перенесших ИМ, чаще возникала АГ — 71,1% vs 31,6%, соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при назначении в качестве адъювантного лечения экземестана необходимо контролировать артериальное давление (АД) [16]. Частота развития ТЭ была равна 1,2% при назначении экземестана и 2,3% при применении тамоксифена ( $p = 0,004$ ), аналогичные показатели были зафиксированы после полного завершения исследования ( $p = 0,01$ ) (табл. 3). Частота развития ЦВО существенно не различалась между группами — 2,5% vs 2,4% ( $p = 0,89$ ). Число летальных исходов вследствие ССО лечения было крайне низким в обеих группах.

Исследование 3 фазы TEAM проводили с целью оценки эффективности и безопасности 5-летней адъювантной терапии РМЖ на ранних стадиях у женщин в постменопаузальном периоде экземестаном или тамоксифеном. Вначале, за исследуемый период времени результаты свидетельствовали о более целесообразном применении экземестана, однако недавно был проведен новый анализ с обновлением результатов, согласно которому отсутствовали статистически значимые различия в БРВ при использовании экземестана или тамоксифена — 85,7% vs 85,4%. Не было выявлено существенных различий в БРВ и ОВ в группе больных, принимавших экземестан, и в группе пациенток, которые сначала получали тамоксифен, а затем были переведены на экземестан [46]. Частота возникновения АГ была выше при использовании экземестана, чем при последовательном назначении препаратов, однако различие оказалось статисти-

**Экземестан:необратимый стероидный ингибитор ароматазы третьего поколения**

	Исследование IES (Межгрупповое исследование экземестана)			Исследование TEAM (Многоцентровое исследование адъювантного использования тамоксифена и экземестана)		
	Тамоксифен vs экземестана после 2-3 лет использования тамоксифена (суммарная продолжительность лечения – 5 лет)			Экземестан vs экземестана после 2-3 лет использования тамоксифена (суммарная продолжительность лечения – 5 лет)		
Дизайн	Комбинированная адъювантная терапия			Адъювантная терапия первой линии		
Медиана наблюдения	55,7 мес.			5,1 года		
	Там—Экз	Там	Показатель p	Там—Экз	Там	Показатель p
Число пациентов	2352	2372		4868	4898	
Медиана возраста	<60:32,4%, 60-69: 42,7%	<60:32,0%, 60-69: 42,8%		64 года		
Безрецидивная выживаемость	ОР: 0,75(0,64-0,88)		p=0,0003	ОР: 0,97(0,88-1,08)		p=0,60
Время до развития отдаленных метастазов	ОР: 0,83(0,70-0,98)		p=0,03	ОР: 0,93(0,81-1,07)		p=0,30
Общая выживаемость	ОР: 0,83(0,69-0,99)		p=0,04	ОР: 1,00(0,89-1,14)		p<0,99
Все кардиальные события	483(20,8)	441(18,9)	p=0,09	Нет данных		
Кардиальные события	Нет данных	Нет данных		Нет данных		
Ишемическая болезнь сердца	229(9,9)	200(8,6)	p=0,12	Нет данных		
Инфаркт миокарда или ишемия	31(1,3)	19(0,8)	p=0,08	64(1%)	82(2%)	
Стенокардия	7,1%	6,5%	p=0,44	Нет данных		
Сердечная недостаточность	1,8%	1,8%	p=0,94	26(<1%)	50(1%)	
Другие сердечно-сосудистые события	261(11,3)	262(11,2)	p=0,96	73(2%)	77(2%)	p=0,843
Цереброваскулярные события/ТИА	2,5%	2,4%	p=0,89	60(1%)	87(2%)	p=0,035
Тромбоэмболия	45(1,9)	572(3,1)	p=0,01	99(2%)	47(<1%)	p=0,0001
Венозные тромбозы						
Летальный исход от кардиальных причин	14	13		28(<1%)	43(<1%)	p=0,11
Летальный исход от церебральных поражений	17	11		14(<1%)	19(<1%)	
Летальный исход от васкулярных причин				3(<1%)	4(<1%)	

Примечание: IES: группа пациентов с положительным гормональным рецепторным статусом, TEAM: 3 фаза исследования, группа пациентов с положительным гормональным рецепторным статусом. ОР – относительный риск; Там – Тамоксифен; Экз – Экземестан.

чески незначимым – 4% vs 3% (p = 0,38). Частота развития аритмии составила 4% и 3%, соответственно (p = 0,038), частота ишемии или ИМ – 2% и 1%, соответственно (p=0,171), а частота возникновения СН – 1% и <1%, соответственно (p = 0,009). Несмотря на то, что общая частота развития ССО была выше при применении экземестана, чем при последовательном назначении тамоксифена и экземестана, различия не были статистически значимыми. Польза от назначения ИА по сравнению с тамоксифеном в отношении снижения частоты тромбозов была очевидна, в особенности, если ранее женщины лечились тамоксифеном. Тромбозы при переводе пациентов с тамоксифена на экземестан наблюдались в 2% случаев, а при монотерапии только экземестаном < 1% случаев (p = 0,0001).

Частота сердечно-сосудистых летальных исходов была выше при использовании экземестана, чем тамоксифена, но различие не было статистически достоверным (<1%). При разработке схем лечения пациентов экземестаном и экземестаном в сочетании с тамоксифеном необходимо учитывать различия в их безопасности и частоте развития ПЭ.

Ввиду распространенности сопутствующих возрастных заболеваний у пациентов с впервые диагностированным РМЖ, в особенности ССЗ, необходимо учитывать влияние возраста больных на состояние ССС. АГ в анамнезе является важным прогностическим фактором развития ИБС, ЦВО/ТИА и ТЭ. Гиперхолестеринемия (ГХС) ассоциирована с патологией сердца и сосудов, в частности с ИБС.

## Обсуждение

К современным методам лечения РМЖ, наиболее распространенного опухолевого заболевания среди женщин, относят адъювантную гормональную терапию, которая показана при гормонопозитивном РМЖ [47, 48]. ИА в качестве адъювантной гормонотерапии гормонозависимого РМЖ на ранних или поздних стадиях у женщин в постменопаузальном периоде оказались более эффективными и безопасными, чем тамоксифен [13, 49–54]. Назначение ИА после или вместо тамоксифена, по всей видимости, позволяет снизить частоту развития значимых осложнений, таких как ТЭ и инсульты (МИ); риск этих осложнений повышен при приеме тамоксифена. Молекулярные отличия между ИА третьего поколения обуславливают не только ст. их селективности действия в отношении ароматазы, но также различия в частоте развития нежелательных ПЭ на ССС за счет различий во взаимодействии с рецепторами ССС или изменений липидного спектра. Тем не менее, крупные, клинические исследования показали, что безопасность ИА в отношении ССС существенно не различается между препаратами [21, 55]. Анастрозол характеризуется наиболее выраженной специфичностью действия в отношении ароматазы и в меньшей степени взаимодействует с другими ферментами, поэтому он является одним из стандартов адъювантного лечения гормонозависимого РМЖ на ранних стадиях [56]. Недавно опубликованные результаты исследования АТАС, продолжительностью 10 лет, доказали эффективность и хорошую переносимость анастрозола в качестве препарата первой линии при адъювантном лечении гормоночувствительного РМЖ. Ассоциированные с лечением значимые осложнения встречались реже при назначении анастрозола, чем при применении тамоксифена ( $p < 0,0001$ ). Однако после окончания лечения частота развития значимых осложнений оказалась сопоставимой в обеих группах ( $p = 0,3$ ) [34]. Общая частота летальных исходов, не связанных с рецидивом заболевания, была выше при использовании анастрозола — 10,8% vs 9,8% ( $p = \text{нд}$ ), риск развития летальных исходов вследствие ССЗ при приеме анастрозола оказался ниже, чем при тамоксифене — 2,9% vs 3,0%. Предполагают, что частота летальных исходов вследствие ССЗ после лечения анастрозолом была ниже, чем после терапии тамоксифеном (табл. 1). Хотя медиана возраста составила 72 года, и имел место кардиопротективный эффект тамоксифена, снижение частоты летальных исходов при назначении анастрозола можно рассматривать как

существенное. Что касается системных рецидивов заболевания, то предполагают, что снижение частоты их развития при анастрозоле с учетом сердечно-сосудистой смертности должно быть существенно ниже, чем при приеме тамоксифена. После периода наблюдения, длившегося 100 мес., было установлено, что у пациентов, принимавших анастрозол, во время лечения число ЦВО было ниже, чем у больных из группы тамоксифена ( $p = 0,056$ ), однако после отмены лечения существенных различий выявлено не было ( $p = 0,075$ ) [36]. В ходе периода наблюдения, длившегося в исследовании BIG 1–98 в течение 74 мес., было установлено, что частота развития кардиальных и ТЭО была пропорционально стабильной в течение всего периода наблюдения. Частота развития ИБС была выше при приеме летрозолола, чем тамоксифена, несмотря на сходный риск возникновения всех кардиальных осложнений в группах (табл. 2). В ходе периода наблюдения, продолжительностью 74 мес., было установлено, что при лечении летрозолом отмечался прирост патологий сердца 3–5 ст. тяжести, однако в целом частота их в обеих группах больных оставалась низкой — 3,8% vs 2,1%, соответственно. В исследовании BIG 1–98 частота развития СН в течение 71 мес. наблюдения оказалась сходной при приеме летрозолола и тамоксифена в виде монотерапии — 1,2% vs 1,0%, однако на момент наблюдения, равный 25,8 мес., различие в частоте возникновения СН было статистически значимым — 0,8% vs 0,4% ( $p = 0,01$ ). Предполагают, что после отмены летрозолола частота развития СН уменьшалась.

В исследовании IES на 55,7 мес. наблюдения частота развития ИМ была очень низкой в обеих группах пациентов, несмотря на то, что больные относились к группе риска возникновения ПССЭ ввиду своего возраста [16]. Пациенты, у которых развился ИМ при приеме экземестана, в основном имели АГ в анамнезе. В группе экземестана на долю таких больных пришлось 71%, а в группе тамоксифена — 31,6%. Необходимо отметить значимость мониторинга АД при приеме препаратов [16]. Вне зависимости от наличия или отсутствия других факторов ССР, пожилой возраст и неконтролируемое АД могут стать причиной развития указанных выше событий со стороны сердца. Исследование TEAM, в котором медиана наблюдения составила 5,1 года, показало отсутствие существенных различий в БРВ ( $p = 0,60$ ) и ОВ ( $p > 0,99$ ) между группой больных, принимавших экземестан, и группой больных, получавших тамоксифен [4]. Результаты, касающиеся БРВ, были

аналогичны таковым в исследовании BIG 1–98, где при сравнении сочетания тамоксифена с летрозолом и летрозола с тамоксифеном с монотерапией летрозолом за 71 мес. наблюдения не было выявлено статистически значимого повышения эффективности лечения при использовании комбинированных схем [37]. Частота развития летальных исходов, ассоциированных с патологией сердца, существенно не различалась между группами, хотя она была незначительно выше при назначении экзаместана в виде монотерапии, чем при переводе пациентов с одного препарата на другой ( $p = 0,11$ ). Риск развития СН был значительно выше при экзаместане в виде монотерапии ( $p = 0,009$ ). Ранее аналогичные результаты исследований при монотерапии ИА не публиковались в специальной литературе. В данный момент ждут новых результатов, т.к. все еще ведется наблюдение за оставшейся группой пациентов (~ 20% от общего числа), которые еще получают лечение. По всей видимости, приверженность была субоптимальной, в особенности среди пациентов, которые проводили смену препаратов — 47% пациентов из группы, где один препарат затем был заменен другим, и 19% пациентов, принимавших экзаместан, отказались от продолжения лечения, не завершив 5-летний курс лечения, что было связано с причинами, не связанными с показателями БРВ.

Гиполипидемический эффект тамоксифена может прояснить причину повышенного уровня липидов у пациентов в крови при лечении ИА vs тамоксифена [57]. За исключением исследований АТАС и BIG 1–98, где было установлено, что при использовании ИА ГХС отмечается у значительно большего числа пациентов, чем при применении тамоксифена, не доказано, оказывают ли ИА длительное отрицательное влияние на липидный спектр [14,15]. Считали, что стероидный ИА экзаместан может оказывать положительное влияние на метаболизм липидов [58], исследования продемонстрировали, что все ИА третьего поколения обладают аналогичным влиянием на липидный спектр [59]. Частота ССО в исследовании MA.17 была одинаковой как при назначении летрозола, так и плацебо, назначенных пациентам после 5 лет приема тамоксифена. Во всех исследованиях, сравнивающих безопасность ИА с тамоксифеном, было установлено, что при приеме ИА суммарный риск развития ТЭО был ниже, чем при использовании тамоксифена [5]. Следует отметить, что женщины в постменопаузальном периоде, получающие гормонотерапию по поводу РМЖ, имеют достаточ-

но долгую продолжительность жизни, в связи с чем у них сохраняется риск развития указанных выше ПЭ и осложнений. Так как пациенты, лечившиеся ИА, относятся к группе риска развития ССО, они в отличие от пациентов аналогичного возраста, не использующих гормонотерапию, должны тщательнее обследоваться и наблюдаться врачом для снижения частоты развития ССО во время лечения.

## Лечение

Недавние достижения в терапии РМЖ привели к значительному увеличению выживаемости больных, однако на этом фоне возрос риск развития ССО. В настоящее время необходимо уметь диагностировать токсическое влияние противоопухолевой терапии на сердечную деятельность и проводить профилактику этих влияний не только за счет адекватного отбора пациентов к адъювантной терапии, но также за счет выбора оптимальной схемы лечения с учетом всех ФР, имеющихся у пациента, и с учетом вероятности развития рецидива заболевания. Необходима повышенная настороженность относительно возможности развития ПССЭ и организация образовательных программ для пациентов по поводу возможных ССО. Необходимо учитывать, что у женщин, больных РМЖ, ССР значительно выше, чем у женщин аналогичной возрастной группы без заболевания [60, 61]. Подбор адъювантной терапии проводится по сложной схеме, которая учитывает особенности больного, — возраст, сопутствующие заболевания, предпочтения пациента и особенности опухоли — стадия, размер, вовлечение лимфатических узлов, статус эстрогеновых рецепторов и рецепторов к человеческому эпидермальному фактору роста (HER-2) [62].

У женщин с диагнозом РМЖ уже повышен риск развития ССЗ, и практически все виды адъювантной терапии ассоциированы с негативным влиянием на ССС разной ст. выраженности. При назначении пациенту лечения, его подвергают рискам развития ССО, которые сочетаются с изменением образа жизни и возникновением явного или субклинического ССЗ. К сожалению, все химиотерапевтические препараты, используемые для лечения РМЖ, приводят к определенным острым или длительно текущим ССО. Основными осложнениями при назначении химиотерапевтических препаратов являются ИБС (ИМ, стенокардия), СН, АГ, атеросклероз периферических артерий и ТЭ. Механизм развития дисфункции сердца или ее повреждений на фоне химиотерапии еще предстоит выяснить.

Определение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) – часто используемый и эффективный способ мониторинга функции сердца и ее нарушений на фоне химиотерапии. ФВ ЛЖ является одним из наиболее значимых прогностических факторов; при значительном снижении показателя прогноз обычно существенно ухудшается. Тем не менее, существующие методы визуализации – ЭхоКГ, ангиография венечных артерий (КАГ) и т. д., не позволяют в полной мере выявлять ранние кардиальные повреждения [63]. Доказано, что использование чувствительных методов мониторинга – магнитно-резонансной томографии (МРТ), стрессовых тестов с добутамином или нагрузкой и др., и биохимических маркеров – тропонина I типа, мозгового натрийуретического пептида, позволяет с большей точностью диагностировать субклинические повреждения функций сердца и оценивать их ст. выраженности. Было установлено, что повышение уровня тропонина I типа является значимым прогностическим фактором развития дисфункции ЛЖ сердца после химиотерапии у онкологических больных [64].

Снижение физической активности (ФА) после постановки диагноза РМЖ может сопровождаться увеличением массы тела (МТ) и объема жировой ткани, ухудшая прогноз заболевания [65, 66]. Отмечено, что у женщин с ожирением (Ож) при установлении диагноза РМЖ снижение ФА было более существенным, чем у пациенток с нормальной или избыточной МТ (ИзМТ) ( $p < 0,05$ ), что, вероятно, сопровождалось дополнительным набором веса среди женщин с РМЖ, уже имеющих Ож [65, 66]. Более того, Ож повышает риск рецидива РМЖ у пациенток вне зависимости от возраста или наличия/отсутствия менопаузы [67, 68]. Результаты исследования [69] показали, что 84% из 535 пациенток, больных РМЖ, прибавили в весе (в среднем 1,6 кг) в течение первого года после постановки диагноза. В ходе исследования WHEL (*Women's Healthy Eating and Living*) было установлено, что 60% из 1116 женщин за период с одного года до постановки диагноза до 4 лет после диагностики РМЖ прибавили в весе в среднем на 2,7 кг [70]. Влияние увеличения МТ на возникновение и развитие РМЖ досконально не изучено. Одни исследования свидетельствуют о снижении БРВ на фоне увеличения МТ [71–73], другие исследования опровергают данные результаты [69, 74–77]. В одном из исследований, в котором медиана наблюдения за 646 пациентками составила 6,6 лет, было установлено,

что у женщин в менопаузе, набравших в весе > 5,9 кг по сравнению с женщинами, набравшими меньший вес, риск развития рецидива РМЖ в 1,5 раза выше, а риск летального исхода выше в 1,6 раза [72]. В настоящее время предстоит выяснить, влияет ли увеличение МТ после установления диагноза на особенности прогрессирования заболевания, однако достоверно известно, что увеличение МТ отрицательным образом сказывается на риске развития ССЗ, АГ и СД [78–80].

Ученые предложили несколько способов профилактики или снижения кардиальной токсичности. Одним из способов является назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые значительно снижают ст. выраженности дисфункции ЛЖ у пациентов с повышением тропонина I вскоре после химиотерапии [81]. Воздействие на ФР у больных РМЖ имеет огромное значение. Согласно рекомендациям оно заключается в фармакотерапии или изменении образа жизни. В качестве терапии первой линии при АГ рекомендуется использовать  $\beta$ -адреноблокаторы и/или ИАПФ с последующим добавлением других лекарственных средств (тиазидные диуретики и др.). В случае ГХС рекомендуется использовать статины с целью снижения липопротеинов низкой плотности до целевого уровня < 100 мг/дл. Использование статинов у онкологических больных ассоциировано со сниженным риском ТЭ [82]. Для успешной профилактики ССЗ также необходимо подобрать адекватное лечение СД. Женщинам с СД 2 типа целесообразно назначать бигуаниды или производные сульфонилмочевины в дозах, позволяющих добиться того, чтобы уровень гликозилированного гемоглобина составлял 7% [83]. Физические упражнения могут быть целесообразными, т.к. они повышают резервы ССС, воздействуют на индивидуальные ФР и снижают сердечно-сосудистую смертность [84, 85]. Результаты мета-анализа показывают, что физические упражнения значительно повышают способность женщин, больных РМЖ, переносить физическую нагрузку, а эпидемиологические данные свидетельствуют, что повышенная ФА после терапии сопровождалась снижением общей смертности, включая смертность от РМЖ [86].

Следует отметить, что данные, касающиеся ПЭ ИА на ССС, в особенности на уже имеющиеся ССЗ, ФВ ЛЖ и кардиальные ФР, следует интерпретировать с осторожностью. Все исследования, посвященные безопасности ИА, сравнивали препараты с тамоксифеном, однако механизмы развития ССО на фоне приема этих препаратов еще предстоит выяснить.



Непонятно, каким образом можно применить результаты, полученные в ходе исследований безопасности, к пациентам с изначально повышенным риском развития ССЗ без анализа ФР, присутствующих до назначения гормонотерапии. Вследствие слабой доказательной базы, касающейся сердечно-сосудистой токсичности препаратов, предназначенных для гормонотерапии РМЖ, и короткого периода наблюдения отсутствует единое мнение относительно особенностей лечений сердечно-сосудистой токсичности и ее последствий.

Необходимы дополнительные исследования по оценке риска развития ССО и летальных исходов, ассоциированных с ССЗ, на фоне изменения образа жизни или адъювантной терапии у женщин больных РМЖ.

## Заключение

Кардиотоксичность является одним из наиболее значимых осложнений гормонотерапии и/или химиопрофилактики злокачественных опухолей. ИА обладают рядом нежелательных ПЭ на ССС, в частности, приводят к развитию ИБС, СН и др. Тем не менее, механизм их токсического воздействия на сердце не изучен. Благодаря этим эффективным препаратам продолжительность жизни женщин, больных РМЖ, увеличилась, а частота рецидивов снизилась, однако осталась нерешенной такая проблема, как токсичность лечения. Пациенты из группы высокого риска более подвержены этим негативным влияниям гормонотерапии. Частоту развития ССЗ и смертность, ассоциированную с ними, можно снизить за счет стратификации пациентов из группы высокого риска, поэтому было предложено несколько стратегий профилактики и снижения кардиальной токсичности. Важными мерами, необходимыми для снижения ССР, в особенности применительно к женщинам > 65 лет, на долю которых приходится > 50% от всех больных РМЖ, являются оценка липидного спектра, лечение АГ и контроль МТ [87]. Снизить риски и предотвратить развитие ССО у пациентов, принимающих ИА, также можно за счет перевода пациентов на другие препараты и регулярного контроля состояния их здоровья. Даже если рассматривать результаты сравнения ПССЭ у ИА и тамоксифена, следует отметить, что для окончательных выводов необходимы дополнительные исследования с более длительным периодом наблюдения. Необходимо учитывать, что ИА могут оказывать и другие отрицательные действия, которые еще не удалось определить.

Снижение тяжести и частоты развития отрицательных ПССЭ у пациентов, принимающих ИА, может улучшить качество их жизни и позволить им продолжить получать общепризнанное и эффективное лечение.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics. 2002. *CA Cancer J Clin.* 2002; 52: 23-47.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2008; 117:e25-146.
3. British Heart Foundation. *European Cardiovascular Disease Statistics.* London (UK): British Heart Foundation; 2005.
4. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 377: 321-31.
5. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 365: 1687-717.
6. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med.* 2003; 18: 937-47.
7. McDonald CC, Alexander FE, Whyte BW, et al. Cardiac and vascular morbidity in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer in a randomised trial. *The Scottish Cancer Trials Breast Group. BMJ.* 1995; 311: 977-80.
8. Herrington DM, Klein KP. Cardiovascular trials of estrogen replacement therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 949: 153-62.
9. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1832-3.
10. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88: 1529-42.
11. Aiello EJ, Buist DS, Wagner EH, et al. Diffusion of AIs for breast cancer therapy between 1996 and 2003 in the Cancer Research Network. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107: 397-403.
12. Janicke F. Are all AIs the same? A review of the current evidence. *Breast.* 2004; 13 Suppl 1: S10-8.
13. Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH, Bliss JM. AIs for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4): CD003370.
14. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2747-57.
15. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005; 365: 60-2.

16. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 559-70.
17. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of AIs versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 509-18.
18. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of AIs as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 619-29.
19. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol*. 2007; 18: 1133-44.
20. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, et al. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *JACC*. 2007; 50: 1435-41.
21. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 14-24.
22. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Comparative assessment of lipid effects of endocrine therapy for breast cancer: implications for cardiovascular disease prevention in postmenopausal women. *Breast*. 2006; 15: 301-12.
23. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 1991; 325: 1196-204.
24. Crivellari D, Sun Z, Coates AS, et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1–98 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1972-9.
25. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4952-60.
26. Erwin GS, Crisostomo PR, Wang Y, et al. Estradiol-treated mesenchymal stem cells improve myocardial recovery after ischemia. *J Surg Res*. 2009; 152: 319-24.
27. Bolego C, Rossoni G, Fadini GP, et al. Selective estrogen receptor- $\alpha$  agonist provides widespread heart and vascular protection with enhanced endothelial progenitor cell mobilization in the absence of uterotrophic action. *FASEB J*. 2010; 24: 2262-72.
28. Baruscotti I, Barchiesi F, Jackson EK, et al. Estradiol stimulates capillary formation by human endothelial progenitor cells: role of estrogen receptor- $\alpha$ , heme oxygenase 1, and tyrosine kinase. *Hypertension*. 2010; 56: 397-404.
29. Post WS, Goldschmidt-Clermont PJ, Wilhide CC, et al. Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 1999; 43 (4): 985-91.
30. Kim J, Kim JY, Song KS, et al. Epigenetic changes in estrogen receptor beta gene in atherosclerotic cardiovascular tissues and in-vitro vascular senescence. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1772 (1): 72-80.
31. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, et al. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of AI-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist*. 2008; 13: 503-14.
32. Boccardo F, Rubagotti A, Aldrighetti D, et al. Switching to an AI provides mortality benefit in early breast carcinoma: pooled analysis of 2 consecutive trials. *Cancer*. 2007; 109: 1060-7.
33. Brown SA, Guise TA. Cancer treatment-related bone disease. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2009; 19 (1): 47-60.
34. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 1135-41.
35. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer*. 2003; 98: 1802-10.
36. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 45-53.
37. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361: 766-76.
38. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1–98 trial. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 5715-22.
39. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 486-92.
40. Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan MM, et al. Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1–98 study. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 1117-24.
41. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 1262-71.
42. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4883-90.

43. Robinson A. A review of the use of exemestane in early breast cancer. *Ther Clin Risk Manag.* 2009; 5: 91-8.
44. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, et al. Disease related outcome with long term follow-up: an updated analysis of the Intergroup Exemestane Study (IES) [abstract]. *Cancer Res.* 2009; 69 [24 Suppl]. Abstract 12.
45. Coombes RC PR, Jassem J. First mature analysis of the Intergroup Exemestane Study. *J Clin Oncol.* 2006; 24.
46. Rea D HA, Seynaeve C. Five years of exemestane as initial therapy compared to 5 years of tamoxifen followed by exemestane: the TEAM trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Cancer Res.* 2009; 69.
47. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74-108.
48. Ingle JN. Adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with early breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 1031s-6.
49. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with AIs and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 1285-91.
50. Mouridsen HT, Robert NJ. The role of AIs as adjuvant therapy for early breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1678-89.
51. Morandi P, Rouzier R, Altundag K, et al. The role of AIs in the adjuvant treatment of breast carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center evidence-based approach. *Cancer.* 2004; 101: 1482-9.
52. Henderson IC, Piccart-Gebhart MJ. The evolving role of AIs in adjuvant breast cancer therapy. *Clin Breast Cancer.* 2005; 6: 206-15.
53. Goss PE. Emerging role of AIs in the adjuvant setting. *Am J Clin Oncol.* 2003; 26: S27-33.
54. Buzdar A, Chlebowski R, Cuzick J, et al. Defining the role of AIs in the adjuvant endocrine treatment of early breast cancer. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22: 1575-85.
55. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol.* 2006; 17 Suppl 7: vii10-4.
56. Buzdar A. Anastrozole as adjuvant therapy for early-stage breast cancer: implications of the ATAC trial. *Clin Breast Cancer.* 2003; 4 Suppl 1: S42-8.
57. Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH, et al. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). *Ann Oncol.* 2005; 16: 707-15.
58. Gandhi S, Verma S. AIs and cardiac toxicity: getting to the heart of the matter. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 106: 1-9.
59. McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G, et al. Effects of third generation AIs on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *Eur J Cancer.* 2007; 43: 2523-31.
60. Jones LW, Haykowsky M, Peddle CJ, et al. Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16: 1026-31.
61. Jones LW, Haykowsky M, Pituskin EN, et al. Cardiovascular reserve and risk profile of postmenopausal women after chemoendocrine therapy for hormone receptor-positive operable breast cancer. *Oncologist.* 2007; 12: 1156-64.
62. Carlson RW, Hudis CA, Pritchard KI. Adjuvant endocrine therapy in hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer: evolution of NCCN, ASCO, and St Gallen recommendations. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006; 4: 971-9.
63. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2003; 108: 54-9.
64. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004; 109: 2749-54.
65. Demark-Wahnefried W, Rimer BK, Winer EP. Weight gain in women diagnosed with breast cancer. *J Am Diet Assoc.* 1997; 97 (5): 519-26, 29; quiz 527-8.
66. Goodwin P, Esplen MJ, Butler K, et al. Multidisciplinary weight management in locoregional breast cancer: results of a phase II study. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 48: 53-64.
67. Holmberg L, Lund E, Bergstrom R, et al. Oral contraceptives and prognosis in breast cancer: effects of duration, latency, recency, age at first use and relation to parity and body mass index in young women with breast cancer. *Eur J Cancer.* 1994; 30A: 351-4.
68. Lethaby AE, Mason BH, Harvey VJ, Holdaway IM. Survival of women with node negative breast cancer in the Auckland region. *N Z Med J.* 1996; 109: 330-3.
69. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 120-9.
70. Rock CL, Flatt SW, Newman V, et al. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. Women's Healthy Eating and Living Study Group. *J Am Diet Assoc.* 1999; 99: 1212-21.
71. Chlebowski RT, Weiner JM, Reynolds R, et al. Long-term survival following relapse after 5-FU but not CMF adjuvant breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 1986; 7: 23-30.
72. Camoriano JK, Loprinzi CL, Ingle JN, et al. Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 1990; 8: 1327-34.
73. Bonomi P, Bunting N, Fishman D, et al. Weight gain during adjuvant chemotherapy or hormone-chemotherapy for stage

- II breast cancer evaluated in relation to disease free survival (DFS) [Abstract]. *Breast Cancer Res Treat.* 1984; 4: 339. Abstract.
74. Levine EG, Raczynski JM, Carpenter JT. Weight gain with breast cancer adjuvant treatment. *Cancer.* 1991; 67: 1954-9.
75. Heasman KZ, Sutherland HJ, Campbell JA, et al. Weight gain during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1985; 5: 195-200.
76. Goodwin PJ, Panzarella T, Boyd NF. Weight gain in women with localized breast cancer—a descriptive study. *Breast Cancer Res Treat.* 1988; 11: 59-66.
77. Costa LJ, Varella PC, del Giglio A. Weight changes during chemotherapy for breast cancer. *Sao Paulo Med J.* 2002; 120: 113-7.
78. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 1995; 273 (6): 461-5.
79. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1097-105.
80. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature.* 2000; 404: 635-43.
81. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006; 114: 2474-81.
82. Khemasuwan D, Divietro ML, Tangdhanakanond K, et al. Statins decrease the occurrence of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Med.* 2010; 123: 60-5.
83. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *JACC.* 2007; 49: 1230-50.
84. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation.* 2003; 108: 1554-9.
85. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Eng J Med.* 2002; 347: 716-25.
86. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA.* 2005; 293: 2479-86.
87. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004; 110: 227-39.



# Оценка распространенности факторов риска в случайной городской выборке мужчин и женщин

М.Н. Мамедов\*, А.А. Евдокимова, З.Н. Токарева, С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов

## Авторы:

**Мамедов Мехман Ниязи оглы**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории прогнозирования и оценки сердечно-сосудистого риска ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, Москва, Россия;

**Евдокимова Альбина Александровна**, главный терапевт Минздрава Чувашской Республики, соискательница ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, Москва, Россия;

**Токарева Зоя Никодимовна**, главный специалист по профилактике Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;

**Деев Александр Дмитриевич**, к.ф. — м.н., руководитель лаборатории биостатистики ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, Москва, Россия;

**Шальнова Светлана Анатольевна**, профессор, руководитель отдела эпидемиологии ХНИЗ ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, Москва, Россия;

**Оганов Рафаэль Гегамович**, главный научный сотрудник, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Изучить распространенность расширенного спектра факторов риска (ФР), а также определить суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) в случайной выборке популяции взрослого населения г. Чебоксары.

**Материал и методы.** Для исследования была сформирована случайная выборка ( $n = 1800$ ) из 749 мужчин и 1051 женщины в возрасте 30–69 лет. Полностью обследование завершили 1570 (87,2%) человек. Все респонденты опрошены по стандартному вопроснику; у всех определяли антропометрические показатели, артериальное давление, уровни липидов крови, концентрацию глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки.

**Результаты.** В случайной выборке лиц трудоспособного возраста традиционные ФР широко распространены. У 76,1% респондентов выявлены нарушения питания, 62% имеют гиперхолестеринемию, 52,6% ведут малоподвижный образ жизни, у 39,2% респондентов выявлена артериальная гипертензия (АГ) и у 25% респондентов диагностирован низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. Среди мужчин 43% курят и 27,4% употребляют алкоголь выше пороговых доз, вызывающих соматические расстройства. Среди метаболических факторов наиболее часто встречаются гипертриглицеридемия (27%) и абдоминальное ожирение (22,1%). У каждого четвертого респондента выявлен высокий уровень стресса. В случайной выборке взрослых лиц, каждый четвертый респондент имеет низкий или умеренный суммарный ССР по шкале SCORE,

\* Автор, ответственный за переписку. Тел. +7 926 228 33 09, факс +7 499 5536 903, электронная почта: mmamedov@mail.ru

тогда как высокий и очень высокий риск отмечен в 19% случаях. Между уровнем суммарного ССР и метаболическими ФР обнаружена статистически значимая связь, тогда как корреляция с тахикардией и хроническим стрессом отсутствовала.

**Заключение.** В городской популяции отмечена высокая частота распространенности традиционных и метаболических ФР, большинство из которых имеют линейную зависимость от возраста и гендерные различия.

### Ключевые слова:

эпидемиология, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

### Prevalence of cardiovascular risk factors in a random sample of Russian men and women

Mamedov M.N., Yevdokimova A.A., Tokareva Z.N., Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G.

#### Authors:

**Mehman N. Mamedov**, MD, PhD, Head of the Laboratory of Prognosis and Correction of Cardiovascular Risk, National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Albina A. Yevdokimova**, MD, Head Physician of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia

**Zoya N. Tokareva**, MD, Chief Specialist in the Prevention of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia

**Alexander D. Deev**, PhD, Head of the Laboratory of Biostatistics, National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Svetlana A. Shalnova**, MD, PhD, Head of the Department, National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Rafael G. Oganov**, MD, PhD, FACC, FESC, National Research Centre for Preventive Medicine

### Summary

*The aim of the study was to assess the prevalence of cardiovascular risk factors and total cardiovascular risk profiles in a random sample of the adult population of Cheboksary (Russia).*

*Random sample of 749 men and 1,051 women (n = 1,800), aged 30 to 69 years from of the city of Cheboksary (Volga Federal District, Russia). The study was completed by 1,570 people (87.2%). All respondents completed a standardized questionnaire and had a number of examinations, including anthropometric measurement and measurement of blood pressure (BP), blood lipids, fasting glucose and glucose after a two-hour glucose load.*

*A high prevalence of traditional risk factors was detected in this random sample of a working age population. Nutritional disturbances, with different degree of manifestation, were revealed in 76.1% of participants, hypercholesterolemia in 62%, sedentary lifestyle in 52.6%, hypertension in 39.2%, and low levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in 25%. Tobacco addiction and excess alcohol consumption, leading to physical disorders, was detected in 43% and 27.4% men, respectively. Most common metabolic factors were hypertriglyceridemia (27%) and 42 abdominal obesity (22.1%). One in four participants scored positively for a high level of psychological stress. Low or medium total cardiovascular risk was observed in one in 25% of participants, with high total risk detected in 19% of cases. Risk assessment was performed using the Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) scale. A significant correlation was identified between total cardiovascular risk and metabolic risk factors, and a lack of correlation was detected between tachycardia and chronic anxiety.*

*An urban population in Russia is characterized by a high prevalence of traditional risk factors and metabolic risk factors, most of which have a linear association with age but with differences between sexes.*

### Keywords

*Epidemiology, cardiovascular disease, risk factors*

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения (ССО): инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт (МИ), занимают первое место среди причин высокой смертности и ранней инвалидизации взрослого населения в современной России [1, 2]. По данным ВОЗ Российская Федерация (РФ) занимает первое место по сердечно-сосудистой смертности среди европейских стран, значительно опережая другие экономически развитые страны [3-6]. Одной из основных причин столь высокой распространенности ССЗ является несвоевременное выявление и коррекция факторов риска (ФР) [1, 4].

В разные годы в СССР и РФ были проведены эпидемиологические исследования по изучению распространенности ФР ССЗ, в результате которых было показано, что артериальная гипертензия (АГ), курение, злоупотребление алкоголем и стресс являются доминирующими ФР у взрослых [5-7]. С другой стороны за последние годы в развитии ССЗ заметно вырос интерес к метаболическим ФР, которые в сочетании с традиционными в 2-3 раза увеличивают вероятность развития осложнений ССЗ и их ССО [8]. Успех первичной профилактики ССЗ во многом зависит от успешного контроля ФР, и требует проведения масштабных популяционных исследований [9].

За последние годы в России эпидемиологические исследования по изучению распространенности ФР, их сочетания и вклада в суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) малочисленны, что затрудняет принятие обоснованных решений по стратегии профилактики и оценке ее эффективности [11].

Цель настоящего исследования — изучение распространенности широкого спектра ФР в случайной выборке популяции взрослого населения г. Чебоксары для оптимизации подходов к реализации профилактических программ, проводимых в регионе.

## Материал и методы

Работа выполнена в рамках плановой темы ФГБУ Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России и Минздрава Чувашии.

**Формирование выборки.** С помощью таблицы случайных чисел из 224 терапевтических участков 7 лечебно-профилактических учреждений города Чебоксары отобрали 30 терапевтических участков, вычислив  $k=224:30=7$  (каждый седьмой уча-

сток). Затем по спискам прикрепленного населения в возрасте 30-69 лет из каждого отобранного участка выбрали каждого тридцатого респондента (в среднем из 1800 человек прикрепленного населения каждый тридцатый;  $1800:30=60$ ; всего по 60 респондентов с участка). Таким образом, в исследование были включены 1800 человек (749 мужчин и 1051 женщин) в возрасте 30-69 лет. Отклик составил 88,7%.

**На первом этапе** по стандартной анкете, содержащей вопросы о семейном анамнезе, наследственности, статусе курения, потреблении алкоголя, уровне физической активности (ФА), характере питания, опросник Роуза, данные о психологическом и диабетическом статусах, опрос по течению артериальной гипертензии (АГ) и сопутствующим заболеваниям, принимаемым лекарствам, были опрошены 1718 человек. В дальнейшем 148 респондентов (8,7%) по различным причинам не приняли участие в инструментальных обследованиях: определение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), окружности талии (ОТ), электрокардиография (ЭКГ) в покое, и биохимические исследования: общий ХС (ОХС), триглицерида (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), уровень сахара натощак и через 2 ч. после нагрузки

К курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету/папиросу в сут. Статус курения определяли следующим образом: никогда не курившие, курившие в прошлом, курящие в настоящее время.

Статус потребления алкоголя оценивали по следующим критериям: не употребляли алкоголь в течение последнего года, для мужчин: мало и умеренно < 168 г этанола в нед., много > 168 г этанола в нед.; для женщин: мало и умеренно < 84 г этанола в неделю, много > 84 г этанола в нед.

ФА оценивалась как нормальная ФА: в положении сидя < 5 ч в день и ходьба пешком ежедневно не менее 30 мин и/или занятия физкультурой не менее 2 ч в нед., и низкая ФА (НФА): в положении сидя > 5 ч в день и ходьба пешком ежедневно < 30 мин и/или занятия физкультурой < 2 ч в нед. или ходьба пешком ежедневно < 30 мин и занятия физкультурой < 2 ч в нед.).

При оценке питания пользовались вопросником ВОЗ, включающем вопросы по частоте питания, приема пищевой соли, углеводов, животных жиров и белков. За нарушения приема пищевой соли принимаются досаливание приготовленной пищи и/или ежедневный прием соленных продуктов. Избыточным считали прием животных жиров

при ежедневном употреблении колбасных изделий и/или употребление сливочного масла > 4 чайных ложек в день и/или > трех яиц в нед. За нарушения потребления углеводов принимали ежедневное потребление мучных и кондитерских изделий. Нарушения питания определяли как легкой степени (ст.) — один из видов нарушения углеводного, жирового и минерального обменов; средней ст. — два вида нарушения питания; выраженной ст. — все три нарушения; здоровое питание — в случае отсутствия вышеуказанных нарушений.

Уровень стресса устанавливали, используя вопросник Reeder L, включающий 7 вопросов для оценки психоэмоциональной реакции, поведения на работе и в личной жизни. Уровень фактического хронического стресса в зависимости от суммы баллов оценивали как высокий (балл 1–2), средний (балл 2,01–3) и низкий (балл 3,01–4).

#### **Клинико-инструментальные исследования.**

Антропометрическое обследование: масса тела (МТ) фиксировалась с точностью до 0,1 кг. Индекс МТ (ИМТ — индекс Кетле) рассчитывали как отношение МТ в кг к квадрату роста в м по формуле:  $ИМТ = \text{кг}/\text{м}^2$ . Согласно рекомендациям ВОЗ ОТ измерялась между краем нижнего ребра и крестцовым отделом подвздошной кости с точностью до 0,1 см. Для оценки абдоминального ожирения (АО) использовали критерии АТР III (Adult Treatment Panel III) — ОТ  $\geq 102$  см для мужчин и  $\geq 88$  см для женщин и Международной федерации диабета (МФД) — ОТ  $\geq 94$  см для мужчин и  $\geq 80$  см для женщин.

АД измеряли с точностью до 2 мм рт. ст. двукратно с интервалом 5 мин в положении сидя, в покое. Для анализа использовали среднюю величину двух измерений. За АД принимали уровень АД > 140/90 мм рт. ст., и/или когда больной получает антигипертензивную терапию (АГТ); информированность: больной знает о наличии у него АД; лечение: больной получает лечение, но оно неэффективно, т.е. АД выше целевого; эффективность лечения: больной получает АГТ и АД достигает целевых значений.

У всех респондентов регистрировали ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях. ЭКГ расшифровывали по специальной схеме, разработанной для этого исследования (адаптирована из стандартов Миннесотского кода).

**Лабораторные исследования.** Кровь из локтевой вены брали утром натощак после 12-часового голодания.

Содержание ОХС (ммоль/л) и ТГ в сыворотке определяли с помощью ферментных наборов фир-

мы *Human* на биохимическом, автоматическом анализаторе «ALCYON 160» (серия 14161416), метод фотоколориметрический по конечной точке CHOD — PAP (реактивы фирмы HUMAN). ХС ЛВП (ммоль/л) определяли тем же методом, что и ОХС, после осаждения из сыворотки липопротеидов низкой плотности и липопротеидов очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) фосфовольфрамом Na с  $\text{MgCl}_2$ . ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald, et al.  $\text{ХС ЛНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛВП})$ . Гиперхолестеринемия (ГХС) установлена при превышении уровня ОХС в крови 5 ммоль/л, гипертриглицеридемия (ГТГ) при концентрации ТГ > 1,7 ммоль/л, низкий уровень ХС ЛВП для мужчин < 1,1 ммоль/л, а для женщин < 1,3 ммоль/л.

Тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) проводили после ночного голодания в течение 8–12 ч. После забора крови натощак испытуемый менее чем за 5 мин выпивал 75 г глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды. Через 2 ч осуществлялся повторный забор крови. Концентрацию глюкозы в плазме венозной крови определяли глюкозооксидазным методом на фотоэлектроколориметре КФК-3. Согласно критериям ВОЗ уровень глюкозы натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л рассматривается как гипергликемия натощак, ее концентрация через 2 часа после нагрузки > 7,8 ммоль/л как постпрандиальная гипергликемия.

**Статистический анализ результатов.** Ввод данных в региональном исследовательском центре производился в системе ACCESS MS OFFICE, их редактирование и статистический анализ осуществляли в системе статистического анализа данных и извлечения информации SAS (*Statistical Analysis System*) сотрудниками ГНИЦ ПМ. Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние, частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки — получены с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Используются стандартные критерии значимости:  $\chi^2$ , t-тест Стьюдента (двухвыборочный) и критерий Фишера (F-тест) дисперсионного анализа.

#### **Результаты и обсуждение**

Социально-демографические показатели выборки сопоставимы с аналогичными данными других популяционных исследований [6, 7, 14]. В случайной выборке количество женщин оказалось на 50% больше по сравнению с мужчинами (табл. 1). ~ 65% респондентов находились в возрастных диапазонах 40–49 и 50–59 лет. Анализ национального состава показывает, что две трети респондентов были чувашской



Таблица 1

## Социально-демографические показатели случайной выборки взрослых лиц

Возраст			
30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет
15,4%	29,7%	35,7%	19,2%
Национальность			
чуваши	русские	украинцы	другие
67,7%	29,5%	0,8%	1,7%
Семейное положение			
неженатые	женатые	разведены	вдовцы
7,3%	76,4%	9%	7,3%
Статус образования			
высшее	специальное	среднее	неоконченное среднее
24,5%	38,2%	35%	2,4%
Статус работы			
не работают		работают	
35,4%		64,6%	

национальности, ~ 30% русские. Большинство респондентов (76,4%) состоят в браке, разведенные составляют 9%, неженатые и вдовцы по 7,3%. Высшее образование имеет каждый четвертый респондент, тогда как у большинства респондентов образование является специальным (38,2%) или средним (35%). Среди респондентов 64,6% работают.

К традиционным ФР относят курение, АГ, тахикардию, злоупотребление алкоголем, НФА, неправильное питание, ГХС, низкий уровень ХС ЛВП, наследственная отягощенность по ССЗ и метаболическим нарушениям. В качестве новых ФР рассматриваются ГТГ, гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) через 2 часа после нагрузки, АО и хронический стресс [11].

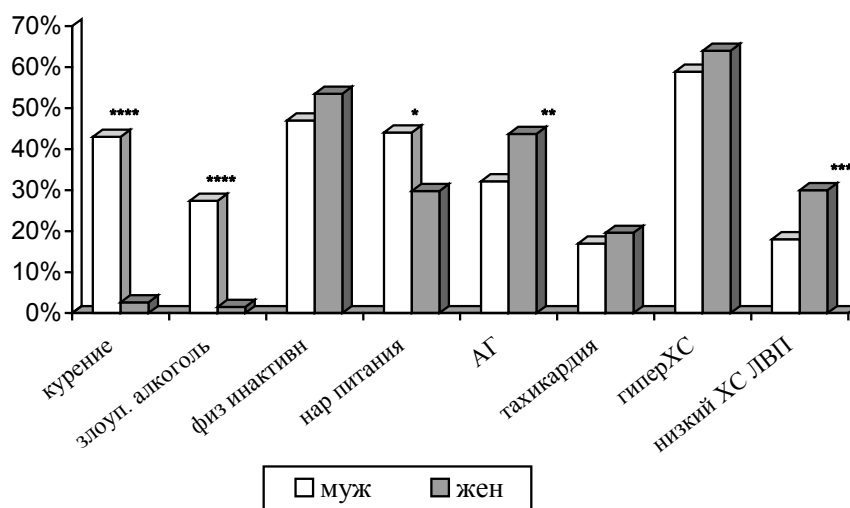
Согласно полученным результатам среди мужчин — 43% курят в настоящее время, каждый третий никогда не курил, и 23% бросили курить. Анализ частоты курения в различных возрастных группах среди мужчин демонстрирует, что каждый второй мужчина в возрасте 30–59 лет относится к категории курящих, тогда как в старшей возрастной группе число курящих в 2 раза меньше. Мужчины молодого возраста только в 12% случаев отказываются от курения, в старшей возрастной группе этот показатель оказался в 3 раза больше. Среди женщин регулярными курильщиками являются ≤ 3%. Полученные результаты несколько отличаются от других российских исследований. В результате телефонного опроса, проведенного в 3 городах России среди мужчин курят от 56% до 61,1%, среди женщин этот показатель составляет от 19,6% до 31,7%. Возможно, что эти различия обусловлены социально-этническими особенностями выборки [5, 12].

Не вызывает сомнения тот факт, что злоупотребление алкоголем резко повышает общую смер-

тность (ОС) и от ишемической болезни сердца (ИБС) [7,9]. В России эта проблема весьма актуальна. В представленной выборке почти каждый третий мужчина употребляет алкоголь выше пороговых доз, вызывающих соматические расстройства; причем эта тенденция более заметна в возрасте 30–59 лет. В старшей возрастной группе злоупотребляют несколько меньше ~ 18%. Среди женщин этот показатель значительно ниже и не превышает 1,5%.

Относительный риск НФА сопоставим с такими мощными ФР как курение, АГ и ГХС [13]. В настоящее время для выявления лиц с НФА широко используются анкетные методы [7]. В исследовании для оценки ФА респондентов использовали стандартную анкету, включающую вопросы по продолжительности положения сидя на рабочем месте, ежедневной ходьбе пешком и занятию физкультурой. Результаты исследования свидетельствуют, что каждый второй респондент имеет НФА, при этом между мужчинами и женщинами статистически значимое различие отсутствует. В разных возрастных диапазонах этот фактор как среди мужчин, так и среди женщин встречается с одинаковой частотой.

Была дана оценка ст. нарушения питания в случайной выборке. Согласно данным анкетирования в случайной выборке лиц трудоспособного возраста только каждый четвертый респондент питается рационально; ~ 40% респондентов имеют легкие нарушения, средние нарушения питания выявлены у 27%, тогда как нарушения питания выраженной ст. зарегистрированы не более чем в 8% случаев. Среди женщин число лиц без нарушения питания статистически больше по сравнению с мужчинами, тогда как среди мужчин нарушения питания средней и выраженной ст. встречаются чаще. Анализ возрастных особенностей нарушения питания по-



**Рис. 1.** Распространенность традиционных ФР во взрослой популяции города Чебоксары.

Примечание: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,002$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$  — достоверность различия между мужчинами и женщинами.

казал, что в различных возрастных диапазонах средние и выраженные нарушения питания распространены с одинаковой частотой.

АГ — один из важных и достаточно изученных ФР в РФ [11,14]. Этому во многом способствовала целевая федеральная программа 2002–2008 гг. В настоящем исследовании в среднем 39,2% респондентов имеют АГ различной ст. тяжести, при этом среди мужчин АГ распространена достоверно реже по сравнению с женщинами. Полученные результаты сопоставимы со средними показателями по стране [14]. Существует линейная зависимость между возрастом и уровнем АД. Если в молодом возрасте АГ обнаружена у 11% респондентов, то в старших возрастных отмечается увеличение частоты АГ: 40–49 лет — 26,1%, 50–59 лет — 48,8%, и 60–69 лет — 64%, соответственно.

Одной из задач настоящего исследования является анализ адекватности лекарственной терапии у пациентов с АГ. В целом, большинство пациентов (77,6%) получали АГТ, и только 22,4% больных АГ не лечились. Мужчины с АГ, использующие АГТ, составили 72%, тогда как > 80% женщин получали различные антигипертензивные препараты (АГП) ( $p < 0,04$ ). На монотерапии находились 48% пациентов с АГ, среди которых каждый второй достигал целевого уровня АД — 55% среди мужчин и 49% среди женщин. Комбинированную АГТ получали 29% пациентов с АГ, среди которых целевые уровни АД достиг каждый третий пациент — 41% среди мужчин и 22,8% среди женщин. В целом, в городе Чебоксары информированность и эффективность лечения АГ выше по сравнению со средними показателями по России [14].

В настоящем исследовании было выявлено, что ГХС является одним из распространенных ФР ССЗ. В случайной выборке лиц трудоспособного возраста ГХС диагностирована в 62% случаев. Среди мужчин повышенный уровень ОХС обнаружен в 58,9% случаев, тогда как среди женщин ГХС имела место в 64% случаев. Наибольшее число респондентов (43,7%) имеют мягкую ГХС, тогда как умеренная и выраженная ГХС диагностирована в 14,8% и 2,7% случаев, соответственно. Полученные результаты сопоставимы с данными из других регионов. При эпидемиологическом исследовании, инициированном ГНИЦПМ в различных регионах России, показано, что ~ 60% взрослого населения имеют концентрацию в крови ОХС > 5,2 ммоль/л и у ~ 20% этот показатель > 6,5 ммоль/л [15, 16].

Наряду с этим была изучена частота низкого уровня антиатерогенного ХС ЛВП, который является одним из независимых ФР ИБС [17]. На момент обследования каждый четвертый респондент ( $n=399$ ) имел низкий уровень ХС ЛВП. Среди мужчин низкий уровень ХС ЛВП диагностирован в 18% случаев, среди женщин он встречается достоверно чаще и составляет 30% ( $p < 0,001$ ). В целом, с возрастом отмечается тенденция к увеличению числа лиц с низким уровнем ХС ЛВП как среди мужчин, так и среди женщин. Среди женщин в двух возрастных группах частота низкого уровня ХС ЛВП достоверно выше по сравнению с мужчинами — 25,5% vs 13,2% ( $p < 0,05$ ), 29,9% vs 16,2% ( $p < 0,005$ ). Частота традиционных ФР среди мужчин и женщин представлена на рис. 1.

Согласно результатам международного исследования INTERHEART ( $n=30$  тыс. пациентов с ОКС из 52

стран мира) в развитии ИМ наряду с классическими ФР важную роль играют другие ФР, включая стресс, депрессию, ожирение (Ож), сахарный диабет (СД), и низкое потребление овощей и фруктов [1].

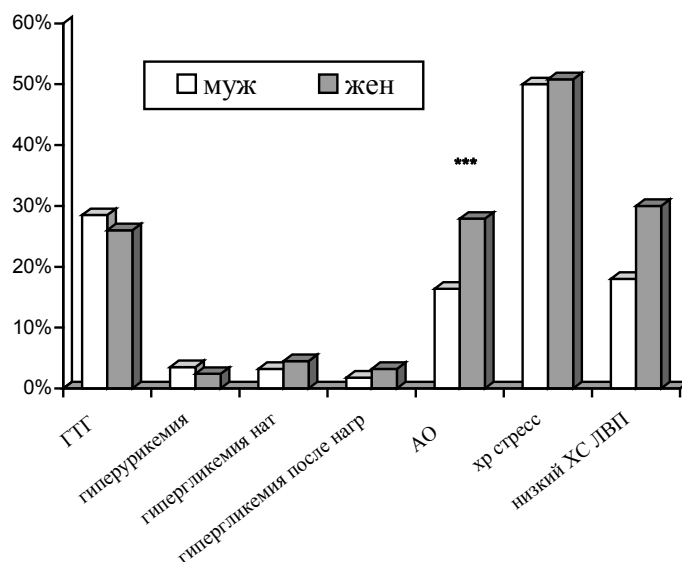
В случайной выборке лиц трудоспособного возраста ГТГ диагностирована в 27% случаев: 28,5% среди мужчин и 26% среди женщин. При этом большинство пациентов (25,5%) имели мягкую (1,7–2,3 ммоль/л) и умеренную ГТГ (2,3–4,5 ммоль/л). Отмечается увеличение частоты ГТГ с возрастом: от 20,8% в 30–39 лет до 28,7% в 60–69 лет. ГТГ является одним из важных метаболических нарушений, имеющих тесную связь с неправильным образом жизни и другими ФР. По данным ГНИЦПМ среди лиц с АГ и высоким ССР ГТГ выявлена в 40,2% случаев, из них 35% в сочетании с ГХС [10].

В последние годы Ож рассматривают как один из доминирующих метаболических ФР ССЗ. Согласно результатам эпидемиологических исследований в США 61% взрослого населения страдает избыточной МТ (ИзМТ) и Ож [18]. Интересно, что за последние годы отмечается увеличение распространенности Ож на 50%. В Российской популяции Ож выявляют в 51% случаев, что сопоставимо с данными других европейских стран [19, 20]. В представленной выборке каждый второй мужчина имеет нормальную МТ, среди женщин аналогичный показатель отмечен у 44,2%. Численность мужчин и женщин с ИзМТ примерно одинакова, составляет 38,4% и 34,4%, соответственно. Среди женщин Ож встречается чаще в ~ 3 раза по сравнению с мужчинами — 21,4% и 7,4%, соответственно. Отмечается достоверное увеличение частоты ИзМТ и Ож с возрастом — от 22,7% и 5,4% в возрасте 30–39 лет до 43,9% и 20,3% в возрасте 60–69 лет, соответственно. Была проанализирована распространенность АО. Среди мужчин АО по критериям АТР III выявлена у 16,4%, тогда как среди женщин это нарушение зарегистрировано у 27,9%. В репрезентативной российской выборке (n=5760 мужчин и n=7768 женщин) стандартизованные по возрасту показатели АО составляют  $10,1\% \pm 0,5\%$  среди мужчин и  $38,9\% \pm 0,5\%$  среди женщин [21]. В настоящем исследовании для изучения АО также использовали критерий МФД, согласно которым АО диагностируется значительно чаще — в среднем у 48%. АО по критериям МФД выявлено у 15% мужчин, тогда как среди женщин это нарушение диагностировано в > 60% случаев. С возрастом отмечается значительное увеличение распространенности АО — 5% в 30–39 лет до 29,6% в 60–69 лет. В целом, частота АО оказалась больше по сравнению с частотой Ож. Это связано с тем,

что у лиц уже с пограничными значениями индекса Кетле АО достаточно выражено.

СД объявлен ВОЗ «пандемией» XXI века. Медико-социальная значимость СД определяется развитием ранней инвалидизации и высокой смертностью вследствие макро- и микрососудистых осложнений [22,23]. Результаты нескольких авторитетных исследований продолжительностью 12–20 лет показали, что СД служит строгим предиктором и независимым ФР ССЗ [24, 25]. Предиабет, включая высокую гликемию натощак и НТГ, рассматривают как метаболическую стадию, промежуточную между нормальным гомеостазом глюкозы и СД [8]. С другой стороны предиабет служит независимым ФР ССЗ [25]. В ноябре 2005 г объединенная комиссия ВОЗ и МФД приняли резолюцию, в которой указано, что «для полноценной оценки гликемического статуса необходимо проведение ПТТГ». В настоящем исследовании всем респондентам, за исключением лиц с установленным диагнозом «Сахарный диабет», был выполнен ТТГ. Согласно полученным результатам гипергликемия натощак выявлена у 3,9%, тогда как гипергликемия после нагрузки встречается достоверно реже — 2,5% ( $p < 0,04$ ). Среди лиц в возрасте 30–39 лет нарушения углеводного обмена не выявлены. В возрастном диапазоне 40–49 лет оба вида гипергликемии встречаются с одинаковой частотой (2,4–2,6%). В старших возрастных группах отмечается увеличение частоты гипергликемии, преимущественно гипергликемия натощак — в 2 раза чаще по сравнению с гипергликемией после нагрузки.

Впервые научно доказанные данные о значении психосоциальных факторов в развитии ССЗ были опубликованы в середине XX столетия. В экспериментальных исследованиях показано, что хронический стресс вызывает, с одной стороны, повреждение эндотелия сосудов, запуская процессы атерогенеза, с другой, — активацию симпатoadреналовой системы (САС), что приводит к повышенной вазоконстрикции и усилению активности тромбоцитов [26]. По данным анкетирования в популяции взрослого населения города Чебоксары стрессу низкой ст. подвержены наименьшее число респондентов — 11,2%, каждый второй взрослый из случайной выборки имеет стресс средней ст., тогда как стресс высокой ст. выявлен у 38,3% респондентов. Мужчины и женщины одинаково подвержены различным ст. стресса. Была изучена связь частоты стресса с возрастом. В возрасте 30–39 лет каждый четвертый респондент подвержен стрессу средней или высокой ст. В средних возрастных группах отмечается двукратное уве-



**Рис. 2.** Распространенность новых ФР во взрослой популяции города Чебоксары.

Примечание. \*\*\* $p < 0,001$  — достоверность различия между мужчинами и женщинами

личение числа лиц, подверженных стрессу средней ст., при этом число лиц, подверженных стрессу высокой ст., меньше по сравнению с группой лиц молодого возраста. В старшей возрастной группе число лиц, подверженных стрессу высокой степени, увеличивается. Не обнаружена четкая связь между частотой стресса высокой ст. и различным статусом семейного положения, уровнем образования. Обобщенные результаты распространенности метаболических ФР и хронического стресса представлена на рис. 2.

Таким образом, в ходе одномоментного, эпидемиологического исследования было продемонстрировано, что в отдельно взятом городе Приволжского федерального округа традиционные и метаболические ФР имеют высокую частоту распространения. Большинство ФР находятся в линейной зависимости от возраста. Некоторые ФР по частоте обладают гендерными различиями. При разработке стратегии первичной профилактики необходимо учитывать не только традиционные, но и новые ФР, ввиду их высокой распространенности.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-52.
2. Puska P. Successful strategies to influence national diets: the Finnish experience. *Zdrav Var*. 2003; 43: 191-6.
3. Medical and demographic characteristics of the Russian Federation. 2006. Statistics 2007; 179 p. Russian (Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2006. Статистические материалы 2007; 179 с).
4. Oganov RG, Maslennikova GY, Shalnova SA, Deev AD. The value of cardiovascular and other non-communicable diseases to the health of the Russian population. *Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ja*. 2002; 2: 3-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2002; 2: 3-7).
5. Potjomkina RA, Glazunov IS, Kuznetsova OY, et al. The study of the prevalence of behavioral risk factors for noncommunicable diseases in the population of Moscow, St. Petersburg and Tver by telephone survey. *Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ja*. 2005; 3: 3-16. Russian (Потемкина Р.А., Глазунов И.С., Кузнецова О.Ю. и др. Изучение распространенности поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний среди населения Москвы, Санкт-Петербурга и Твери методом телефонного опроса. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2005; 3: 3-16).
6. Varlamova TA, Popova NA, Naumova VV, et al. The results of the 10-year monitoring of trends in cardiovascular risk factors and their determinants (MONICA project) in the adult population of Moscow. «Actual problems of noncommunicable diseases.» Report from scientific conference. Moscow, 1995; 29. Russian (Варламова Т.А., Попова Н.А., Наумова В.В. и др. Результаты 10-летнего мониторинга трендов ССЗ и факторов риска их определяющих (проект МОНИКА) среди взрослого населения Москвы. «Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний». Матер докл научн практ конф. Москва 1995; 29).

7. Glazunov IS, Potjomkina RA, Popovich MV, et al. Development of the monitoring system of behavioral risk factors for chronic non-communicable diseases in Russia (study in Moscow.) Max press. Moscow 2002; 6-95. Russian (Глазунов И.С., Потемкина Р.А., Попович М.В. и др. Разработка системы мониторингования поведенческих факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний в России (исследование в Москве). Макс-пресс. Москва 2002; 6-95).
8. Ziramet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine* 2003; 20 (9): 693-702.
9. Oganov RG. The concept of risk factors as a basis for the prevention of cardiovascular diseases. *Vrach.* 2001; 7: 3-6. Russian (Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Врач.* 2001; 7: 3-6).
10. Mamedov MN. Metabolic syndrome — more than the combination of risk factors: principles of diagnosis and treatment. Publication of Wörwag Pharma. Moscow 2006; 7-42. Russian (Мамедов М.Н. Метаболический синдром — больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения. Издание Верваг фарма. Москва 2006; 7-42).
11. Oganov RG. Prevention of CVD: the ability to practice health care. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2002; 1: 5-9. Russian (Оганов Р.Г. Профилактика ССЗ: возможность практического здравоохранения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2002; 1: 5-9).
12. Maslennikova GY, Martynchik SA, Shalnova SA, et al. Health and socio-economic losses caused by smoking male population of Russia. *Profilaktika zabolovanij i ukreplenie zdorov'ja.* 2004; 3: 5-9. Russian (Масленикова Г.Я., Мартынчик С.А., Шальнова С.А. и др. Медицинские и социально-экономические потери, обусловленные курением мужского населения России. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.* 2004; 3: 5-9).
13. Iestra J.A., Kromhout D., Vander Schouw Y.T. et al. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation.* 2005; 112: 924-34.
14. Shalnova SA, Balanova YA, Konstantinov VV, et al. Hypertension: prevalence, awareness, acceptance and effectiveness of antihypertensive treatment in the population of the Russian Federation. *RKZH* 2006; 4: 45-50. Russian (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. *РКЖ* 2006; 4: 45-50).
15. Perova NV, Metel'skaja VA. Atherogenic disturbances in lipid transport system: approaches to diagnosis and correction. *Atmosfera.* 2002, 1: 24-7. Russian (Перова Н.В., Метельская В.А. Атерогенные нарушения в системе транспорта липидов: подходы к диагностике и коррекции. *Атмосфера.* 2002; 1: 24-7).
16. Diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. Publication of VNOK. Moscow 2005; 14-5. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Издание ВНОК. Москва 2005; 14-5).
17. Assman G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). *European Heart Journal* 1998; 19 (Supp A): A2-11.
18. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-97.
19. Konstantinov VV, Deev VV, Kapustina AV, et al. The prevalence of overweight and its association with mortality from cardiovascular disease and other non-communicable diseases in the male population in the cities in different regions. *Kardiologija.* 2002; 10: 15-9. Russian (Константинов В.В., Деев А.Д., Капустина А.В., и др. Распространенность избыточной массы тела и ее связь со смертностью от сердечно-сосудистых и других ХНИЗ среди мужского населения в городах разных регионов. *Кардиология.* 2002; 10: 15-9).
20. James WPT, Jackson-Leach R, Mhurdu CN, et al. Overweight and Obesity. In *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors*, eds. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL, WHO, Geneva. 2003.
21. Shalnova SA, Deev AD. Body mass in men and women (results of a survey of Russian, national, representative sample of the population). *Cardiovascular therapy and prevention.* 2008; 7 (6): 60-4. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008; 7 (6): 60-4).
22. «Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications»; Report of a WHO consultation, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; World Health Organisation (1999).
23. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. Vascular complications of diabetes. *British Medical J.* 2000; 320: 1062-6.
24. Golagiuri. 2006 WHO/IDF Guidelines on the diagnostic criteria for diabetes and impaired glycaemic regulation. *Diabetes Medicine.* 2006; 23 (Suppl.4): 570.
25. What's what. A guide to acronyms for cardiovascular trials. 2006 ([www.incirculation.net](http://www.incirculation.net)).
26. Pogosova GV. Depression — a new risk factor for coronary heart disease and a predictor of coronary death. *Kardiologija.* 2002; 4: 86-91. Russian (Погосова Г.В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. *Кардиология.* 2002; 4: 86-91).

# Связь генного полиморфизма с традиционными факторами риска и сердечно-сосудистыми осложнениями

**Natalia Caproș,\* Nicolae Barbacar, Valeriu Istrati, Victor Popescu, Cristina Butovscaia**

## Авторы:

**Natalia Caproș**, доктор медицины, доцент, д.м.н., Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемицану, Кишинев, Молдова

**Nicolae Barbacar**, профессор Университета, генетик, д.м.н., Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемицану, Кишинев, Молдова

**Valeriu Istrati**, профессор Университета, доктор медицины, д.м.н., Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемицану, Кишинев, Молдова

**Victor Popescu**, главный исследователь; д.м.н., Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемицану, Кишинев, Молдова

**Cristina Butovscaia**, исследователь, Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемицану, Кишинев, Молдова

## Резюме

Целью исследования было определение связи полиморфизма генов с традиционными факторами риска и сердечно-сосудистыми осложнениями. Исследование методом случай-контроль проводилось в период 2007–2011 гг.; в нем участвовали 405 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и эпизодами острой ишемии миокарда, поступившими в Муниципальную клинику «Sfânta Treime», г. Кишинева. С помощью полимеразной цепной реакции и метода полиморфизма длин рестрикционных фрагментов определялись инсерционно-делеционный генотип ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), полиморфизм A1166C гена рецептора к ангиотензину-II 1-го типа (AT<sub>1</sub>), Asp298Glu (A/G) генотипы eNOS и P1A1/2 (A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub>), генотипы полиморфизмов рецепторов GP1Ib/IIIa. Авторы установили, что носительство D/D генотипа и D-аллеля в гене АПФ имеет положительную корреляцию с полиморфизмом высокого риска C/C гена AT<sub>1</sub> и ассоциировано с артериальной гипертензией (АГ) и сердечно-сосудистой смертностью. A<sub>2</sub>/A<sub>2</sub>-генотип гена GP 1Ib/IIIa-рецепторов был ассоциирован с предрасположенностью к ИБС, высокой частотой инфаркта миокарда и дислипидемией, особенно у курильщиков. Доказано, что влияние маркеров полиморфизма eNOS на течение ИБС зависит от наличия АГ.

## Ключевые слова:

генный полиморфизм, Традиционные факторы риска, сердечно-сосудистые осложнения.

## Gene polymorphisms association with conventional risk factors and cardiovascular complications

Caproș N., Barbacar N., Istrati V., Popescu V., Butovscaia C.

### Authors:

**Natalia Caproș**, MD, PhD, Associate Professor, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Moldova

**Nicolae Barbacar**, PhD, University Professor, Geneticist, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Moldova

**Valeriu Istrati**, MD, PhD, University Professor, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Moldova

**Victor Popescu**, PhD, Senior Researcher, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Moldova

**Cristina Butovscaia**, Researcher, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Moldova

### Summary

*The aim of this study was to evaluate the gene polymorphisms association with conventional risk factors and cardiovascular complications. The case control study was conducted in 2007-2011 and included 405 patients with coronary artery disease (CAD) and acute ischemic episodes admitted to the Municipal Clinical Hospital "Sfânta Treime", Chisinau. Insertion/deletion (I/D) genotypes of angiotensin-converting enzyme (ACE) and A1166C polymorphism of angiotensin II type 1 receptor gene, Asp298Glu (A/G) genotypes of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and PLA1/2 (A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub>) genotypes of A<sub>2</sub>/A<sub>2</sub> genotype of glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptor gene (GPIIb/IIIa) receptor polymorphisms were identified by amplified polymerase chain reaction and restricted fragment length polymorphism. The authors concluded that the carrier of D/D genotype and D allele in ACE gene, being positively correlated with the risk C/C polymorphic variant of angiotensin II type 1 receptor gene, was associated with hypertension and cardiovascular death. A<sub>2</sub>/A<sub>2</sub> genotype of GP IIb/IIIa receptor gene was associated with susceptibility to CAD and high frequency of myocardial infarction and dyslipidemia, particularly in smokers. The impact of eNOS polymorphic markers for CAD proved to be hypertension-mediated.*

### Keywords

*Gene polymorphisms, conventional risk factors, cardiovascular complications*

### Введение

Определение генетических факторов, способствующих развитию ишемической болезни сердца (ИБС) или предрасположенности к ней, остается темой многих научных публикаций. Эти факторы были исследованы в европейской популяции раздельно или в связи друг с другом, однако сложность генетических аспектов этого заболевания оказалась непредвиденной, что потребовало разработки новых подходов к проблеме [1, 2].

Генетические исследования наследственной предрасположенности к ИБС указывают на наличие ряда возможных генов, играющих различные роли в биологических функциях сосудов и, вероятно, вовлеченных в патогенез заболевания. Среди них наиболее важными являются гены, регулирующие работу ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а также функции эндотелия и гомеостаза: гены ангиотензин-превращающего фермента

(АПФ) и рецептора к ангиотензину II 1 типа (AGT<sub>1</sub>R), Asp298Glu (A/G), ген эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и ген полиморфизмов рецепторов GPIIb/IIIa тромбоцитов (PLA1/2). Полиморфизмы генов этих систем активно изучаются в аспекте ИБС, однако полученные результаты таких исследований противоречивы [2–6]. С целью объяснения этих результатов исследовали связь полиморфизмов генов с традиционными ФР и сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО).

Цель исследования — оценить связь полиморфизмов генов с традиционными ФР и ССО у пациентов с ИБС.

### Материал и методы

Исследование методом случай-контроль проводилось в период 2007–2011 гг.; в нем участвовали 405 пациентов (основная группа — ОГ) с эпизодами острой ишемии миокарда, поступив-

ших в Муниципальную клинику «Sfânta Treime», г. Кишинева. Контрольная группа (ГК) включала в себя 290 пациентов без ИБС. При отборе использовали информацию о возрасте, поле, месте жительства и профессиональной деятельности. Распределение по полу в ОГ было равномерным, соотношение мужчин и женщин составило 2:1, т.е. мужчин было в 2 раза больше ( $p < 0,001$ ). Средний возраст —  $57,93 \pm 0,34$  лет с небольшим различием с ГК ( $p > 0,05$ ).

Исследование было двуцентровым, проводилось методом случай-контроль; оно было одобрено Национальным Этическим Комитетом по Клиническим Исследованиям и Разработке Лекарств Министерства здравоохранения Республики Молдова (№ 331, 03.06.2010). Все пациенты — коренные граждане и резиденты республики Молдова, были сопоставимы по социально-экономическому статусу и этнической принадлежности.

Пациентов включали в исследование в порядке их поступления в стационар, после стабилизации клинического состояния, уровня ферментов и подписания информированного согласия. Такой набор пациентов обеспечил случайный состав групп.

Критериями включения являлись: клинически установленный диагноз Q-образующего и Q-необразующего инфаркта миокарда (Q-ИМ, неQ-ИМ), нестабильная стенокардия (НС) и стенокардия напряжения в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) [7].

Критерии исключения: гиперхолестеринемия (ГХС) — общий холестерин (ОХС)  $\geq 8$  ммоль/л, и вторичная гипертриглицеридемия (ГТГ), имплантация электрокардиостимулятора при доказанном предвозбуждении желудочков, блокадах атриовентрикулярного проведения (синоатриальная или атриовентрикулярная блокада 2–3 степени), острые заболевания печени, желудочно-кишечного тракта, тяжелые заболевания почек и сопутствующая патология, способствующая снижению ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ).

Использовались стандартные опросники для сбора информации о перенесенных и текущих заболеваниях, результатах обследований, персональных демографических данных, ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), семейном анамнезе ИБС, гемодинамических данных; также использовалась липидограмма, показатели гликемии, сердечных ферментов, результаты инструментальных обследований — ЭКГ и эхокардиография (ЭхоКГ).

Полиморфизмы генов PАС, включая I/D гена АПФ, A1166C-генотип (вариант с цитозином или

аденином, A/C) гена AGT<sub>1</sub>R, Asp298Glu (A/G) ген eNOS и PIA1/2 (A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub>) генотипы GPIIb/IIIa рецепторов, изучались в Институте генетики и физиологии растений Академии наук Молдовы с применением методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов [4, 5].

Статистическая обработка результатов была выполнена с использованием компьютера при помощи анализа сравнения переменных, а также ассоциативного и описательного анализов. Взаимосвязь между исследуемыми параметрами определяли методом простой линейной регрессии, и количественно выражалась при помощи коэффициента корреляции «г». Для оценки частоты распространения генов применяли популяционный генетический анализ молекулярной эволюционной генетики Nei Masatoshi для диплоидного набора данных в Центре генетики Лангона при Нью-Йоркском университете. Частота распространения исследуемых локусов генов высчитывалась по закону Харди-Вейнберга.

## Результаты

Стратификация пациентов из ОГ по I/D полиморфизму АПФ выявила преобладание гомозиготных индивидов с генотипом риска D/D по сравнению с ГК — 19,4% и 11,03%, соответственно ( $\chi^2 = 8,77$ ,  $p < 0,05$ ), в то время как генотип I/I был больше представлен в ГК — 33,11% по сравнению с 19,64% ( $\chi^2 = 13,31$ ,  $p < 0,01$ ). По количеству гетерозиготных индивидов (I/D) значимых различий между группами не получено — 60,72% и 55,86%, соответственно ( $p > 0,05$ ). Генотипирование I/D полиморфизма АПФ и оценка частоты аллелей выявили значимое различие по частоте аллеля высокого риска D у пациентов ОГ в сравнении с ГК — 78,65% в сравнении с 61,24% (OR = 1,29,  $\chi^2 = 8,77$ ,  $p < 0,05$ ). При сравнении с пациентами, у которых данный аллель не был представлен (I/I), анализ ФР и клинической манифестации показал, что гомозиготные АПФ D/D или гетерозиготные АПФ I/D генотипы у пациентов с ИБС были ассоциированы с большей частотой распространенности артериальной гипертензии (АГ) — 90,91% и 88,24% vs 78,18%, высоким систолическим артериальным давлением (САД) —  $155,32 \pm 1,46$  мм рт.ст. и  $140,5 \pm 1,31$  мм рт.ст. vs  $125,42 \pm 1,36$  мм рт.ст.), диастолическим артериальным давлением (ДАД) —  $95,42 \pm 1,35$  мм рт.ст. и  $90,6 \pm 1,28$  мм рт.ст. vs  $80,5 \pm 1,84$  мм рт.ст., и продолжительностью стенокардии — 40,00% vs 34,11% и 23,64%, соответственно ( $p < 0,01$ ).



Статистически значимые различия между носителями генотипов I/I, D/D и I/D в отношении степени АГ отсутствовали. Учитывая спектр ФР и клиническое состояние при поступлении в соответствии с генным полиморфизмом АПФ, выявленном в этом исследовании, очевидно, что присутствие D-аллеля и в частности гомозиготного состояния D/D ассоциировано с цифрами АД, превышающими оптимальный уровень ( $r_{xy} = 0,81$ ,  $p_{(DD-II)} < 0,01$ ). Носительство D-аллеля при гетерозиготном состоянии I/D было ассоциировано с возвратом симптомов стенокардии ( $r_{xy} = 0,42$ ,  $p_{(ID-II)} < 0,05$ ) и значимо более высоким риском сердечно-сосудистой смертности ( $r_{xy} = 0,27$ ,  $p_{(ID-II)} < 0,05$ ).

Распространенность вариантов генотипа AGT<sub>1</sub>R с цитозином или аденином (A/C) в ОГ была следующей: генотип A/A встречался у 72 (25,74%) пациентов, C/C — у 47 (16,78%), A/C — у 161 (59,28%). В ГК распространенность генотипов была следующей: 31 (10,69%) носитель C/C, 162 (55,86%) носителя A/C и 97 (33,40%) носителей A/A. Значимых различий по частоте распространения изучаемых генотипов не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Генотипирование полиморфизма AGT<sub>1</sub>R A/C не определило значимых различий между распространенностью аллеля высокого риска C — 72,83% и 70,71% ( $p > 0,05$ ) и аллеля без риска A — 27,17% и 29,29% ( $p > 0,05$ ) у пациентов ОГ по сравнению ГК.

Сравнительный анализ характеристик пациентов с ИБС, сгруппированных по A/C полиморфизму гена AGT<sub>1</sub>R, выявил связь гомозиготного состояния C/C и гетерозиготного состояния A/C с высокой частотой АГ — 95,49%, 89,44% и 68,33% ( $p < 0,05$ ).

Оценка связи клинических детерминант и A/C полиморфизма гена AGTR показала, что присутствие генотипа высокого риска C/C у пациентов с ИБС связано с повышенной распространенностью АГ ( $r_{xy} = 0,88$ ,  $p_{(CC-AA)} < 0,01$ ) по сравнению с гомозиготным генотипом A/A. Анализ индексов взаимосвязи у пациентов с ИБС  $jghtltk$  умеренную положительную корреляцию между носительством аллеля риска D гена АПФ и аллеля риска C гена AGT1R ( $r_{xy} = 0,58$ ,  $\chi^2 = 35,30$ ,  $p < 0,001$ ).

Распределение частот полиморфизма Asp298Glu гена eNOS у пациентов ОГ не выявило значимых различий по сравнению с ГК в отношении частоты распространения генотипа A/G — 53,21% и 57,93% ( $p > 0,05$ ) и частоты распространения аллеля риска A/A — 63% и 79% ( $p > 0,05$ ). Значимых различий по возрасту пациентов выявлено не было, однако обнаружена тенденция к большей частоте данного аллеля у женщин — 37,84% и 24,27% ( $p = 0,06$ ).

Сравнительный анализ характеристик пациентов из ОГ, разделенных на подгруппы по полиморфизму Asp298Glu гена eNOS показал, что гомозиготное состояние с генотипом высокого риска A/A или гетерозиготное состояние A/G ассоциированы с высокой распространенностью АГ — 96,00% и 87,91% vs 69,64% ( $p < 0,05$ ).

Анализ клинической манифестации показал, что ~ 89,33% всех носителей генотипа A/A имели АГ 2–3 степеней, в то время как указанные степени АГ среди носителей генотипа G/G были обнаружены лишь у 69,64% пациентов и у 85,23% носителей генотипа A/G. Анализ показателей ЭхоКГ показал снижение фракции выброса (ФВ) < 50% у более половины больных с генотипом A/G (57,05%); то же самое было обнаружено у больных с генотипами G/G и A/A — 42,86% и 46,67%, соответственно.

Оценка связи между клиническими детерминантами и полиморфизмом Asp298Glu гена eNOS показала, что гомозиготное состояние A/A и гетерозиготное носительство (A/G) у пациентов с ИБС ассоциировано с повышенной распространенностью АГ в сравнении с пациентами без носительства таких полиморфизмов (GG) ( $r_{xy} = 0,84$ ,  $p_{(AA-GG)} < 0,01$ ).

При анализе частоты распространения генотипов P1A GPIIb/IIIa I1b/IIIa рецепторов в зависимости от полиморфизма, определяемого методом расщепления рестрикционного фермента Msp-I, обнаружили, что гаплотип высокого риска A<sub>2</sub>/A<sub>2</sub> определялся у 63 (22,50%) пациентов из ОГ и у 28 (9,66%) пациентов из ГК; различия были статистически значимыми ( $\chi^2 = 16,28$ ,  $p < 0,001$ ). Значимые различия между группами по возрасту отсутствовали, однако имела место тенденция к преимущественной распространенности у мужчин — 53,39% vs 43,24% ( $p = 0,06$ ).

Анализ генотипирования полиморфизма A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub> GPIIb/IIIa показал, что мутантный аллель A2 имеет тенденцию к более высокой распространенности среди больных ИБС в сравнении с ГК — 72,85% и 70,71% ( $p = 0,06$ ). В то же время распространенность рецессивного аллеля A1 у больных ОГ была ниже, чем в ГК.

Гликопротеиды мембраны тромбоцитов играют важную роль в адгезии и агрегации. Аллельные варианты для GPIIb/IIIa связываются с фибриногеном, что является ключевой реакцией в процессе агрегации тромбоцитов. Присутствие аллеля P1A<sub>2</sub> ведет к повышению функциональной активности рецепторов и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *in vitro*.

Анализ соотношения между носительством различных генотипов и ФР выявил значимые различия

между носителями генотипов  $A_1/A_1$ ,  $A_1/A_2$  и  $A_2/A_2$  по распространенности курения — 48,68% и 53,90% vs 69,84%, соответственно ( $p < 0,01$ ) и смешанной дислипидемии (ДЛП) — 59,21% и 75,17% vs 63,49% ( $p < 0,05$ ). Отмечены статистически значимые различия между группами в отношении доли пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе: генотип  $A_2/A_2$  был обнаружен у большего количества больных, чем  $A_1/A_1$  — 20,63% и 9,21%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Анализ соотношения биохимических характеристик с полиморфизмом  $A_1/A_2$  гена GP IIb/IIIa показал, что генотип  $A_2/A_2$  был ассоциирован с более высоким уровнем протромбина в сравнении с генотипами  $A_1/A_1$  и  $A_1/A_2$  —  $106,96 \pm 0,52\%$ ,  $90,83 \pm 0,59\%$  и  $80,00 \pm 1,05\%$  ( $p < 0,05$ ). Симптомы сердечной недостаточности (СН) II и III функционального класса по NYHA имели 25,53% носителей генотипа  $A_1/A_2$ , 15,87% носителей генотипа  $A_2/A_2$  и 14,47% носителей генотипа  $A_1/A_1$  ( $p > 0,05$ ).

Стоит отметить, что четверть носителей генотипа высокого риска  $A_2/A_2$  и  $A_1/A_2$  перенесли острый Q-ИМ в отличие от носителей генотипа  $A_1/A_1$  — 28,36%, 22,22% и 19,73%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Носительство аллеля  $A_2$  и гомозиготного состояния  $A_2/A_2$  ассоциировано с наличием ДЛП ( $r_{xy} = 0,53$ ,  $p_{[A_2A_2-A_1A_1]} < 0,05$ ) и курением ( $r_{xy} = 0,64$ ,  $p_{[A_2A_2-A_1A_1]} < 0,01$ ) в качестве ФР и высокой вероятностью предшествующего ИМ.

## Заключение

Носительство генотипа D/D и аллеля D гена АПФ является маркером повышенного риска ИБС, ассоциировано с высокой частотой АГ и сердечно-сосудистой смертности и имеет положительную корреляцию с C/C-вариантом полиморфизма высокого риска гена AGTR1. Генотип  $A_2/A_2$  гена рецепторов

GP IIb/IIIa ассоциирован с предрасположенностью к ИБС и повышенной частотой возникновения ИМ и ДЛП, особенно у курильщиков. Доказана зависимость влияния маркеров полиморфизма гена eNOS на течение ИБС от наличия АГ.

**Конфликт интересов:** не декларирован.

## Литература

1. Caproş N. Coronary artery disease, environmental and genetic factors. Chisinau. 2012; 270. Romanian.
2. Covic M. Genomica bolii coronariene — o mare speranta pentru descifarea mecanismelor patogenice ale bolii [Genomics of coronary artery disease - a great hope for reveal pathogenic mechanisms of the disease]. Viata Medicala. 2012; 27 (1173): 13-6. Romanian.
3. Curocichin Gh. Complexul dereglarilor metabolice la pacientii hipertensivi: caracteristica clinico-genetica [Complex of metabolic disorders in hypertensive patients: clinical and genetic characteristics] [Thesis of doctor in medicine]. Chisinau (Moldova); 2009. Romanian.
4. Hamm C, Bassand J, Agewall S, et al. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2011; 32: 2999-3054.
5. Istrati V, Manea D, Barbacar N, et al. Corelatia unor marcheri polimorfici genelor enzimei de conversie a angiotensinei 1 si areceptorilor tip 1 ai angiotensinei 2 cu extinderea procesului atherosclerotic in arterele coronariene [Correlation of angiotensin converting enzyme polymorphic marker and type 1 receptor of angiotensin 2 gene with atherosclerotic process expansion in the coronary arteries]. Buletinul Academiei de Stiinte a Moldovei, Stiinte medicale. 2006; 1 (5): 64-9. Romanian.
6. Lusis AJ. Genetics of atherosclerosis. Trends Genet 2012; 28: 267-75.
7. O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics of cardiovascular disease. N Engl J Med. 2011; 365: 2098-109.



# Инструкция для авторов «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

## Требования при подаче статей для публикации

Требования при подаче статей для публикации в «Международном журнале сердца и сосудистых заболеваний» основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE); они доступны для ознакомления на веб-сайте [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org).

Эти требования определяют основу отношений между редакторами «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний», далее называемые «Редакция», и автором (ами), который (е) представляет (ют) рукописи к публикации, далее называемый (ые) «Автор (ы)».

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» публикует рецензируемые статьи по всем аспектам сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. оригинальные клинические исследования, экспериментальные работы с клинической значимостью, обзорные статьи по современным проблемам кардиологии, отчеты о конгрессах, конференциях и симпозиумах, а также описания клинических случаев. Журнал издается 4 раза в год (каждые 3 месяца).

Журнал придерживается политики открытого доступа: все материалы бесплатны для читателей и организаций. Пользователи могут читать, скачивать, копировать, передавать, распечатывать, изучать, ссылаться на полнотекстовые версии статей в журнале без запроса на разрешение от издательства или автора. Такая политика соответствует принципам Будапештской Инициативы по Открытому Доступу (*Budapest Open Access Initiative; BOAI*).

### 1. Правила подачи/издательская политика

1.1. Статьи следует направлять в электронном виде в Редакцию по e-mail: [submissions@inbox.ru](mailto:submissions@inbox.ru). Номер телефона редакции: +7 (965) 236-16-00.

1.2. Рукописи принимаются на рассмотрение лишь при условии, что они не подавались в другие издания, не размещались в Интернете и не были опубликованы ранее.

1.3. Автор(ы), направляя рукопись в Редакцию, поручает (ют) Редакции опубликовать ее в издании. Редакция при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным или текстовым материалом, в т. ч. рекламного характера, и разрешать это делать третьим лицам.

1.4. Автор(ы), направляя рукопись в Редакцию, соглашается (ются) с тем, что Редакция переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала), в т. ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.; в т.ч. на ее полное или частичное воспроизведение в печати и в

сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала с рукописью Автора (ов) в целях ее полного или частичного распространения; на переработку; на доведение до всеобщего сведения.

1.5. Указанные в п.п. 1.3. и 1.4. права Автор(ы) передает(ют) Редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

1.6. Редакция вправе переуступить полученные от Автора (ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

1.7. Автор(ы) гарантирует(ют) наличие у него/нее (них) исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения этой гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор(ы) самостоятельно и за свой счет обязуется (ются) урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение авторских гарантий.

1.8. За Автором(ами) сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в т. ч. научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов с ссылкой на основную публикацию.

1.9. Права на рукопись считаются переданными Автором (ами) Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором указанная выше рукопись будет опубликована.

1.10. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

1.11. В случае публикации рукописи в журнале Редакция обязуется в качестве вознаграждения предоставить каждому Автору один экземпляр журнала, в котором опубликована его рукопись. Для этого при направлении рукописи в редакцию в конце рукописи должны быть указаны почтовые адреса Автора(ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.

1.12. Редакция направляет материалы рукописи экспертам по обсуждаемой в ней теме для независимой экспертизы (рецензирования). Рецензирование рукописей предполагает принцип «двойного слепого рецензирования»: Автор(ы) не знает(ют), кто рецензент, а рецензент не знает, кто Автор(ы), включая место его/ее (их) работы или учреждения, откуда выходит рукопись. Заключение и рекомендации рецензента направляются автору (ам) для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа Автора(ов) на запрос Редакции, редколлегия может по своему усмотрению проводить независимое научное редактирование и вносить правки в рукопись или отказать в публикации. Цель научного редактирования, сокращения и исправления рукописи, изменения дизайна графиков, рисунков и таблиц — приведение материала в соответствие со стандартами журнала.

1.13. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, представленной в рукописи Автором(ами).

1.14. Желательно соответствие представленной рукописи руководящим принципам, разработанным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE) в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций». Необходимую информацию можно найти на сайте «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний» [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru), в разделе «Для авторов».

1.15. Следование стандартам, изложенным в этом документе, приведет к более быстрому рассмотрению, ре-

цензированию, редактированию и публикации рукописей. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

## 2. Общие рекомендации для представления оригинальных научных работ

2.1. Желательно соответствие представленных результатов клинических исследований «Единым стандартам представления результатов испытаний» (*Consolidated Standards of Reporting Trials – CONSORT*), разработанным группой ученых и редакторов. Со всей необходимой информацией можно ознакомиться на веб-сайте CONSORT: [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)

2.2. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman размером 12 пунктов с двойным межстрочным интервалом; ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу. Объем оригинальной статьи с учетом списка литературы, графиков, рисунков и таблиц не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы); описания клинического случая (заметок из практики) — 6 страниц; обзоров и лекций — 25 страниц.

2.3. Рукопись должна быть организована следующим образом: (1) титульный лист; (2) структурированное резюме и ключевые слова; (3) если возможно – перечень сокращений; (4) текст; (5) благодарности (если применимо); (6) список литературы; (7) названия и легенды (там, где необходимо) рисунков, таблиц, схем, фотокопий в порядке их представления в рукописи; (8) рисунки, таблицы, схемы, фотокопии – на отдельных страницах в порядке представления в рукописи. Нумерация страниц должна начинаться с титульного листа.

2.4. При использовании рисунков, таблиц, схем, фотокопий, представленных в опубликованных ранее материалах, необходимы ссылки на авторов и источники публикации. В ответственность Автор (ов) входит определить необходимость разрешения для копирования материала, а также получение соответствующего разрешения.

2.5. Рукописи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: Введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования); Материал и методы; Результаты исследования; Обсуждение полученных результатов и Заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.

## 3. Публикация результатов неконтролируемых исследований

3.1. Неконтролируемым исследованием следует считать такое исследование, в котором отсутствует группа контроля.

3.2. Статьи, посвященные неконтролируемым исследованиям, будут приниматься к печати в рубрике «Практический опыт» только при условии обязательного отражения неконтролируемого дизайна (как ограничения исследования) в разделах Материал и методы и Обсуждение; раздел Заключение не должен преувеличивать значимость полученных результатов.

#### 4. Этические аспекты

4.1. Исследования должны проводиться в соответствии с руководящими принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменное информированное согласие на участие в нем. Автор (ы) должен (ы) предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе Материал и методы, и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические методы, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе Материал и методы.

4.2. Пациенты имеют право на неприкосновенность частной жизни и защиту (конфиденциальность) персональной информации. Поэтому информация, включающая изображения, имена, инициалы пациентов или номера медицинских документов, не должна быть представлена в материалах исследования. Если данная информация имеет значение для научных целей, необходимо получить письменное информированное согласие пациента (или родителя, опекуна, ближайших родственников, где применимо) на ее опубликование в печатном и электронном виде. При необходимости письменное согласие по запросу должно быть предоставлено в Редакцию.

4.3. Исследования на животных должны соответствовать «Правилам лабораторной практики» (Good Laboratory Practice), утвержденным «Международным рекомендациям по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», и принятым Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

#### 5. Авторство

5.1. Каждый автор должен внести значимый вклад в представленную для опубликования работу.

5.2. Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указание вклада в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным

списком в конце статьи. Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение на представление рукописи. Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в разделе Благодарности. Рукописи должны быть представлены с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что: 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте; 2) статья не была ранее опубликована; 3) все авторы читали и одобрили рукопись; 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов, 5) автор (ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

#### 6. Конфликт интересов / финансирование

6.1. Желательно раскрытие авторами (в виде сопроводительного письма или на титульном листе) возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в статье материалом. Все источники финансирования работы желательно перечислить в сноске на титульном листе, как и места работы всех авторов (в т. ч. корпоративные).

#### 7. Содержание рукописи

##### 7.1. Титульный лист

7.1.1. Включает название (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, город, страна, почтовый адрес с индексом.

7.1.2. Краткое название статьи (не более 45 символов) для размещения на колонтитулах.

7.1.3. Сведения об авторах, включая их имена полностью (фамилия, имя, отчество; ученые степени и звания, должности по основному месту работы и совместительству, в т. ч. корпоративные).

7.1.4. Под заголовком «Автор, ответственный за переписку» дать полное имя, полный почтовый адрес, e-mail; номер телефона автора, с которым будет осуществляться связь.

7.1.5. Рукопись (или сопроводительное письмо) должна быть подписана всеми авторами.

7.1.6. Желательно также представить информацию о грантах, контрактах и других формах финансовой поддержки; заявление о конфликте интересов.

## 7.2. Резюме

7.2.1. К рукописи необходимо приложить резюме (объем не более 300 слов). Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, и его (их) полный адрес. В заголовке резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств.

7.2.2. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: Цель, Материал и методы, Основные результаты, Заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. Все данные, представленные в резюме, должны отражаться в рукописи.

7.2.3. В конце резюме должны быть представлены 5–6 ключевых слов или словосочетаний.

7.2.4. Редакция будет благодарна авторам за предоставление помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.

## 7.3. Список выбранных сокращений и их определения

7.3.1. Для экономии места в журнале во всей рукописи могут быть использованы до 10 сокращений общих терминов (например, ЭКГ, ЧКВ, АКШ) или названий (GUSTO, SOLVD, TIMI). На отдельной странице, следующей за структурированным рефератом, приводится список выбранных сокращений и их определения (например, АКШ – аортокоронарное шунтирование). Специальные термины следует приводить в русском переводе (по возможности) и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Строго не рекомендуется применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

## 7.4. Текст

7.4.1. Текст рукописи оригинальных работ должен быть структурирован на Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

7.4.2. Текст рукописи описания клинического случая, обзоров и лекций может быть не структурирован, но желательно включать разделы (тексты) Обсуждение и Заключение (Выводы, Рекомендации).

7.4.3. В заголовке работы необходимо указывать международное название лекарственных средств. Исключения составляют случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (например, при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). В тексте можно использовать торговое название, но не более 1 раза на стандартную страницу (1800 знаков с пробелами).

7.4.4. Необходимо использовать заголовки и подзаголовки в разделах Методы, Результаты и Обсуждение. Каждая ссылка, рисунок и таблица должны быть пронумерованы и указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.5. Все единицы измерения в рукописи должны быть представлены в системе СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

7.4.6. Каждый рисунок, схема, таблица, фотоиллюстрация, ссылка на литературу, источник должны быть указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.7. Ссылки в тексте обозначать (представлять) арабскими цифрами в квадратных скобках.

## 7.5. Статистика

7.5.1. Все публикуемые материалы могут быть рассмотрены на соответствие и точность статистических методов и статистическую интерпретацию результатов. В разделе Методы должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез. При использовании более сложных статистических методов (помимо t-теста, хи-квадрата, простой линейной регрессии) должен быть указан статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

## 7.6. Благодарности

7.6.1. Раздел Благодарности или Приложение должен содержать не более 100 слов.

## 7.7. Ссылки

7.7.1. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. Список литературы необходимо составлять в порядке цитирования авторов. Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

7.7.2. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

7.7.3. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, тезисы, опубликованные более двух лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т. п.). Обозначить принадлежность материала к тезисам в скобках – (тезисы).

7.7.4. Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в Перечень журналов, рекомендуемых ВАК.

7.7.5. С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация источников,

представленные на других языках с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При наличии оригинальной транслитерации указанного источника используется последняя. Редакция будет признательна авторам за предоставление транслитерированного варианта списка литературы. Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://translit.ru>.

7.7.6. За правильность приведенных в списке литературы источников ответственность несут авторы.

7.7.7. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для её баз данных (Library's MEDLINE / PubMed database) и обновленному в 2009 г. В отношении информации по рекомендуемым форматам разнообразных типов ссылок авторам следует проконсультироваться на сайте NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Ниже приведены примеры оформления ссылок в соответствии с рекомендациями NLM.

### **Периодические издания**

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285 (18): 2370-5.

#### **Источники на других языках с транслитерацией:**

Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, et al. Analysis of heart rate variability using different ECG systems (guidelines). Vestnik aritmologii. 2002;24:65-86. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и соавт. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2002;24:65-86).

Сначала пишутся фамилии авторов, затем следуют инициалы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Обратите, пожалуйста, внимание на пунктуацию ссылок. Между названием журнала и годом его выпуска ставится точка и пробел, после года выпуска следует без пробела точка с запятой, том (номер), двоеточие, страницы. Нет никаких обозначений «том», «№», «страницы». Ссылки на российские периодические источники лите-

ратуры часто не имеют тома или сквозной нумерации страниц в течение года. В этом случае в скобках следует указывать номер выпуска.

Если авторов более 4, можно указать первых 3 авторов и написать «et al.» или «и др.». Если авторов 4 и менее, надо указывать всех авторов.

### **Главы в книге**

Swanton RH, Banerjee S. Cardiac Failure. In: Swanton RH, Banerjee S, eds. Swanton's Cardiology: A concise guide to clinical practice Sixth Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. pp. 255-309.

#### **Источники на других языках с транслитерацией:**

Belenkov YuN. Cardiomyopathies. In.: Chazov EI, Belenkov YuN, eds. Rationale for drug therapy of cardiovascular diseases: A guide for medical practitioners. Moscow: Litterra Publishers; 2006. pp. 431-452. Russian (Беленков Ю.Н. Кардиомиопатии. В кн.: Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., редакторы. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2006. с. 431-452).

В ссылке на главу в книге сначала следует указывать авторов соответствующей главы, затем название главы. Далее следует указать «В кн.:

» или «In:», потом редакторов (титовых авторов) книги, ее название, номер издания, издательство, город выпуска, год и страницы, относящиеся к соответствующей главе. Обратите внимание на пунктуацию. Нет никаких кавычек. В российских источниках города издания Москва и Санкт-Петербург могут обозначаться коротко буквами М и СПб, соответственно.

### **Книга**

#### **Источники на других языках с транслитерацией:**

Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo; 2008. Russian (Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство; 2008).

### **Веб-сайты**

Веб-сайты должны быть перечислены в списке литературы, но не в тексте. Ссылки на веб-сайты следует использовать только тогда, когда оригинальный текст недоступен. Ссылки должны быть оформлены следующим образом:

WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). [www.who.int/csr/sars/en/index.html](http://www.who.int/csr/sars/en/index.html). Дата последнего обновления: June 1 2010. Дата последнего доступа: June 10 2010.

## 7.8. Графики, схемы, рисунки

7.8.1. Графики, схемы и рисунки принимаются в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть размещены на отдельных страницах, пронумерованы в порядке упоминания в тексте, иметь название и при необходимости примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заполнений). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. Не разрешается использовать 3-D модели для гистограммы. В тексте статьи следует обозначать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

7.8.2. Фотографии должны быть в электронном виде с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Место обрезки на микрофотографии должно показывать только основные поля. Необходимо указать особенности стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полутоновых иллюстрациях должны контрастировать с фоном.

7.8.3. Надписи на рисунках и фотографиях должны быть достаточного размера, чтобы быть разборчивыми после сжатия для публикации. Оптимальный размер 12 пунктов.

7.8.4. Все используемые сокращения должны быть определены или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды.

Все используемые символы (стрелки, окружности и т. п.) должны быть объяснены.

7.8.5. Если используются данные, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

## 7.9. Таблицы

7.9.1. Таблицы должны быть напечатаны через двойной интервал, иметь номер, соответствующий порядку упоминания в тексте, и название. Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. Данные, представленные в таблицах, не должны дублироваться в тексте или рисунке. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ( $M \pm m$ ;  $M \pm SD$ ; Me; Mo; перцентили и т. д.). Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. При необходимости приводятся пояснительные примечания ниже таблицы.

7.9.2. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: \*, †, ‡, §, ||, ¶, #, \*\*, †† и т. д.

7.9.3. Если используются таблицы, публиковавшиеся ранее, желательно\* указание на письменное разрешение от издателя.