



Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Распространенность
«идеального сердечно-
сосудистого здоровья»
среди взрослого населения
Финляндии: национальное
исследование FINRISK 2007

Атеросклероз в истории
человечества:
HORUS-исследование
четырёх древних
популяций

Отчет
о III международном
форуме кардиологов
и терапевтов
24–26 марта 2014 г.,
г. Москва

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

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

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Фонд содействия развитию кардиологии
«Кардиопрогресс»
При поддержке Российского кардиологического общества

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

24–26 марта 2015 г.

- Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация о Форуме размешена на официальном вебсайте
www.cardioproggress.ru

г. Москва



**Международный журнал сердца
и сосудистых заболеваний
Издание Фонда содействия развитию
кардиологии «Кардиопрогресс»**

«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.

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 Vulic, 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

Письма в редакцию отправлять по адресу:

Мамедов Мехман, заместитель главного

редактора: editor.ihvdj@gmail.com

Статьи для публикации отправлять

по адресу:

Anna Artyeva, помощник редактора:

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 2, номер 3, июнь 2014

Содержание

Обращение главного редактора2

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**Распространенность «идеального сердечно-сосудистого
здоровья» среди взрослого населения Финляндии:
национальное исследование FINRISK 2007**

*Peltonen M., Laatikainen T., Borodulin K., Wikström K.,
Jousilahti P., Jula A., Männistö S., Salomaa V.,
Vartiainen E., Puska P.*3

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

**Мутация фактора свертывания V Лейден:
аргументы за общий скрининг**

Baum S.J.14

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Оценка состояния коронарных шунтов при помощи
компьютерной томографии на 64 срезах,
наш начальный опыт**

Baris M.M., Yilmaz E., Baris N.20

**Жесткость аорты и возможности ее медикаментозной
коррекции у пациентов с артериальной
гипертензией и ожирением**

Е.Ю. Шупенина, Ю.А. Васюк, А.Б. Хадзегова, Е.В. Надина28

**Статиновая миопатия как клиническая проблема.
Можем ли мы помочь?**

Zlatohlavek L.35

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Атеросклероз в истории человечества:

HORUS-исследование четырех древних популяций39

ОТЧЕТ О ФОРУМЕ

**Отчет о III международном форуме кардиологов
и терапевтов 24–26 марта 2014 г., г. Москва.**43

Инструкция для авторов46



Обращение главного редактора

Глубокоуважаемые коллеги!

Мне приятно сообщить, что популярность нашего журнала растет, увеличивается число присылаемых статей, расширяется их география.

Опубликованные в этом номере журнала статьи разнообразные по рассматриваемым в них проблемам:

- снижение мышечных симптомов при лечении статинами с помощью Co Q10;
- возможности компьютерной томографии, ангиографии при оценке коронарных шунтов;
- уменьшение жесткости артерий с помощью лекарственной терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением;
- целесообразность скрининга фактора 5 Leiden для оценки риска венозных тромбозов;
- исследование мумий с помощью компьютерной томографии для выявления признаков атеросклероза в популяциях древних;
- оценка распространенности «идеального сердечно-сосудистого здоровья» среди финского населения

Итогам прошедшего в Москве 24–26 марта 2014 г. Международного форума кардиологов и терапевтов посвящена отдельная статья, подготовленная организаторами форума.

Мы надеемся, что содержание третьего номера журнала будет интересным для широкого круга читателей, и ждем ваших отзывов, предложений, статей.

Искренне Ваш,
Академик РАН **Р.Г. Оганов**



Распространенность «идеального сердечно-сосудистого здоровья» среди взрослого населения Финляндии: национальное исследование FINRISK 2007

**Peltonen M.* , Laatikainen T., Borodulin K., Wikström K., Jousilahti P., Jula A.,
Männistö S., Salomaa V., Vartiainen E., Puska P.**

Отдел профилактики хронических заболеваний,
Национальный институт здравоохранения и социального обеспечения (THL),
P.O. Box 30, FI-00271 Хельсинки, Финляндия

Авторы:

Markku Peltonen, доктор медицинских наук, профессор-исследователь, Национальный институт здравоохранения и социального обеспечения

Tiina Laatikainen, профессор, Национальный институт здравоохранения и социального обеспечения; Институт общественного здоровья и клинического питания, Факультет наук о здоровье, Университет Восточной Финляндии; Окружная больница Северной Карелии, Финляндия

Katja Borodulin, доктор медицинских наук, доцент, Национальный институт здравоохранения и социального обеспечения

Katja Wikström, магистр наук, научный сотрудник, Национальный институт здравоохранения и социального обеспечения

Pekka Jousilahti, профессор-исследователь, Национальный институт здравоохранения и социального обеспечения

Antti Jula, профессор-исследователь, Национальный институт здравоохранения и социального обеспечения

Satu Männistö, доктор медицинских наук, доцент, Национальный институт здравоохранения и социального обеспечения

Veikko Salomaa, профессор-исследователь, Национальный институт здравоохранения и социального обеспечения

Erkki Vartiainen, профессор-исследователь, Национальный институт здравоохранения и социального обеспечения

Pekka Puska, профессор-исследователь, Национальный институт здравоохранения и социального обеспечения

Резюме

Цель

Несмотря на значительное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в течение последних десятилетий в Финляндии, структура факторов риска (ФР) среди населения оставляет желать лучшего. Цель исследования – оценить распространенность «идеального сердечно-сосудистого (СС) здоровья» среди финских мужчин и женщин в возрасте 25–74 лет.

Материал и методы

В 2007 г. в Финляндии было проведено кросс-секционное популяционное исследование на основе обследований. Из национального регистра населения была взята случайная выборка, стратифицированная по полу и возрасту. Общее число пациентов в исследовании составило 2128 мужчин и 2613 женщин. «Идеальные» метрики здоровья сердечно-сосудистой системы (ССС) были определены в соответствии с последними рекомендациями Американской ассоциации сердца (АНА), и учитывали поведенческие ФР: курение, физическая активность, диета, ожирение; биологические и физиологические ФР: артериальное давление, уровень общего холестерина, глюкозы в крови.

Результаты

Распространенность «идеального СС здоровья» была самой низкой по уровню физической активности, артериального давления и диете среди всех учитываемых семи ФР. Взятые вместе, частоты наличия 5 или более показателей «идеального» здоровья из 7 составили всего 8,8% (95% ДИ: 7,7–10,0) у женщин и 3,0% (95% ДИ: 2,3–3,8) у мужчин. Для сравнения, доля мужчин и женщин с менее чем 3 идеальными метриками составила 50,4% (95% ДИ: 48,5–52,3) у женщин и 69,0% (95% ДИ: 67,0–71,9) у мужчин. Возраст негативно влиял на число факторов «идеального СС здоровья».

Заключение

Распространенность «идеальных» показателей поведения связанного со здоровьем и факторов здоровья ССС низка среди взрослого населения Финляндии.

Ключевые слова

Сердечно-сосудистое здоровье, факторы риска, поведение в отношении здоровья, исследование состояния здоровья населения, Финляндия.

Prevalence of ideal cardiovascular health in an adult Finnish population: the national FINRISK 2007 study

Peltonen M.^{*}, Laatikainen T., Borodulin K., Wikström K., Jousilahti P., Jula A., Männistö S., Salomaa V., Vartiainen E., Puska P.

Authors:

Markku Peltonen, PhD, Research Professor, National Institute for Health and Welfare

Tiina Laatikainen, MD, Professor, National Institute for Health and Welfare; Institute of Public Health and Clinical Nutrition, Faculty of Health Sciences, University of Eastern Finland; Hospital District of North Karelia, Finland

Katja Borodulin, PhD, Adjunct Professor, National Institute for Health and Welfare

Katja Wikström, MSc, Researcher, National Institute for Health and Welfare

Pekka Jousilahti, MD, Research Professor, National Institute for Health and Welfare

Antti Jula, MD, Research Professor, National Institute for Health and Welfare

Satu Männistö, PhD, Adjunct Professor, National Institute for Health and Welfare

Veikko Salomaa, MD, Research Professor, National Institute for Health and Welfare

Erkki Vartiainen, MD, Research Professor, National Institute for Health and Welfare

Pekka Puska, MD, Research Professor, National Institute for Health and Welfare

Summary

Aim

Despite major reductions in cardiovascular disease (CVD) mortality rates during the past decades in Finland, the risk factor pattern of the population leaves much room for improvement. The aim of this study was to assess the prevalence of ideal cardiovascular (CV) health in Finnish men and women aged 25–74 years.

Material and methods

Cross-sectional population-based health examination survey was conducted in 2007 in Finland. Age and sex stratified random sample was drawn from the national population register. The total number of individuals in the analyses was 2,128 men and 2,613 women. Ideal CV health metrics were defined according to the recent guidelines of the American Heart Association (AHA), considering behavioural factors (smoking, physical activity, diet, obesity), biological and physiological risk factors (blood pressure, total cholesterol, blood glucose).

Results

The prevalence of ideal CV health was the lowest for the physical activity, diet and blood pressure among the total of seven factors considered. Taken together, the prevalence of having 5 or more health metrics as ideal out of the 7 was just 8.8 % (95% CI: 7.7–10.0) in women and 3.0 % (95% CI: 2.3–3.8) in men. In contrast, the proportions of men and women with less than 3 of the metrics as ideal were 50.4 % (95% CI: 48.5–52.3) in women and 69.0% (95% CI: 67.0–71.9) in men. Age was negatively associated with the number of ideal CV health factors.

Conclusion

The prevalence of ideal CVD related health behaviour and health factors is low in the Finnish adult population.

Keywords

Cardiovascular health, risk factors, health behaviour, health survey, Finland

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности в Финляндии и во всем мире. Во многих западных странах по-возрастные коэффициенты смертности снижаются, однако в большинстве развивающихся стран темпы заболеваемости растут [1]. Основными традиционными факторами риска (ФР) ССЗ являются артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС) и курение [2]. Уровни артериального давления (АД) и общего холестерина (ОХС) крови могут быть изменены здоровым образом жизни, включающим диету и физическую активность (ФА) [2–4].

В Финляндии с конца 1960-х наблюдается заметное снижение смертности от ССЗ. У мужчин трудоспособного возраста распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) снизилась на 80% [5]. Это снижение наблюдается параллельно уменьшению распространенности курения и снижению АД и уровня ОХС [5]. Большая доля снижения смертности от ИБС объясняется изменениями ФР, меньшая часть объясняется достижениями в лечении и уходе за больными [5].

Несмотря на благоприятную тенденцию в плане смертности от ССЗ и профиля ФР, есть еще масса возможностей для улучшения состояния здоровья сердечно-сосудистой системы (ССС) среди населения Финляндии. Распространенность курения в Финляндии в возрастной группе 15–64 лет составляет 19% у мужчин и 13% у женщин [6], а средние уровни ОХС крови все еще выше заданных в современных рекомендациях [5]. При сравнении с другими странами, уровень АД у населения Финляндии все еще относительно высок [7].

Недавно American Heart Association (AHA) разработала комплекс из 7 показателей для оценки «идеального СС здоровья» [8]. Предлагаемая концепция «идеального СС здоровья» уделяет больше внимания здоровому образу жизни и ФР, ведущим к заболеваемости и смертности, а не заболеванию как таковому. Эти измеримые показатели будут использоваться для оценки реализации программы AHA Strategic Impact Goal 2020, целью которой является улучшение здоровья ССС и уменьшение смертности от ССЗ и инсульта.

Цель настоящего исследования – оценить распространенность «идеального СС здоровья» в по-

пуляционном исследовании взрослого населения Финляндии.

Материал и методы

В 2007 г в Финляндии среди мужчин и женщин в возрасте 25–74 лет было проведено национальное кросс-секционное популяционное исследование FINRISK, с целью оценки уровней ФР среди населения. Исследование было выполнено в пяти географических зонах: городах Хельсинки и Вантаа (столичный округ), районах Турку и Лоймаа и провинциях Северное Саво, Северная Карелия и Оулу. Из национального регистра населения была взята случайная выборка людей в возрасте 25–74 лет, стратифицированная таким образом, что в каждой географической зоне были выбраны 200 человек каждого пола и каждого 10-летнего интервала по возрасту. Общий объем выборки составил, таким образом, 10 тыс. человек, а отобранная в исследование выборка составила 9957 человек после исключения тех, кто погиб или переехал из географической зоны между временем отбора выборки и запланированной датой обследования.

Общая доля лиц принявших участие в исследовании составила 68% (n=6733). Из них 475 человек только заполнили анкеты, но не участвовали в обследовании, поэтому были исключены. Выборка была дополнительно ограничена теми, кто участвовал в субисследовании с измерением уровня глюкозы натощак (n = 5024). Кроме того, из исследования были исключены 283 человека с ССЗ в анамнезе на момент обследования. Таким образом, в анализ были представлены данные по 2128 мужчинам и 2613 женщинам.

Обследование проводили в соответствии со стандартизованным протоколом на основе протокола проекта *Всемирной организации здравоохранения* по многонациональному мониторингу тенденций и детерминант ССЗ (WHO MONICA) [9] и более поздними рекомендациями Европейского проекта по мониторингу рисков для здоровья [10]. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике окружной больницы Хельсинки и Уусимаа. От всех участников было получено письменное информированное согласие.

В каждую исследовательскую группу географической зоны вошли пять медсестер, которые проводили обследование. Медсестры были специально обучены методологии обследования. Обследование состояло из самостоятельно заполняемой анкеты и медицинского обследования, которое включало антропометрические измерения,

определение АД и анализ крови. Анкета, вместе с письмом-приглашением на обследование, была отправлена по почте всем отобранным участникам. Физикальные измерения и отбор проб крови проводили специально обученные медсестры в местных медицинских центрах или других местах проведения обследования. Лабораторные измерения проводились централизованно в Отделении риска заболеваемости при *Национальном институте здравоохранения и социального обеспечения* в Хельсинки. Клиническая лаборатория Отделения риска заболеваемости (номер T077) аккредитована Аккредитационной службой Финляндии, FINAS, и она отвечает требованиям стандарта SFS-EN ISO/IEC 17025:2005.

«Идеальное СС здоровье» определяли в соответствии с современными рекомендациями АНА [8]. Для оценки «идеального СС здоровья» использовали комплекс из 7 показателей, включавших поведенческие ФР: курение, ФА, диета, ожирение (Ож); и биологические и физиологические ФР: АД, уровень ОХС, глюкозы в крови. Что касается ФА и диеты, адаптация первоначального определения была проведена в связи с отсутствием соответствующих данных.

Измерение АД. Медсестры, измерявшие АД, перемещались между местами проведения исследования, чтобы исключить возможное влияние наблюдателя при сравнении результатов из разных центров. Использовали стандартный ртутный сфигмоманометр с манжетой шириной 14 см и длиной 40 см. Для регистрации диастолического АД (ДАД) использовали пятую фазу тонов Короткова, значения округляли до ближайшего четного числа. АД измеряли три раза, и в анализе использовали среднее из двух последних измерений.

Участники с систолическим АД (САД) <120 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст., не использующие антигипертензивные средства, считались имеющими «идеальное СС здоровье». Участников с САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 рассматривали как имеющих плохое здоровье ССС. Всех остальных участников относили к промежуточной категории.

Взятие проб крови. Образцы венозной крови были взяты у каждого участника натощак для определения ОХС в крови ферментативным методом (Abbott Diagnostics Europe, Висбаден, Германия) с использованием клинического химического анализатора Abbott Architect c8000. Уровень ОХС в крови < 5,18 ммоль/л считали «идеальным» показателем; ≥ 5,18 ммоль/л до 6,18 ммоль/л – промежуточным; а ≥ 6,19 ммоль/л – плохим показателем.

Уровень глюкозы в плазме крови определяли гексокиназным методом (Abbott Laboratories, Abbott Park, штат Иллинойс, США). Уровень глюкозы в плазме < 5,6 ммоль/л без применения гипогликемических средств считали «идеальным»; $\geq 5,6$ ммоль/л и до 7,0 ммоль/л или < 5,6 ммоль/л с использованием гипогликемических средств считали промежуточным; и $\geq 7,0$ ммоль/л – неблагоприятным показателем здоровья ССС.

Ожирение. Вес и рост участников измеряли в легкой одежде и без обуви. Рост измеряли с точностью до 0,1 см, а вес округляли до ближайших 100 г. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как вес (кг) деленный на рост в квадрате (м^2).

ИМТ < 25 $\text{кг}/\text{м}^2$ считали нормальным («идеальным»); 25–29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – промежуточным; ≥ 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ как неблагоприятный показатель здоровья ССС.

Физическая активность. ФА оценивали в свободное время и во время поездок на работу, используя короткие самостоятельно заполняемые анкеты. ФА в свободное время была разделена на четыре категории, отражающие еженедельный объем и интенсивность физических нагрузок (ФН). Категории не соответствуют современным рекомендациям по адекватной ФА, но помогают выделить лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, от умеренно активных и энергичных людей. Ежедневные поездки в ту и другую сторону оценивали в минутах ходьбы, езды на велосипеде или иной ФН и далее проводили деление на низкую ежедневную ФА (0–29 мин в сут.) и интенсивную ежедневную ФА (> 30 мин в сут.).

На основании данных о ФА свободного времени и повседневной ФА формировали показатель следующим образом: тех, кто был физически активным, как во время отдыха, так и в повседневной жизни, считали имеющими нормальный показатель; тех, кто был малоактивен, и в том и в другом случае, считали имеющими плохой показатель; а все остальные, т. е. те, которые были активны либо во время досуга, либо при поездках на работу, но не в обоих случаях, считались имеющими средний уровень ФА в отношении здоровья ССС.

Диета. Информацию о диете собирали с помощью самостоятельно заполняемого опросника по частоте приемов пищи. Для определения здорового питания использовали 4 компонента: ежедневное потребление фруктов или овощей, употребление в пищу рыбы ≥ 2 раза в неделю, употребление маложирного молока и растительных масел в приготовлении пищи в домашних условиях.

Исходя из полученных данных, диетический показатель выводили следующим образом: те, у кого в диете имелись все 4 компонента – фрукты и овощи, рыба, молоко и масло, используемое для приготовления пищи, считались имеющими «идеальную» диету относительно здоровья ССС. Те, кто не выполнил ни одного критерия здорового питания, считались имеющими плохой уровень показателя. Все остальные, т. е. те, кто использовал, как минимум, один критерий, но не все, считались имеющими промежуточный уровень показателя.

Курение. Курение оценивали по структурированным вопросам в самостоятельно заполняемой анкете. На основе этих ответов, участники были разделены на три категории: никогда не курили («идеальный» показатель); бывшие курильщики (промежуточный) и курящие (плохой).

Статистический анализ. Для характеристики исследуемой популяции использовали средние значения, стандартные отклонения и проценты. Распространенность отдельных показателей здоровья была рассчитана отдельно для мужчин и женщин. Общее количество «идеальных» факторов здоровья ССС подсчитывали по полу и возрасту. Различия между группами оценивали с помощью t-теста для непрерывных переменных и χ^2 и модель логистической регрессии для качественных признаков. Все значения p являются двусторонними, и значения $p < 0,05$ оценивали как статистически значимые. Использовали статистический пакет Stata, версия 12.1.

Результаты

Характеристики исследуемой популяции приведены в таблице 1. Средний возраст составил 52 года (диапазон 25–74) и средний ИМТ 27 $\text{кг}/\text{м}^2$. Мужчины имели более высокое АД, уровень триглицеридов (ТГ) и глюкозы крови, и более низкое содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП) по сравнению с женщинами.

Все отдельные показатели здоровья, кроме ФА, указывали на худшее здоровье ССС у мужчин по сравнению с женщинами (таблица 2). Треть участников имели низкий уровень ФА, в то же время только 15% имели нормальную ФА. Большинство участников обладали промежуточным уровнем показателя диеты. Среди женщин, 66% никогда не были курильщиками, у мужчин, для сравнения, – 46%. Более 20% как мужчин, так и женщин страдали Ож – ИМТ ≥ 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ и, следовательно, имели плохой уровень этого показателя.

Таблица 1

Характеристики исследуемой популяции

	Женщины		Мужчины		Значение p
	Среднее	Ст. откл.	Среднее	Ст. откл.	
Количество (n)	2613		2128		
Возраст, лет	51,5	13,6	52,4	13,3	0,019
Масса тела, кг	71,3	14,2	84,5	13,8	<0,001
ИМТ, кг/м ²	26,9	5,4	27,3	4,0	0,011
САД, мм рт. ст.	131,2	20,3	136,4	18,3	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	77,0	10,4	81,5	11,4	<0,001
ОХС крови, ммоль/л	5,31	0,98	5,30	0,99	0,636
ХС ЛВП, ммоль/л	1,57	0,37	1,31	0,33	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,25	0,78	1,61	1,02	<0,001
Глюкоза в плазме натощак, ммоль/л	5,73	0,78	6,13	1,09	<0,001

Таблица 2

Отдельные показатели «идеального СС здоровья»

		Женщины	Мужчины	Значение p
		Доля, %	Доля, %	
Поведение, связанное со здоровьем:				
Курение	«Идеальный» показатель*	66,3	45,9	<0,001
	Промежуточный	19,1	32,7	
	Плохой	14,6	21,4	
ФА	«Идеальный» показатель	13,8	15,5	0,276
	Промежуточный	48,8	48,1	
	Плохой	37,4	36,4	
Диета	«Идеальный» показатель	12,6	24,1	<0,001
	Промежуточный	73,5	65,3	
	Плохой	13,9	10,6	
ИМТ	«Идеальный» показатель	42,3	29,0	<0,001
	Промежуточный	34,1	50,4	
	Плохой	23,5	20,6	
Показатели состояния здоровья:				
ОХС крови	«Идеальный» показатель	47,5	45,9	0,049
	Промежуточный	33,5	36,7	
	Плохой	19,0	17,4	
АД	«Идеальный» показатель	26,7	12,2	<0,001
	Промежуточный	41,2	42,4	
	Плохой	32,2	45,4	
Глюкоза	«Идеальный» показатель	50,2	24,8	<0,001
	Промежуточный	46,3	66,2	
	Плохой	3,5	9,1	

Примечание: * определения «идеальных», промежуточных и плохих показателей здоровья приведены в разделе Методы.

По ФР развития ССЗ 32% мужчин и 45% женщин имели плохой показатель здоровья в плане величины АД (таблица 2). Уровень ОХС крови оказался «идеальным» у 48% женщин и 46% мужчин. Содержание глюкозы крови было более благоприятным у женщин по сравнению с мужчинами.

При совместной оценке 7 отдельных показателей здоровья, распределение числа «идеальных» факторов здоровья ССС показано на рисунке 1. Доля участников с ≥ 5 из 7 «идеальных» показателей здоровья составила 8,8% [95% ДИ: 7,7–10,0] у женщин и 3,0% [95% ДИ: 2,3–3,8] у мужчин. Для сравнения, доля мужчин и женщин с < 3 «идеальными» показате-

телями составила 50,4% [95% ДИ: 48,5–52,3] у женщин и 69,0% [95% ДИ: 67,0–71,9] у мужчин.

Как и предполагали, возраст был обратно пропорционален количеству «идеальных» показателей здоровья ССС (рисунок 2). Тем не менее, уже в самой младшей возрастной группе 25–34 года, доля участников с ≥ 5 «идеальными» показателями здоровья составила всего 23,9% [95% ДИ: 19,6–28,5] у женщин и 8,6% [95% ДИ: 5,5–12,8] у мужчин.

Обсуждение

Это исследование показывает, что распространенность «идеального СС здоровья» очень низкая сре-

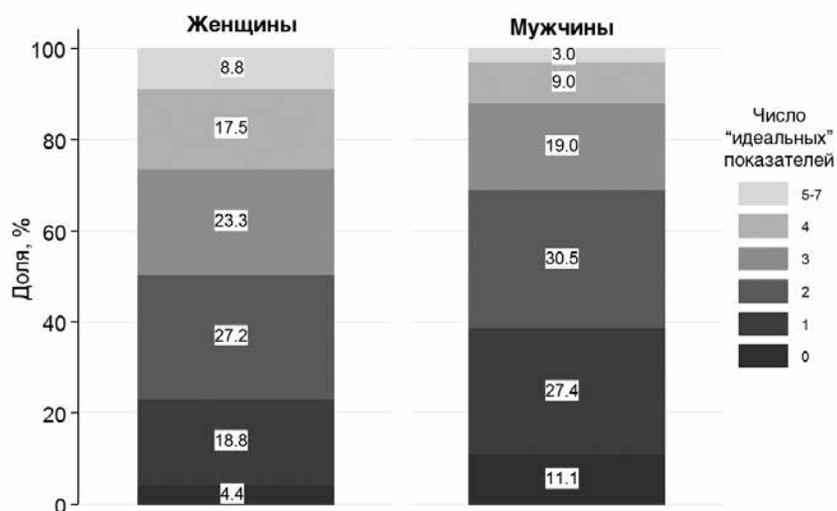


Рис. 1. Распределение числа показателей «идеального СС здоровья» по полу

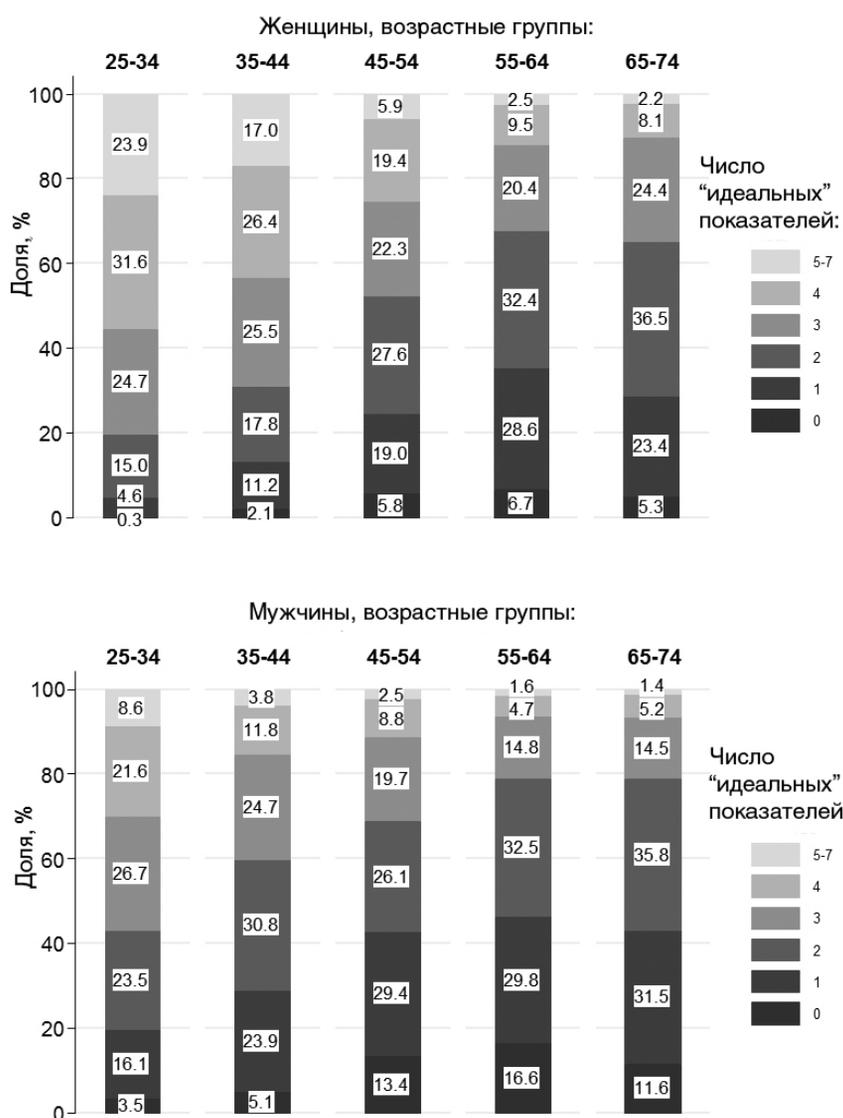


Рис. 2. Распределение числа показателей «идеального СС здоровья» по полу и возрасту.

ди взрослого населения Финляндии. Результаты показывают, что, несмотря на значительный прогресс в течение последних десятилетий, существуют еще значительные возможности для его улучшения и потенциал для снижения распространенности ССЗ в Финляндии на популяционном уровне. Стоит отметить, что распространенность «идеального СС здоровья» низкая уже в младших возрастных группах. Низкая распространенность «идеального СС здоровья» наблюдается и в других странах. Исходя из определения «идеального СС здоровья», предложенного АНА, распространенность такового оказалась крайне низкой по результатам обследования отдельных групп среднего возраста в США [11]. В Канаде, на основании индекса здоровья, так называемого CANHEART, < 10% взрослых людей имели «идеальное СС здоровье» [12]. Эти результаты хорошо согласуются с результатами настоящего исследования.

«Идеальное СС здоровье» является инструментом для оценки целесообразности и потенциала профилактики ССЗ и пропаганды здорового образа жизни среди населения. Его распространенность также может использоваться в качестве инструмента для мониторинга прогресса профилактики на популяционном уровне. Хотя этот инструмент в первую очередь полезен для здоровья ССС, ФР, особенно поведенческие, также тесно связаны со многими другими неинфекционными заболеваниями (НИЗ). Таким образом, этот инструмент хорошо подходит для более общего мониторинга прогресса в профилактике НИЗ и укрепления здоровья населения. Отдельные показатели здоровья являются центральными мишенями и индикаторами в новом Глобальном плане действий ВОЗ по неинфекционным заболеваниям на 2013–2020 гг. [13].

Понятие «идеального СС здоровья» включает как традиционные ФР ССЗ, так и поведенческие ФР, связанные с ними. Таким образом, данный метод может быть использован в качестве инструмента мотивации в профилактической работе. Одновременно, методы определяют популяционные риски, т.е. потребности общественного здравоохранения и необходимость изменения уровней и распределения этих факторов среди населения. Это требует комплексных мер, в т.ч. государственной политики, пропаганды здорового образа жизни и межотраслевых решений, как указано, например, в Глобальном плане действий ВОЗ по неинфекционным заболеваниям на 2013–2020 гг. [13].

Количество показателей «идеального СС здоровья», как было установлено в США, является силь-

ным предиктором как общей смертности, смертности от ССЗ, так и смертности от отдельных конкретных заболеваний [14, 15]. Недавно были опубликованы результаты аналогичного исследования, выполненного в Китае [16]. Несколько более ранних работ использовали концепцию низкого профиля ФР и продемонстрировали ее ассоциацию с будущим дебютом заболевания [17, 18]. Таким образом, проспективные исследования, использующие концепцию «идеального СС здоровья» позволят оценить возможности уменьшения распространенности ССЗ в популяции, указывая на фактическую смертность и заболеваемость ССЗ.

Существуют некоторые ограничения, которые необходимо учитывать. Имеющиеся данные по ФА и диете не соответствуют определению показателей по рекомендациям АНА; вместо них использовались адаптированные определения, которые принимали во внимание некоторые аспекты здорового питания и ФА. Следует оценить справедливость этих показателей при составлении национальных рекомендаций. Во-вторых, доля отказывающихся участвовать в популяционных исследованиях велика, особенно в младших возрастных группах. Трудно указать точно влияние отказавшихся на оценку распространенности «идеального СС здоровья». Исторически считается, что отказавшиеся участвовать в обследовании населения в Финляндии имеют худшее здоровье ССС [19]. Таким образом, вполне возможно, что представленные авторами оценки распространенности «идеального СС здоровья», хотя и очень низкие, все еще слишком оптимистичны. В-третьих, полученные оценки «идеального СС здоровья» были отмечены у лиц без анамнеза ССЗ. Поэтому, если брать население в целом, распространенность ФР ССЗ и нездоровых типов поведения еще больше, учитывая, что люди с анамнезом ССЗ не могут рассматриваться, как имеющие «идеальное СС здоровье».

В настоящей работе выполнено кросс-секционное популяционное исследование для оценки распространенности «идеального СС здоровья». В будущем такие показатели или адаптированные параметры могут быть использованы для мониторинга изменений в популяции с течением времени, а именно изменений в распространенности «идеального СС здоровья» и его компонентов, как поведенческих, так и непосредственно связанных со здоровьем. Такой тип мониторинга может быть особенно полезным в более молодых возрастных группах, где уровень заболеваемости и общий риск еще достаточно низкие.

Разработка проверенных, культурно адаптированных показателей, которые можно использовать при определении «идеального СС здоровья» позволит увеличить ценность этого инструмента. Это может быть включение в понятие других типов поведения, связанного со здоровьем. Оценка «идеального СС здоровья» в популяционных подгруппах, например, в разных социально-экономических слоях населения, может быть использована для разработки более конкретных мероприятий по укреплению здоровья населения.

Заключение

Несмотря на значительное снижение распространенности ССЗ в Финляндии в течение последних десятилетий, структура ФР среди населения оставляет желать лучшего. Должны быть разработаны и реализованы стратегии по увеличению доли здорового образа жизни на уровне всей популяции.

Литература

1. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011. 176 p.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. 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 (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701.
3. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013. [Epub ahead of print].
4. Hsu S, Ton VK, Dominique Ashen M, et al. A clinician's guide to the ABCs of cardiovascular disease prevention: the Johns Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease and American College of Cardiology CardioSource Approach to the Million Hearts Initiative. *Clin Cardiol*. 2013;36(7):383-93.
5. Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M, et al. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol*. 2010;39(2):504-18.
6. Helldán A, Helakorpi S, Virtanen S, Uutela A. Suomalaisen aikuisväestön terveyskäyttäytyminen ja terveys, kevät 2012. Health behaviour and health among the Finnish adult population, spring 2012. *Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL), Raportti 15/2013*. Helsinki: National Institute for Health and Welfare (THL); 2013. 193 p.
7. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289(18):2363-9.
8. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613.
9. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(2):105-14.
10. Tolonen H, Kuulasmaa K, Laatikainen T, Wolf H. European Health Risk Monitoring Project. Recommendation for indicators, international collaboration, protocol and manual of operations for chronic disease risk factor surveys. Helsinki (Finland): National Public Health Institute; 2002.
11. Bambs C, Kip KE, Dinga A, et al. Low prevalence of «ideal cardiovascular health» in a community-based population: the heart strategies concentrating on risk evaluation (Heart SCORE) study. *Circulation*. 2011;123(8):850-7.
12. MacLagan LC, Park J, Sanmartin C, et al. The CANHEART health index: a tool for monitoring the cardiovascular health of the Canadian population. *CMAJ*. 2014;186(3):180-7.
13. WHO. Global action plan for the prevention and control of non-communicable diseases 2013-2020. Geneva: World Health Organization; 2013.
14. Ford ES, Greenlund KJ, Hong Y. Ideal cardiovascular health and mortality from all causes and diseases of the circulatory system among adults in the United States. *Circulation*. 2012;125(8):987-95.
15. Dong C, Rundek T, Wright CB, et al. Ideal cardiovascular health predicts lower risks of myocardial infarction, stroke, and vascular death across whites, blacks, and hispanics: the northern Manhattan study. *Circulation*. 2012;125(24):2975-84.
16. Liu Y, Chi HJ, Cui LF, et al. The ideal cardiovascular health metrics associated inversely with mortality from all causes and from cardiovascular diseases among adults in a Northern Chinese industrial city. *PLoS One*. 2014;9(2):e89161.
17. Strandberg A, Strandberg TE, Salomaa VV, et al. A follow-up study found that cardiovascular risk in middle age predicted mortality and quality of life in old age. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(4):415-21.
18. Akesson A, Weismayer C, Newby PK, Wolk A. Combined effect of low-risk dietary and lifestyle behaviors in primary prevention of myocardial infarction in women. *Arch Intern Med*. 2007;167(19):2122-7.
19. Jousilahti P, Salomaa V, Kuulasmaa K, et al. Total and cause specific mortality among participants and non-participants of population based health surveys: a comprehensive follow up of 54 372 Finnish men and women. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59(4):310-5.



Мутация фактора свертывания V Лейден: аргументы за общий скрининг

Baum S.J.*

Автор

Seth J. Baum, член американской коллегии кардиологов, член американской коллегии профилактической медицины, член американской ассоциации сердца, член национальной ассоциации липидологов, медицинский директор по профилактической и интегративной кардиологии, отделение женской профилактической кардиологии, Институт Женского здоровья и благополучия имени Christine E. Lynn, окружная больница Бока-Ратон.

Внештатный доцент медицинского факультета Университета Майами.

Резюме

В 1994 г. доктор Bertina RM, et al. обнаружили Лейденскую мутацию фактора свертывания V, наиболее распространенную причину тромбофилии, имеющую место у 5% европейцев. С тех пор сотни тысяч людей пострадали от тромбоза венозного происхождения, и многие из них погибли из-за наличия этой мутации. В настоящее время общий скрининг для выявления этой мутации не проводится. Обзор публикаций по патофизиологии Лейденской мутации, ее распространенности и взаимодействию с различными, часто встречающимися обстоятельствами, такими как прием контрацептивов per os, беременность и хирургические вмешательства, показывает необходимость общего скрининга. В эпоху медицины ориентированной на пациента естественно, что пациенты заслуживают право знать о наличии у них Лейденской мутации для того, чтобы принимать обоснованные решения не только в выборе противозачаточных средств, но и для контроля различных обстоятельств высокого риска. Эта редакционная статья направлена на привлечение внимания к данной проблеме и предложение гипотезы. Следует или не следует проводить популяционные скрининги для выявления этого частого и угрожающего жизни нарушения?

Ключевые слова

Лейденская мутация V фактора системы свертывания, тромбофилии, оральная контрацепция, эмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, венозная тромбозная болезнь.

Factor Five Leiden: the case for global screening

Baum S.J.

Author:

Seth J. Baum, MD, FACC, FACPM, FAHA, FNLA, Preventive and Integrative Cardiology, Medical Director, Women's Preventive Cardiology, Christine E. Lynn Women's Health and Wellness Institute, Boca Raton Regional Hospital
Voluntary Associate Professor of Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami

Abstract

In 1994 Dr. Bertina et al. discovered Factor Five Leiden, the most common cause of the thrombophilias, occurring in 5% of the Caucasian population. Since then, hundreds of thousands of individuals have experienced venous thromboembolic events and many have died as a consequence of this mutation. Currently global screening for this mutation has not been advocated. A review of the Factor Five Leiden pathophysiology, prevalence, and impact on a variety of common conditions such as oral contraception, pregnancy, and surgery helps establish the case for global screening. In this era of patient-centric medicine, the contention is that patients deserve the right to know their Factor Five Leiden status in order to make informed decisions about not only birth control choices, but also management during high-risk circumstances. This editorial is meant to be thought provoking and hypothesis generating. Should we or should we not screen the public for this common and life-threatening disorder?

Keywords

Factor Five Leiden, thrombophilias, oral contraception, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, venous thromboembolic disease

«Даже одна не предотвращенная смерть от заболевания сердца и инсульта – это слишком много», заявил Tom Frieden, магистр здравоохранения, директор *Центра по контролю и профилактике заболеваний*, указывая на необходимость предотвратить ~ 200 тыс. случаев смерти среди людей в возрасте < 75 лет [1]. Никто не осмелится оспаривать заявления директора; это было бы слишком бессердечно. Снижение смертности и заболеваемости является основным направлением деятельности врачей. Через призму вышесказанного целесообразно представить теоретические и практические аспекты проблемы Лейденской мутации и предложить простую стратегию, позволяющую спасти многие тысячи жизней.

Гемостаз важен в бесчисленных аспектах человеческой биологии и физиологии, но, возможно, его нарушение наиболее заметно при тромбофилии, ведущей к избыточному и нарушенному свертыванию крови. Хотя в этиологии тромбофилии играют роль несколько генетических мутаций, наиболее распространенной является Лейденская мутация, описанная профессором Bertina RM, et al. в 1994 г [2]. Фактор пять (V) является одним из витамин К-зависимых факторов свертывания, синтезируемых в печени. В условиях повреждения стен-

ки сосуда, тромбин активирует фактор V на поверхности эндотелиальных клеток так, что он может участвовать в формировании надежного и обычно защитного тромба [3]. Активированный фактор V связывает отрицательно заряженные фосфолипиды на поверхности тромбоцитов, а затем работает как рецептор для активированных факторов девять (IX) и десять (X) [4]. В гемостазе всегда присутствуют механизмы регулирования размаха биологических процессов; в данном случае необходим выключатель, чтобы растущий тромб не вышел из-под контроля. Протеин С является таким выключателем. Также витамин К-зависимый белок плазмы, протеин С при активации разрушает фактор V, снижает его эффективность и ограничивает рост формирующегося тромба. Ряд состояний могут приводить к снижению активности активированного протеина С (АПС). Аутоантитела против протеина С, анти-фосфолипидные антитела и функциональная недостаточность белка S – одни из причин [4]. Эти нарушения встречаются редко, и вызывают не много случаев венозного тромбоза. Тем не менее, известно, что резистентность к АПС присутствует у 40% пациентов с венозным тромбозом, но только у 7% населения в целом [3]. В 1994 г профессор Bertina RM описал основную причину резистент-

ности к АПС, мутацию в факторе V. Обнаруженная в городе Лейден мутация была названа Лейденской мутацией (Фактор V Лейден). В настоящее время известны характеристики этой мутации; R506Q, замена глутамина на аргинин в положении 506, и исследование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) может легко и точно определить ее [5, 6]. Также известна ее распространенность. Мутация в гетерозиготной форме имеется у 5% европейцев, в то же время гомозиготный вариант встречается с частотой 1/1600 [7]. Очевидно, что распространенность Лейденской мутации чрезвычайно высока, но это не обязательно связано с заболеваемостью и смертностью. Чтобы понять последствия этой мутации нужно больше данных. Прежде чем обратиться к этому вопросу, следует осветить проблему изнутри, описав образ реального пациента – меня.

В 2007 г в возрасте 47 лет, я, специалист по профилактической кардиологии, но ранее интервенционный кардиолог, стал жертвой своих генов. После особенно тяжелых выходных с посадкой деревьев на солнцепеке я вернулся домой, и сказал своей жене (она тоже врач), что меня беспокоит сильная боль в левой части грудной клетки. Мои ребра были болезненными при пальпации, поэтому я предположил, что я либо сломал их, либо потянул межреберные мышцы. В ту ночь я спал очень мало из-за сильной боли. На следующее утро я пошел в спортзал, чтобы выполнить мою ежедневную тренировку, час на эллиптическом тренажере и 30 мин тренировки с отягощением. Чувствуя недомогание, я просто шел по беговой дорожке. Я обсудил дифференциальный диагноз с моим напарником по тренировке, интервенционным кардиологом – выпускником Гарварда. Скелетно-мышечная боль была главной жалобой; боль была слишком сильной, локализованной и усиливающейся при пальпации; мы и не думали, что я перенес эмболию легочной артерии. На самом деле, мы даже пришли к выводу, что нет никакой причины подозревать у меня тромбоз, поскольку у меня не было никаких предрасполагающих факторов. Я, как обычно, пошел на работу, промучился в течение дня, и вернулся домой для очередной неудачной попытки уснуть. В 4 ч утра, не в силах продолжать ворочаться в постели, я пошел к себе в кабинет и занялся бумажной работой. Однако резкая слабость и одышка заставили меня заподозрить, что это на самом деле может быть тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). В 7 ч утра я связался с моим коллегой рентгенологом, чтобы в обеденный перерыв

провести компьютерную томографию (КТ) – ангиографию грудной клетки. Он мудро посоветовал мне отменить прием пациентов, чтобы я мог быстро прибыть к нему на исследование. Сканирование я перенес легко, а вот результаты... Мой коллега и друг положил руку мне на плечо, и сказал: «Это чудо, что ты жив». Смущенный, я недоверчиво ответил: «Да ладно. Просто скажи мне, что у меня что-то не так, и что я уже не ребенок». Мой страх провалиться в профессиональном плане определенно затмил мой разум. Сканирование было выполнено правильно. У меня были большие эмболы с обеих сторон в центральных и периферических легочных артериях. Также развился инфаркт нижней доли левого легкого (Рисунки 1–5). Во время ультразвукового исследования вен нижних конечностей (на котором обнаружили массивный тромбоз глубоких вен (ТГВ) справа) у меня произошла повторная эмболия, что привело к падению артериального давления и насыщения крови кислородом, поэтому я был отправлен в операционную для установки кавафилтра в нижнюю полую вену (НПВ) и провел 9 дней в отделении интенсивной терапии. Я пережил это, но и теперь ощущаю последствия задержки с диагностикой и лечением. Если бы я заподозрил ТЭЛА раньше, я бы, конечно, получил терапию раньше и избежал такой массивной тромбоэмболии.

Триада Вирхова – гиперкоагуляция, застой крови в венах и повреждение вен – три элемента, которые предрасполагают к образованию тромбов. Тогда я думал, что у меня нет ни одного из трех. Мое обследование, однако, показало гетерозиготность по Лейденской мутации фактора V. Иными словами, у меня была гиперкоагуляция, что в сочетании со значительным снижением объема циркулирующей крови из-за посадки деревьев на жарком солнце Флориды поставило меня в группу риска по венозным тромбоэмболическим состояниям (ВЭС). Опять же, если бы я знал мое генетическое состояние, мне бы удалось избежать большей части проблем. Я пережил ТЭЛА, но каждый год многие тысячи людей оказываются не так удачливы. На самом деле, большинство ТЭЛА обнаруживаются посмертно, а это не самый удачный метод постановки диагноза с точки зрения врачей [7]. Ретроспективные исследования показали, что, хотя данные большинства пациентов указывают на их предстоящую судьбу, ТЭЛА остается недиагностированной до момента смерти. Фатальные ТЭЛА встречаются гораздо чаще, чем большинство себе представляет; по некоторым оценкам, ТЭЛА явля-



Рис. 1. КТ, сагиттальная проекция: крупный тромб в проксимальной части левой легочной артерии (стрелка).



Рис. 2. КТ, сагиттальная проекция: тромб в правой нижнедолевой легочной артерии (стрелка).



Рис. 3. КТ, аксиальная проекция: двусторонние тромбы в нижнедолевых легочных артериях (стрелки).



Рис. 4. КТ, аксиальная проекция: тромб в ветви левой нижнедолевой легочной артерии (стрелка).



Рис. 5. КТ, аксиальная проекция: тромб в проксимальной части правой легочной артерии (стрелка).

ется третьей по частоте причиной смерти в США, на нее приходится 650 тыс. смертей в год [8]. Венозная тромбоэмболия с или без смертельного исхода также наблюдаются гораздо чаще, чем считают большинство врачей. Она происходит у 1 на 1 тыс. человек в год, и ее доля значительно увеличивается с возрастом [4]. Таким образом, ВТС представляет значительную угрозу, и это подчеркивает важность профилактических стратегий, если они возможны. Вернемся непосредственно к Лейденской мутации фактора свертывания V, чтобы понять ее роль в патогенезе ВТС и ТЭЛА.

Rosendaal FR, et al. последовательно исследовали 471 пациента в возрасте < 70 лет с впервые выявленным ТГВ, и сравнили их с 474 здоровыми лицами [9]. Они обнаружили семикратное увеличение относительного риска гетерозиготности по Лейденской мутации и восьмидесятикратное увеличение относительного риска у пациентов, по сравнению со здоровыми добровольцами. Поскольку риск венозного тромбоза увеличивается с возрастом, абсолютный риск наиболее высок у пожилых людей. Авторы оценили риск развития венозного тромбоза у гомозигот в возрасте > 50 лет в 2% в год. Это указывает на практически полную неизбежность тромбоза при жизни каждого пациента с гомозиготной мутацией. Хотя гетерозиготные пациенты имеют более низкий риск тромбоза в течение жизни, они также подвергаются гораздо большему риску, чем здоровая популяция.

Simioni P, et al. также исследовали пациентов с первым эпизодом венозного тромбоза, чтобы определить, как мутации протромбина и фактора V влияют на развитие тромбозов в будущем [10]. Не удивительно, что они обнаружили значительно увеличенный риск повторных событий среди носителей той и другой мутации. Относительный риск составил 2,4, что указывает на 55% десятилетний риск тромбоэмболии в будущем.

Вспоминая триаду Вирхова, понимаем, что некоторые события увеличивают риск ВТС: хирургические вмешательства, иммобилизация, беременность и прием контрацептивов *per os* являются наиболее частыми причинами. Основная из мутаций, увеличивающих частоту тромбозов – Лейденская мутация, которая в настоящее время наиболее распространена, добавляет второй компонент триады Вирхова, что значительно повышает риск развития ВТС. Таким образом, изучая конкретные и общие обстоятельства, которые предрасполагают к венозному тромбозу, можно выяснить, какое влияние Лейденская мутация оказы-

вает на частоту ТГВ и ТЭЛА. Понимание масштабов влияния Лейденской мутации позволит выработать соответствующие подходы к снижению частоты неблагоприятных событий. Поскольку беременность и контрацептивы *per os* наиболее изучены, они далее будут обсуждаться подробно.

Беременность приводит к повышенной свертываемости крови [11]. На самом деле, беременные женщины в пять раз чаще переносят ВТС чем небеременные женщины того же возраста [12]. Очевидные физические изменения, такие как увеличение матки, вызывают венозную застой в нижних конечностях и сдавливанию венозных сосудов. Есть и другие изменения, которые также оказывают большое влияние. Усиливается коагуляция за счет повышения концентрации факторов II, VII и X [13]. Уровень фибрина повышается [14]. Концентрация протеина С уменьшается, и фибринолитическая система подавляется. Все эти изменения совместно усиливают свертывание крови в венах. Добавьте к этому дополнительный фактор развития тромбофилии, Лейденскую мутацию фактора V, и риск связанного с беременностью ВТС увеличивается дополнительно в 3–7 раз [11]. В дополнение к риску развития ВТС у матери имеется значительный риск для будущего ребенка. Задержка роста плода, мертворождение и отслойка плаценты встречаются чаще у женщин, несущих, по крайней мере, один аллель Лейденской мутации фактора V [15]. В исследовании Kupferminc MY > 50% женщин с вышеупомянутыми осложнениями беременности имели генетическую мутацию, ведущую к предрасположенности к тромбозам, ~ 50% из них несли Лейденскую мутацию. Связанные с беременностью осложнения, как правило, повторяются, поэтому было высказано предложение, что женщины с такими осложнениями должны пройти исследование на тромбофилию. Возможно, имело бы больше смысла исследовать женщин до первого осложнения.

Контрацептивы *per os* являются еще одним источником опасности для женщин с тромбофилией. Риск ВТС у здоровых женщин, использующих такие контрацептивы, увеличивается в 4 раза [7]. Лейденская мутация увеличивает риск ВТС у женщин семикратно. Сочетание контрацептивов *per os* и Лейденской мутации приводит к неблагоприятной синергии, увеличивая риск в 36 раз. Важно отметить, что такие женщины находятся в расцвете их жизни, работы, воспитания детей и построения будущего. Их гибель вследствие ВТС может иметь драматические последствия, влияющие на жизни

многих других людей. Даже в 1995 г, всего через год после открытия Лейденской мутации, Bridey F, et al. в их издании «Тромбозы и гемостаз» призвали к проведению общего скрининга [16]. На основе этого, а также на вышеупомянутых фактах, возникает логичный вопрос: «Должны ли мы провести такой скрининг на Лейденскую мутацию?»

Вот аргументы против скрининга: число людей, которым необходимо лечение, окажется слишком высоким. Даже если мы определим группы риска, как это изменит тактику их ведения? Женщины с Лейденской мутацией не смогут использовать контрацептивы *per os* – «самый легкий» способ контроля рождаемости. Слишком дорого проводить полное генетическое обследование всего населения. Знание о плохом результате скрининга может неблагоприятно повлиять на перспективы медицинского страхования.

В ответ на каждый из этих аргументов можно привести высказывание доктора Freiden: «Даже одна непредотвращенная смерть от заболевания сердца и инсульта это слишком много». В медицине привыкли спасать жизни, и оптимальный способ делать это, бесспорно, профилактика. В начавшуюся эпоху ориентированной на пациента медицины нет ничего более неприкосновенного, чем откровенность между врачом и пациентом. Нечестно со стороны практикующих врачей знать риск, следующий из незнания о наличии Лейденской мутации и скрывать такую информацию от пациентов. Не должна ли каждая женщина, выбирая метод контроля рождаемости, быть в курсе повышения риска ВТС при использовании контрацептива *per os*, а также значительного его усугубления при наличии Лейденской мутации? Рискну показаться сентиментальным: как бы любой из нас почувствовал себя, если бы их жены, дочери или внучки погибли от ТЭЛА из-за использования таких противозачаточных средств, чего можно было бы избежать, если бы своевременно была обнаружена Лейденская мутация? Единственным действительным аргументом против общего скрининга является экономический. Сам анализ не несет в себе никакого риска, только пользу. Деньги не должны быть решающим моментом в принятии медицинского решения. Если быть откровенным, не могу представить себе убедительный и обоснованный довод, препятствующий общему скринингу на Лейденскую мутацию. В конце концов, знание – сила.

Литература

1. Freiden T. MD, MPH's Blog [Internet]. 2013 Sep 4. Available from: <http://blogs.cdc.gov/cdcdirector>
2. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369(6475):64–7. DOI:10.1038/369064a0.
3. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein c as a basis for venous thrombosis. *NEJM*. 1994;330:517–22.
4. Dahlback, B J. Physiologic Anticoagulation. *J Clin Invest*. 1994;94 (3):923–7.
5. Consensus Statement on factor five Leiden testing. 2007 May Available from: <http://www.acmg.net/resources/policies/pol-009.asp>
6. Kujovich JL. Factor five Leiden thrombophilia. *Gene Tests* [Internet]. 2007 Feb 12. Available from: <http://www.geneclinics.org/profiles/factor-five-leiden/details.html> Accessed December 9
7. Vandenbroucke JP, et al. Factor Five Leiden: should we screen oral contraceptive users and women? *BMJ*. 1996;313:1127–30.
8. Feied CF, Handler JA. Pulmonary Embolism. *Emedicine/ WebMD*. 2008. Available from: <http://emedicine.com/emerg/topic490.ht> Accessed December 4 2008
9. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for Factor Five Leiden (activated protein C resistance) *Blood*. 1995;85(6): 1504–8.
10. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood*. 2000;96(10):3329–33.
11. Toglia RM, Weg JG. Venous Thromboembolism during pregnancy. *NEJM*. 1996;108–14.
12. National Institute of Health Consensus Development Conference. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA*. 1986;256:744–9.
13. Woodhams BJ, Candotti G, Shaw R, et al. Changes in coagulation and fibrinolysis during pregnancy: evidence of activation of coagulation preceding spontaneous abortion. *Thromb Res*. 1989;55:99–107.
14. Gerbasi FR, Bottoms S, Farag A, et al. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1990;75:385–9.
15. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med*. 1999;340(1):9–13.
16. Bridey F, Wolff M, Laissy JP, et al. Fatal cerebral venous sinus thrombosis associated with the factor V Leiden mutation and the use of oral contraceptives. *Thromb Haemost*. 1995;74(5): 1382.



Оценка состояния коронарных шунтов при помощи компьютерной томографии на 64 срезах, наш начальный опыт

Baris M.M.*, Yilmaz E., Baris N.

Университет Dokuz Eylul, радиологическое и кардиологическое отделения, Mithatpasa Caddesi 35340,
Инджиралти, Измир, Турция

Авторы:

Mustafa Mahmut Baris, специалист по радиологии, Университет Dokuz Eylul, отделение радиологии

Erkan Yilmaz, профессор радиологии, Университет Dokuz Eylul, отделение радиологии;
Университет Sifa, отделение радиологии

Nezihi Baris, профессор кардиологии, Университет Dokuz Eylul, кардиологическое отделение

Резюме

Цель

Оценка эффективности компьютерно-томографической (КТ) ангиографии сердца на 64 срезах для обнаружения стенозов или окклюзий коронарных шунтов у пациентов.

Материал и методы

В исследование были включены 33 пациента с коронарным шунтированием в анамнезе, и которые были направлены в отделение радиологии для КТ коронарной ангиографии в период с декабря 2008 г по март 2010 г. У всех пациентов было проведено КТ исследование сердца. У 18 пациентов была выполнена и катетерная коронарная ангиография (КАГ) и КТ сердца. Результаты и изображения КТ-ангиографии сердца, результаты КАГ, результаты клинического обследования и другие данные пациентов оценивались ретроспективно.

Результаты

В исследование были изучены 94 шунта от 33 пациентов: 32 шунта из левой внутренней грудной артерии (ЛВГА), 1 из лучевой артерии и 61 из подкожной вены. У 18 пациентов, которым также была проведена КАГ, было 50 шунтов. 2 из этих 50 шунтов не были включены в статистический анализ, т.к. они не были визуализированы на КАГ из-за недостатков катетеризации. В общей сложности в статистический анализ были включены 48 шунтов. По сравнению с КАГ чувствительность КТ-ангиографии сердца в выявлении 50% или больше стенозов или окклюзий шунтов составила 95,4%; специфичность – 92,3%; точность – 93,7%; положительная прогностическая ценность – 91,3%, и отрицательная прогностическая ценность – 96%.

Заключение

КТ исследование сердца с 64 срезами является неинвазивным методом визуализации с высокой отрицательной прогностической ценностью при исследовании коронарных шунтов.

Ключевые слова

Коронарное шунтирование, коронарная ангиография, мультidetекторная компьютерная томография, ишемическая болезнь сердца, построение изображений.

Evaluation of coronary artery bypass grafts with 64 slice CT, our initial experience

Baris M.M.*, Yilmaz E., Baris N.

Authors:

Mustafa Mahmut Baris, MD, Specialist of Radiology, Dokuz Eylul University, Radiology Department

Erkan Yilmaz, MD, Professor of Radiology, Dokuz Eylul University, Radiology Department; Sifa University, Radiology Department

Nezihi Baris, MD, Professor of Cardiology, Dokuz Eylul University, Cardiology Department

Abstract

Aim

Purpose of our study is to assess the effectiveness of 64-slice cardiac computed tomography (CT) angiography, in detecting stenosis or occlusion of coronary bypass grafts in our patient population.

Material and methods

33 patients who have coronary bypass grafts and have applied to our radiology department for CT coronary angiography investigation between December 2008 and March 2010 were included in our study. All patients had cardiac CT investigation. 18 patients had both catheter coronary angiography (CCA) and cardiac CT. Cardiac CT angiography reports and images, CCA investigations, clinical follow-up and other results of the patients were evaluated retrospectively.

Results

94 grafts of 33 patients were included in our study. There were 32 left internal mammary arteries (LIMA), 1 radial artery, and 61 saphenous vein grafts. There were 50 grafts of 18 patients who also underwent CCA. 2 of these 50 grafts were not included in statistical analysis, because they could not be visualized in CCA due to lack of the catheterization. Totally, 48 grafts were included in statistical analysis. In comparison with CCA, the sensitivity of cardiac CT angiography in the detection of 50% or higher bypass graft stenosis or occlusion was 95.4%; specificity, 92.3%; accuracy, 93.7%; positive predictive value, 91.3%, and negative predictive value, 96%.

Conclusion

64 slice cardiac CT investigation is a non-invasive imaging technique with high negative predictive value for evaluation of coronary bypass grafts.

Key words

Coronary artery bypass, coronary angiography, multidetector computed tomography, coronary disease, imaging

Введение

Из-за высокой распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) в западных странах реваскуляризация коронарных артерий (КА) стала одной из наиболее частых медицинских процедур [1]. С увеличением количества таких процедур возникла проблема долгосрочного наблюдения за этими пациентами [1].

Инвазивная коронароангиография (КАГ) используется с этой целью в качестве золотого стандарта [2]. Как любая инвазивная процедура она связана с риском осложнений: смерть, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, аритмии, диссекция КА и др., и высокой стоимостью госпитализации [2].

Мультиспиральная компьютерно-томографическая (МСКТ) коронарография является неинвазивным методом визуализации, и может быть выполнена в качестве амбулаторной процедуры. С появлением в 2005 г КТ на 64 среза, стало возможно построение изображений с высоким временным и специальным разрешением. Временное разрешение у КТ на 16 срезах составляет 105–250 миллисекунд (мс), при 64 срезах оно составляет 83–165 мс, а специальное разрешение увеличивается с $0,5 \times 0,5 \times 0,6$ миллиметров (мм) до $0,4 \times 0,4 \times 0,4$ мм [2].

В 2006 г. в клинической практике появилась КТ на 64 срезах с двойным источником, в 2007 г. – КТ на 256 срезах, а в 2008 – КТ на 320 срезах [3]. Вследствие этого прогресса стало возможным визуализировать сердце за один или два сокращения.

Цель настоящего исследования – оценить эффективность КТ-ангиографии сердца на 64 срезах при выявлении стеноза или окклюзии коронарных шунтов (КШ) у пациентов.

Материал и методы

В исследование были включены 33 пациента, которым было выполнено коронарное шунтирование, и проведена КТ сердца в радиологическом отделении в период с декабря 2008 г. по март 2010 г. У 18 из 33 больных были проведены как КАГ, так и КТ сердца. У других имелись результаты наблюдения после КТ сердца. Данные и изображения КТ-ангиографии сердца, результаты КАГ, данные клинического обследования и другие сведения о пациентах оценивались ретроспективно. Больные подписывали информированное согласие; было получено одобрение Ученого совета и этического комитета.

Всех пациентов пригласили на обследование через 6 ч после последнего приема пищи и через

12 ч от последнего приема кофеина. Зона сканирования была выбрана краниокаудально от апертуры грудной клетки к основанию сердца. Для методики болюсного контрастного усиления зона интереса размещалась в начале нисходящей аорты. Если частота сердечных сокращений (ЧСС) оказывалась > 75 уд./мин и противопоказания к приему β -адреноблокаторов (β -АБ) отсутствовали, пациентам вводили внутривенно (в/в) Beloc (Метопролола тартрат, Zeneca-Eczacıbaşı Health Products Co., Стамбул, Турция) в дозе 5 мг/мл. Метопролол разбавляли физиологическим раствором (0,9% NaCl) до 10 мл и медленно вводили. Большинству пациентов после коронарного шунтирования проводилась лекарственная терапия. У 50% больных не было необходимости в назначении β -АБ. Никому из этих пациентов не вводили > 15 мг метопролола (за 3 инъекции).

Все КТ-ангиографии сердца выполняли на 64-спиральном КТ (Philips Brilliance 64; Philips Medical Systems, Голландия). Трансаксиальные срезы выстраивались с шагом 0,45 мм, эффективная толщина среза составляла 0,9 мм, матрица изображения – 512×512 пикселей и поле зрения – 220 мм. Коллимация составила $64 \times 0,625$ мм, а время вращения гентри – 0,4 сек. Был установлен фильтр сканирования (ядро) Xres Стандартный (Xres Standard, XCB), шаг – 0,2. При наличии у больного стентов в КШ или КА, использовали фильтр Xres Усиленный для стентов (Xres Detailed Stent, XCD). Мощность рентгеновской трубки составила 120 киловольт (кВ) при 800 миллиампер-секунд (мАс). Эти значения увеличивали до 900–1000 мАс и 140 кВ, если пациент страдал ожирением. Пациентам вводили от 90 до 120 мл неионных йодсодержащих контрастных веществ с последующим введением 40 мл физиологического раствора. Физиологический раствор содержал 20% неионных контрастных веществ. В качестве контраста использовали препараты Ultravist-370 (иопромид, Bayer Schering Pharma AG., Лёверкузен, Германия) или Iomeron 400 (иомепрол, Bracco S.p.A. – Gürel İlaç Tic. A.S., Стамбул, Турция). Контраст вводили со скоростью 6 мл в сек. Доза облучения в КТ-исследовании соответствовала литературным данным для 64-спиральных томографов.

Все сканирования были реконструированы с помощью ретроспективной синхронизации. Получали и оценивали различные переформатированные изображения (80%, 75%, 45%, 35% и т. д.). Все стандартные и переформатированные изображения оценивали два независимых рентгенолога

с опытом в КТ сердца с помощью рабочей станции Philips Extended Brilliance TM (V3.5.0.2254, Philips Electronics N.V.2004). Артериальные и венозные КШ оценивали на предмет окклюзии, стеноза и состоятельности, подготавливали заключение. При отсутствии прохождения контраста КШ считали окклюзированным. При наличии сужения диаметра КШ (в сравнении с нормальным диаметром КШ до или сразу после сужения) до $\geq 50\%$, КШ считался стенозированным. Если просвет оставался нормальным или сужение составило $< 50\%$, КШ считали состоятельным. Если имелось разночтение между заключениями двух рентгенологов, КШ снова оценивали оба специалиста, и принималось совместное решение. В статистическом анализе окклюзии и стенозы ($\geq 50\%$) сводили в одну группу.

В исследование были включены 94 КШ от 33 пациентов. 50 КШ были у 18 пациентов, которым также выполняли КАГ. 2 из этих 50 КШ не включали в статистический анализ, поскольку они не могли быть визуализированы на КАГ из-за недостатков катетеризации. Итого, в статистический анализ включили 48 шунтов. Результаты КТ сердца сравнивали с результатами КАГ. Данные по КТ сердца 44 шунтов от 15 пациентов, которым не выполняли КАГ, обсуждены в тексте отдельно. В соответствии с данными клинического обследования, результатами лабораторных анализов и длительного наблюдения, по мнению лечащих кардиологов, КАГ не требовалась у пациентов этой группы.

Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения для WINDOWS – SPSS версии 15.0 (SPSS Inc. Чикаго, штат Иллинойс, США). Для сердечной КТ-ангиографии рассчитывали чувствительность, специфичность, точность, положительную прогностическую значимость и отрицательную прогностическую значимость. Оценивали коэффициенты корреляции МакНемара, Каппа и Спирмена. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$. Коэффициенты корреляции были интерпретированы следующим образом: 0,00–0,20 – плохая корреляция; 0,21–0,40, – слабая корреляция; 0,41–0,60 – умеренная корреляция; 0,61–0,80 – сильная корреляция; и 0,81–1,00 – отличная корреляция.

Результаты

При проведении КТ-ангиографии ни у кого из пациентов не наблюдали серьезных побочных эффектов.

Демографические характеристики больных представлены в таблице 1.

Таблица 1

Демографические характеристики пациентов

Характеристика пациентов	Значение
Возраст (лет)	
Средний	62
Разброс	{42–76}
Пол	
Женщин	6
Мужчин	27
Период между КАГ и КТ сердца	
Максимальный	10 мес.
Минимальный	1 сут.
Средний*	44 сут.
Период между операцией коронарного шунтирования и КТ сердца	
Наибольший период	21 год
Кратчайший период	10 мес.
Среднее	6 лет**

Примечание: * Если исключить 2 пациентов, у которых интервал между КАГ и КТ сердца оказался > 1 мес., среднее значение снижается до 14 сут.;

** Среднее значение времени между операцией и КТ сердца составило 5,96 лет и округлено до 6 лет.

Имели 33 артериальных КШ – 32 из левой внутренней грудной артерии (ЛВГА), 1 из лучевой артерии (ЛА) и 61 венозный КШ – все из подкожной вены ноги. Распределение КШ по типам и локализации дистального анастомоза представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение КШ в зависимости от типа КШ и места дистального анастомоза

Сосуд, с которым соединен дистальный анастомоз	Шунт из подкожной вены	Артериальный шунт (ЛВГА, ЛА)
ПНА	1	31
Диагональная артерия	14	1
Огибающая артерия	5	–
Артерия тупого края	20	1*
ПКА**	20	–
Артерия острого края	1	–
Всего	61	33

Примечание: * КШ из лучевой артерии (ЛА) приведен; ** Один из КШ, имевших дистальный анастомоз с ПКА, проксимально был соединен с плечеголовным стволом из-за диффузного и тяжелого атеросклеротического поражения восходящей аорты.

При КТ сердца было обнаружено 8 (25%) окклюзий КШ из ЛВГА, тяжелый стеноз ($\geq 50\%$) 2 КШ из ЛВГА и состоятельность 22 (69%) ЛВГА КШ. Один ЛВГА шунт, который по данным КТ имел 50% стеноз, был описан по данным КАГ как состоятельный. Один ЛВГА шунт, состоятельный по данным КТ сердца, не был включен в статистический анализ данных КАГ из-за отсутствия катетеризации и визуализации. По данным КТ сердца из КШ из подкожной вены ноги было 16 случаев окклюзии, 6

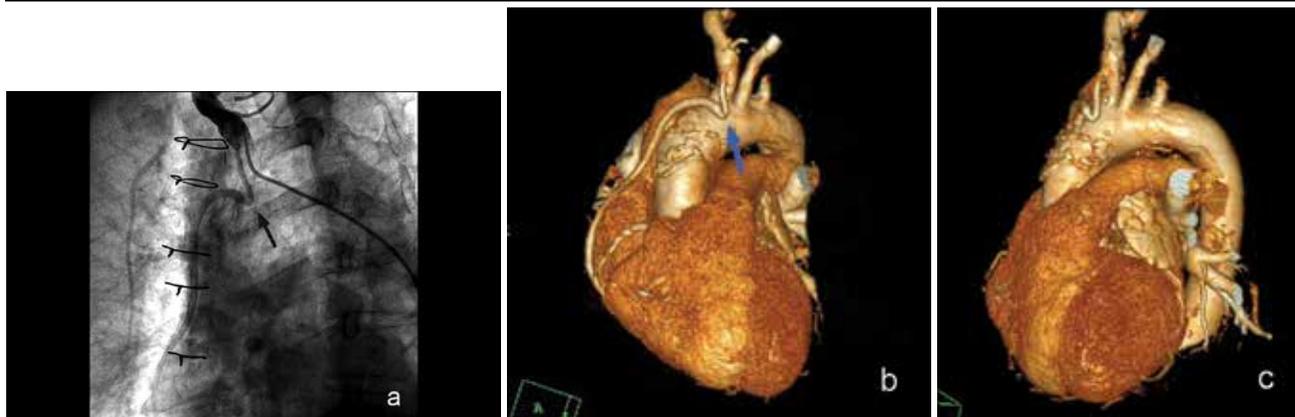


Рис. 1, а, в, с. Изображение КАГ (а) и первое изображение объемной реконструкции (ОР) при КТ (в) показывают стеноз шунта из подкожной вены ноги (ШПВ) между брахиоцефальным стволом и ПКА > 50%. С другого угла на втором ОР изображении (с) стеноз, кажется, < 50%.



Рис. 2, а, в, с. Изображения КАГ (а), проекции максимальной интенсивности (ПМИ) (в) и ОР (с) демонстрируют выраженный стеноз ШПВ между аортой и ПК; на рис. 2в стеноз высокой степени.

с выраженным стенозом ($\geq 50\%$) и 39 состоятельных венозных КШ. Один венозный КШ, считавшийся стенозированным по данным КТ сердца, был оценен как состоятельный при КАГ. В другом венозном шунте был обнаружен по данным КАГ 70% стеноз, в то же время он имел стеноз < 50% по данным КТ, и рассматривался состоятельным (рисунок 1). Один трансплантат КШ из ЛА был состоятельным по данным обоих исследований.

В группе пациентов с выполненной КАГ (48 КШ у 18 пациентов), 21 (95,4%) из 22 КШ, которые были окклюзированы или стенозированы по данным КАГ, были найдены окклюзированными и стенозированными тоже (рисунок 2) (таблица 3). 24 (92,3%) из 26 КШ, которые были состоятельны на КАГ, были также найдены состоятельными на КТ сердца. 2 КШ, которые казались состоятельными по данным КТ сердца, по данным КАГ были состоятельными. 2 КШ (1 ЛВГА, 1 подкожной вены), состоятельные по данным КТ сердца, не были включены в статистический анализ из-за невозможности катетеризации во время КАГ.

Таблица 3

Сравнение КТ сердца с КАГ

			КАГ		Всего
			окклюзированных	состоятельных	
КТ	окклюзированных	число	21	2	23
		% среди КТ	91,3%	8,7%	100,0%
	состоятельных	число	1	24	25
		% среди КТ	4,0%	96,0%	100,0%
Всего		число	22	26	48
		% среди КТ	45,8%	54,2%	100,0%

В общей группе пациентов, суммарно 32 из 92 КШ были окклюзированы, и 60 были состоятельными по результатам КТ. В группе клинического наблюдения было 44 КШ от 15 пациентов. 35 из этих 44 КШ по данным КТ были состоятельными. Окклюзию или тяжелый стеноз обнаружили на КТ сердца в 9 КШ у этих 15 пациентов. Пациенты оценивались в течение периода наблюдения по наличию состоятельности КШ из ЛВГА, по наличию

хотя бы одного состоятельного КШ, наличием болей в грудной клетке, реакции на максимальную медикаментозную терапию, изменениям ЭКГ и результатам сцинтиграфии миокарда. Несмотря на обнаружение по данным КТ сердца окклюзий в некоторых КШ, решение по дальнейшему клиническому ведению пациентов с этими КШ принималось кардиологом по рекомендациям American Heart Association (АНА) и American College of Cardiology (ACC) и результатам обследований, приведенных выше. Самый длинный период наблюдения составил 10 мес. и самый короткий – 2 мес.

Результаты статистического анализа

Статистически анализировали 48 КШ у 18 пациентов, которым выполняли КАГ. По сравнению с КАГ, чувствительность КТ-ангиографии сердца в выявлении $\geq 50\%$ стенозов и окклюзий КШ составила 95,4%; специфичность – 92,3%; точность – 93,7%; положительная прогностическая значимость – 91,3%, и отрицательная прогностическая значимость – 96%. Статистически значимых различий между двумя методами исследования не обнаружили ($p > 0,05$). Для этих двух методов каппа (κ) и g коэффициенты составили 0,87 и 0,0875, соответственно, что говорит об отличном согласовании.

Обсуждение

Селективная КАГ является золотым стандартом для оценки состояния КШ. Но она является инвазивной процедурой, и несет в себе риск серьезных осложнений [2]. С другой стороны, недавний прогресс в технологии МСКТ позволяет считать КТ сердца неинвазивной альтернативой КАГ методикой для оценки состояния КШ. В 2006 г. Ropers D, et

al. [4], а в 2007 г. Feuchtner GM, et al. [2] сообщали, что ни один из КШ не был исключен из исследований из-за плохого качества изображения. В своих исследованиях они использовали КТ на 64 срезах. Как и в этих двух исследованиях, ни один пациент не был исключен из настоящего исследования в связи с плохим качеством изображения.

В исследовании [2] оценивали состояние 70 КШ от 41 пациента, чувствительность 64-спиральной КТ в выявлении $\geq 50\%$ степени стенозов или окклюзий КШ составила 85%, а специфичность 95%. Окклюзии и стенозы КШ от $\geq 50\%$ были объединены в одну группу. Число пациентов ($n = 33$) было меньше, чем в работе [2], но число исследованных КШ ($n = 92$) было больше. Feuchtner GM, et al. в своем исследовании наблюдали корреляцию с КАГ для всех КШ. В представленном исследовании чувствительность составила 95,4%, а специфичность 92,3%. Чувствительность оказалась выше, чем в работе [2]. С другой стороны, в работе [4] оценивали 138 КШ, и обнаружили, что чувствительность 64-спиральной КТ в выявлении $\geq 50\%$ стенозов или окклюзий КШ составила 100%, а специфичность 94%. Чувствительность и специфичность настоящего исследования лежат между результатами этих двух исследований. Пациенты с наличием стенозов в КШ или собственных КА были исключены из исследования [4]. Кроме того, в этом исследовании пациентам перед КТ сердца, для поддержания ЧСС < 60 уд./мин, проводили гораздо более агрессивную терапию β -АБ per os и в/в по сравнению с представленной работой. Из исследования не исключали пациентов со стентами в их КШ (рисунки 3, 4). Если ЧСС составляла ≤ 70 уд./мин, проводили КТ сердца без назначения β -АБ. Полагаем, что более

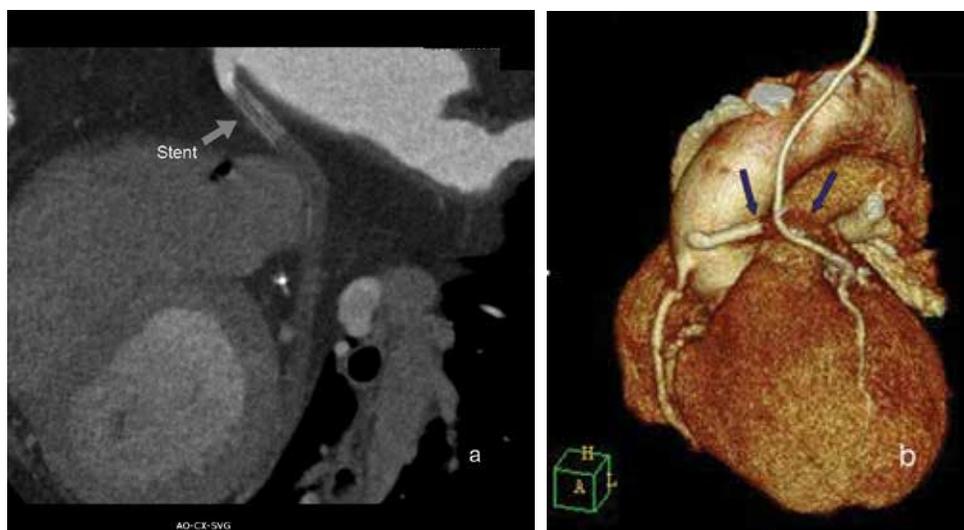


Рис. 3, а, б. Окклюзированный ШПВ показан на изображении ПМИ (а) и ОР (б). В проксимальной части шунта расположен окклюзированный стент; на рисунке 3 а: стент.

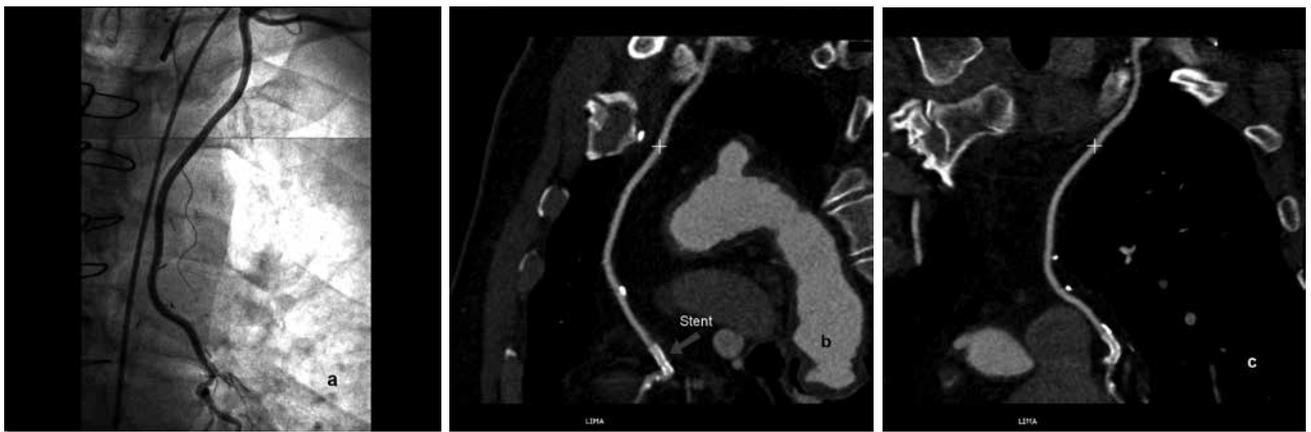


Рис. 4, а, б, с. На изображении КАГ показан проходимый ЛВГА КШ (а). ПМИ изображения (b и c) показывают проходимый ЛВГА КШ и стент в области дистального анастомоза.

низкие чувствительность и специфичность в исследовании по сравнению с работой других авторов можно объяснить этими различиями.

В исследовании Feuctner GM, et al. максимальный интервал между выполнением КТ и КАГ составил 2 нед. В настоящем исследовании, средний интервал между двумя исследованиями равен 44 сут. Были 2 пациента с длительным периодом (300 сут. и 252 сут.) между двумя исследованиями. Первый пациент (интервал в 300 сут.) имел 1 КШ, и КШ был окклюзирован по данным обоих исследований. У другого пациента было 2 КШ, которые были определены как состоятельные по данным обоих исследований. В силу этого, считаем, что большой промежуток между исследованиями не сказался на полученных результатах. Если исключить этих пациентов, средний интервал снижается до 14 сут. В 2006 г. Pache G, et al. 2006 [5] сообщали, что 2 венозных КШ и один артериальный не были визуализированы при КАГ. Аналогично, в представленном исследовании 1 КШ из подкожной вены ноги и 1 КШ из ЛВГА не были визуализированы, и состояние 1 проходимого венозного КШ правой коронарной артерии (ПКА) было неправильно интерпретировано как устье окклюзированной ПКА во время КАГ.

Показания к повторной операции у пациентов с коронарным шунтированием были описаны в рекомендациях АСС/АНА [6]. Наличие функционирующего ЛВГА КШ, соединенного с левой передней нисходящей КА (ПНА) и преходящей ишемии других областей сердца, при потере этого функционирующего КШ требует повторной операции [6]. В представленном исследовании 44 КШ у 15 пациентов, которым не выполняли КАГ, были оценены только по результатам КТ сердца. 2 из 14 ЛВГА КШ из этой группы были окклюзированы, и один имел стеноз по данным КТ сердца. У всех этих трех па-

циентов имелись дополнительные состоятельные КШ. У каждого пациента в группе клинического наблюдения был хотя бы один состоятельный КШ. Вследствие этого, было принято заключение, что при клиническом наблюдении решать будет кардиолог согласно критериям АСС/АНА.

В 2009 г. в исследовании [7] использовали 64-спиральную КТ для оценки 73 КШ у 25 пациентов. В этом исследовании КАГ для сравнения с результатами КТ не проводили. Для ранней диагностики дисфункции КШ использовали динамику клинической картины, кардиоспецифичные маркеры, исследование гемодинамики. В 2009 г. Bassri H, et al. [8] использовали 16-спиральную КТ для оценки 366 КШ без выполнения КАГ для сравнения. Как и в этих двух исследованиях, для группы клинического наблюдения авторы не проводили КАГ.

Основным ограничением настоящего исследования было исследование 15 пациентов (44 КШ) только с помощью КТ сердца и без сравнения с КАГ. Но, как уже упоминалось выше, в некоторых недавних исследованиях, которые были посвящены 64-спиральной КТ, также отсутствовала сравнительная КАГ из-за высокой чувствительности и специфичности 64-спиральной КТ. Другим ограничением исследования была ретроспективность. Из-за этого стандартное качество обследования не могло быть получено. В исследовании общее число КШ, особенно с дополнительной КАГ, было небольшим. В литературе имеются крупные исследования, например Meyer TS, et al. 2007, анализировали 406 шунтов от 138 больных [9].

Технология КТ прогрессировала в последнее время очень быстро. В 2006 г. в клинической практике появилась 64-спиральная КТ с двойным источником, в 2007 г. – 256-спиральная КТ, а в 2008 – 320-спиральная КТ [3].

Dewey M, et al. 2009 [10] использовали в своем исследовании 320-спиральную КТ, и обследовали 30 пациентов. Чувствительность метода составила 100%, а специфичность – 94%. В этом исследовании, средняя эффективная доза облучения при КТ сердца на 320-спиральном аппарате составила 4,2 миллизиверта (мЗв). С другой стороны, при КАГ она составила 8,5 мЗв. В данной работе было указано, что 87% пациентов предпочли бы КТ, а не КАГ, если исследование КА снова понадобится в будущем.

Учитывая недавний прогресс в технологиях КТ, упомянутый выше, считаем, что не было бы преувеличением сказать, что в будущем для всех диагностических исследований будет проводиться КТ сердца, а не КАГ.

Заключение

Исследование сердца при помощи 64-спирального КТ является неинвазивным методом для визуализации КШ после операции коронарного шунтирования с высокой негативной прогностической ценностью. В исследовании было показано, что в группе пациентов университетской больницы, 64-спиральная КТ сердца имеет высокую специфичность и чувствительность в оценке состоятельности КШ, что согласуется с литературными данными.

Таким образом, считаем этот метод важной альтернативой катетерной КАГ, которая до сих пор считается золотым стандартом в исследовании КШ.

Литература

1. Budoff M, Shinbane J. Cardiac CT imaging – Diagnosis of cardiovascular disease. 1st ed. London: Springer-Verlag 2006;55–7, 135–78.
2. Feuchtner GM, Schachner T, Bonatti J, et al. Diagnostic performance of 64-slice computed tomography in evaluation of coronary artery bypass grafts. *AJR*. 2007;189:574–80.
3. Karabulut N. Çok kesitli bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografi: Genel ilkeler, teknik ve klinik uygulamalar [Multislice computerized tomography coronary angiography: general principles, technique and clinical applications]. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008;8 Suppl 1:29–37.
4. Ropers D, Pohle FK, Kuettner A, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation. *Circulation*. 2006;114:2334–41.
5. Pache G, Saueressig U, Frydrychowicz A, et al. Initial experience with 64-slice cardiac CT: non-invasive visualization of coronary artery bypass grafts. *Eur Heart J*. 2006;27:976–80.
6. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *JACC* 2004;e284–5.
7. Mannacio VA, Imbriaco M, Iesu S, et al. 64-Slice Multidetector Computed Tomographic Evaluation of Arterial Conduit Patency after Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Tex Heart Inst J*. 2009;36 (5):409–15.
8. Bassri H, Salari F, Noohi F, et al. Evaluation of early coronary graft patency after coronary artery bypass graft surgery using multislice computed tomography angiography. *BMC Cardiovasc Disord*. 2009;9:53. DOI:10.1186/1471-2261-9-53.
9. Meyer TS, Martinoff S, Hadamitzky M, et al. Improved non-invasive assessment of coronary artery bypass grafts with 64-slice computed tomographic angiography in an unselected patient population. *JACC*. 2007;49:946–50.
10. Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F, et al. Non-invasive Coronary Angiography by 320-Row Computed Tomography With Lower Radiation Exposure and Maintained Diagnostic Accuracy. *Circulation*. 2009;120:867–75.



Жесткость аорты и возможности ее медикаментозной коррекции у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением

Е.Ю. Шупенина,* Ю.А. Васюк, А.Б. Хадзегова, Е.В. Надина

Авторы:

Шупенина Елена Юрьевна – ассистент кафедры клинической функциональной диагностики ФПДО, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Васюк Юрий Александрович – заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики ФПДО, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Хадзегова Алла Блаловна – профессор кафедры клинической функциональной диагностики ФПДО, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Надина Елена Васильевна – аспирант кафедры клинической функциональной диагностики ФПДО, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Резюме

Многочисленные исследования подтверждают важность оценки жесткости аорты в определении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией и ожирением, а также необходимость поиска препаратов для ее медикаментозной коррекции. Большинство антигипертензивных препаратов в разной степени оказывают прямое или опосредованное влияние на артериальную жесткость, в связи с этим использование комбинированной терапии может оказаться более эффективным. Гиполипидемическая и противодиабетическая терапия оказывает дополнительное воздействие на жесткость сосудов у данной категории больных. Однако данные о влиянии диеты и снижающих массу тела препаратов на состояние крупных сосудов немногочисленны и требуют уточнения.

Ключевые слова

Артериальная гипертензия, ожирение, жесткость аорты, центральное артериальное давление, скорость пульсовой волны.

Aortic stiffness and the possibility of its drug correction in patients with hypertension and obesity

Shupenina Ye.Yu., Vasyuk Yu.A., Khadzegova A.B., Nadina Ye.V.

Authors:

Yelena Yu. Shupenina — Assistant Professor of Clinical Functional Diagnostics, Faculty of Postgraduate Studies, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Yuri A. Vasyuk — Head, Faculty of Postgraduate Studies, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Alla B. Khadzegova — Professor, Faculty of Postgraduate Studies, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Yelena V. Nadina — Postgraduate Student, Faculty of Postgraduate Studies, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Abstract

Numerous studies confirm the importance of assessing aortic stiffness in determining the risk of cardiovascular events in patients with hypertension and obesity, and the need for medications for its medical correction. Most of the antihypertensive drugs have, in varying degrees, a direct or indirect effect on arterial stiffness. That is why the use of combination therapy may be more effective. Lipid-lowering and antidiabetic therapy has an additional effect on vessel stiffness in these patients. However, data on the effect of diet and weight-reducing drugs on the condition of large vessels are few and require clarification.

Keywords

Hypertension, obesity, aortic stiffness, central blood pressure, pulse wave velocity

Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования показали, что жесткость аорты является важным показателем для оценки прогноза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных артериальной гипертензией (АГ) и ожирением (Ож). По данным исследований скорость пульсовой волны (СПВ), центральное артериальное давление (АД), а также параметры отраженной волны являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у разных групп пациентов. В исследовании Guerin AP, et al. участвовали 150 больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью (ХПН) в возрасте 52 ± 16 лет. Всем пациентам дважды определялась каротидно-фemorальная (кф) СПВ и назначалась антигипертензивная терапия (АГТ) ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистами кальция (АК) и/или β -адреноблокаторами (β -АБ). За время наблюдения (51 ± 38 мес.) умерли 59 пациентов, из них 40 от ССЗ. Анализ полученных результатов показал, что, несмотря на сопоставимое снижение АД, в группе умерших пациентов отмечалось повышение СПВ. Таким образом, значение СПВ

стало независимым фактором риска (ФР) смерти от ССЗ [1].

В исследовании CAFE (Conduit Artery Function Evaluation study) были включены 2199 пациентов с АГ и, как минимум, 3 ФР ССО: курение, гиперхолестеринемия, микроальбуминурия, сахарный диабет (СД) и др., в возрасте 40–79 лет. Средний индекс массы тела (ИМТ) включенных больных составил $29 \pm 4,6$ кг/м². За время наблюдения (в среднем 4,5 года) всем пациентам проводили анализ центральной пульсовой волны, определялась СПВ. Для выявления предикторов ССО было проведено несколько вариантов многофакторного регрессионного анализа: СПВ, центральное АД и характеристики отраженной волны оценивались отдельно или в совокупности с возрастом и основными ФР, изучали данные всех включенных в исследование пациентов или больных, не имеющих в анамнезе ССЗ. Во всех моделях центральное пульсовое АД (ПАД), также как и периферическое, оказалось достоверным предиктором ССО у этой категории пациентов. При повышении центрального ПАД на 10 мм рт. ст. риск развития ССО в среднем, увеличивался в 1,2 раза [2].

Результаты исследования CAFE были подтверждены в исследовании Strong Heart Study с участием 3520 человек. Средний возраст больных составил 58 ± 14 лет, средний ИМТ $31,5 \pm 6,8$ кг/м². По данным многофакторного, регрессионного анализа центральное ПАД являлось независимым предиктором ССО, и превышало по значимости периферическое ПАД у лиц > 62 лет. Также было отмечено, что повышение центрального ПАД > 50 мм рт. ст. сопровождается высоким риском развития ССО независимо от пола и возраста участников [3].

В исследовании Wang KL, 2009 были проанализированы данные 1272 пациентов в возрасте 30–79 лет. За время наблюдения ($10,8 \pm 1,7$ лет) умерли 130 человек, из них 37 от ССЗ. По результатам многофакторного регрессионного анализа центральное систолическое АД (САД) оказалось наиболее значимым прогностическим параметром жесткости аорты. При повышении центрального САД на 10 мм рт. ст. риск развития ССО увеличивался в 1,3 раза [4].

Сведения о прогностической значимости параметров отраженной волны противоречивы. В некоторых исследованиях с участием небольших групп пациентов было показано, что индекс аугментации (AIx) является независимым предиктором ССО, не уступая, а по некоторым данным, даже превышая прогностическое значение центрального ПАД [5–6]. Однако в проведенных крупных многоцентровых исследованиях эти данные не подтвердились.

Таким образом, большинство исследователей отмечают важность оценки жесткости аорты в определении риска развития ССО, а также необходимость поиска препаратов для ее медикаментозной коррекции. К фармакологическим средствам, способным снижать артериальную жесткость относятся антигипертензивные препараты (АГП), гиполипидемические, противодиабетические препараты, а также средства, снижающие МТ. Лекарственное воздействие на жесткость аорты может быть прямым, обусловленным непосредственным влиянием препарата на артериальную стенку, и опосредованным, связанным со снижением АД, периферической вазодилатацией, изменением параметров отраженной волны, уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС). Предполагают, что наиболее выраженным прямым воздействием на жесткость аорты обладают ИАПФ и антагонисты АТ₁ рецепторов (АРА), в меньшей степени АК и антагонисты альдостерона. К препаратам, оказывающим не прямое воздействие, относятся АК, диуретики, в меньшей степени – ИАПФ и АРА. В настоящее время особенное внимание уделяют изучению влияния

ИАПФ и АРА на процессы ремоделирования стенки аорты. Выполненные исследования показывают, что длительное назначение препаратов этой группы сопровождается улучшением эластических свойств крупных артерий, независимо от антигипертензивного эффекта. В исследовании Toreano AI, 2006 DAPHNET (Diabetes Artery Perindopril Hypertension Normalization Excess stiffness) участвовали 57 пациентов с АГ и СД 2 типа в возрасте 56–70 лет. В течение 6 мес. после нормализации периферического АД пациенты принимали периндоприл в дозе 4 или 8 мг/сут. Всем пациентам проводилась аппланационная тонометрия, ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий (СА). На фоне терапии в обеих группах отмечалось снижение центрального АД, улучшение эластических свойств СА, в частности, уменьшение толщины комплекса интимы-медии (ТКИМ), более выраженное у пациентов, принимавших периндоприл в дозе 8 мг/сут. Таким образом, было показано прямое дозозависимое влияние препарата на жесткость крупных артерий [7].

В исследовании [8] принимали участие 59 пациентов с изолированной систолической АГ в возрасте 62–74 лет. Пациенты в течение 10 нед. принимали периндоприл. Всем больным проводили аппланационную тонометрию, определяли СПВ. На фоне достоверного снижения периферического и центрального АД изменений СПВ выявлено не было. Авторы исследования предполагают, что отсутствие динамики кфСПВ связано с непродолжительным периодом лечения.

Tomiyama H, et al. провели исследование с участием 134 пациентов с АГ 1–2 степени. Всем пациентам назначался кандесартан в течение 2–3 лет. На фоне длительного приема препарата отмечалось достоверное снижение СПВ, в среднем на $2,0 \pm 0,18$ м/с [9].

Исследования по оценке влияния антагонистов альдостерона на жесткость аорты немногочисленны. В работе Kithas PA, et al. 2010 описаны результаты исследования, в котором участвовали 45 больных АГ старшей возрастной группы (средний возраст 69 лет). Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД, аппланационную тонометрию, определяли СПВ. На фоне 6-месячной терапии спиронолактоном отмечали достоверное снижение СПВ, в среднем на 1 м/с. Авторы предполагают, что снижение СПВ связано с подавлением процессов ремоделирования артериальной стенки, активируемых альдостероном, повышением эластичности аорты [10].

Среди препаратов, оказывающих не прямое (опосредованное) воздействие на жесткость аорты, особенное место занимают АК. За счет периферической вазодилатации препараты этой группы увеличивают время распространения отраженной волны от точек отражения до восходящей аорты, снижают амплитуду отраженной волны, и в конечном итоге, уменьшают центральное САД и ПАД. В исследовании Palombo C, et al. участвовал 41 пациент с АГ 1–2 степени в возрасте 50–64 лет. За время наблюдения (6 мес.) всем больным проводилось УЗИ СА, анализ центральной пульсовой волны, локальной артериальной жесткости. На фоне терапии АК длительного действия было выявлено достоверное снижение периферического и центрального АД, а также ΔIx за счет уменьшения амплитуды отраженной волны. При этом показатели локальной жесткости СА не изменились [11]. В ряде других исследований показано, что при сравнении с ИАПФ или АРА, АК оказывают менее выраженное влияние на СПВ, тогда как периферическое и центральное АД снижается во всех группах одинаково [9].

Данные о влиянии тиазидных диуретиков на жесткость аорты немногочисленны и противоречивы. В большинстве работ, сравнивающих эффективность АГП разных классов, отмечалось недостаточное влияние диуретиков на центральное АД, параметры отраженной волны, СПВ. Однако, в исследовании ANB2 (Second Australian National Blood Pressure Trial) показано, что длительное применение гидрохлортиазида у 199 пациентов с АГ в возрасте 65–84 лет сопровождалось достоверным снижением центрального АД, сопоставимого с влиянием ИАПФ эналаприла [12].

В последнее время особое внимание уделяется изучению эффективности комбинированной терапии, состоящей из АГП разных классов.

В исследовании REASON (Preterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-blind study) оценивалось влияние комбинации низких доз периндоприла и индапамида на периферическое и центральное АД, параметры отраженной волны и СПВ, в сравнении с атенололом. В исследование были включены 354 пациента с АГ в возрасте 18–84 лет. За время наблюдения (12 мес.) всем больным проводилась аппланационная тонометрия, анализ центральной пульсовой волны, определялась СПВ. На фоне комбинированной терапии отмечалось достоверное снижение центрального САД и ПАД, ΔIx , СПВ. В группе атенолола было выявлено достоверное снижение СПВ,

более выраженное, чем в группе периндоприла/индапамида, однако центральное АД изменилось незначительно, при этом ΔIx несколько увеличился. Авторы исследования предполагают, что положительное влияние периндоприла/индапамида на центральное АД и СПВ объясняется сочетанием прямого и непрямого воздействия препаратов на жесткость аорты. Незначительное влияние атенолола на центральное АД и параметры отраженной волны, по мнению авторов, связано с урежением ЧСС, удлинением периода изгнания и, как следствие, увеличением центрального САД и ПАД [13].

В исследовании SAFE изучали влияние комбинации амлодипина и периндоприла на периферическое и центральное АД, параметры отраженной волны и СПВ у больных АГ, в сравнении с комбинацией атенолола и тиазидного диуретика. На фоне длительной комбинированной терапии в обеих группах отмечалось достоверное снижение периферического АД. В группе амлодипина/периндоприла было выявлено более выраженное снижение центрального АД, а также таких характеристик отраженной волны, как давление аугментации, ΔIx . КфСПВ в обеих группах снизилась незначительно, в среднем на 0,5 м/с. По мнению авторов, недостаточное снижение центрального АД в группе атенолола связано не только с урежением ЧСС, но и с периферической вазоконстрикцией, которая привела к укорочению расстояния от точек отражения до восходящей аорты, увеличению амплитуды отраженной волны, центрального САД [2].

Аналогичные данные были получены и в исследовании EXPLOR (Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination), в котором участвовали 393 пациента с АГ в возрасте 47–67 лет. На фоне комбинированной терапии амлодипином и валсартаном в течение 6 мес. было выявлено достоверное снижение центрального АД и ΔIx , тогда как в группе амлодипина/атенолола центральное САД снизилось незначительно, а ΔIx увеличился. СПВ достоверно уменьшилась в обеих группах, в среднем на 0,97 м/с. Авторы исследования предполагают, что такой эффект атенолола связан не только с ЧСС, влиянием на периферические сосуды, но и отсутствием у препарата прямого воздействия на жесткость аорты, в отличие от комбинации ИАПФ и АК [14].

Многие авторы считают, что основной причиной недостаточного влияния β -АБ на центральное АД является снижение ЧСС, однако по данным неко-

торых исследований достоверное снижение ЧСС, вызванное препаратами других классов не всегда сопровождается повышением AIx и центрального САД. В исследовании [15] анализировали влияние верапамила, трандолаприла и их комбинации на жесткость крупных артерий у 69 пациентов с АГ в возрасте 29–76 лет. В процессе наблюдения (7 мес.) всем больным в динамике проводилась аппланационная тонометрия, УЗИ СА, определялась кФСРВ. Несмотря на уменьшение ЧСС, во всех группах было выявлено достоверное снижение центрального САД и ПАД, СРВ (в среднем на 2 м/с), а также улучшение эластических свойств СА, более выраженное на фоне комбинированной терапии.

В исследовании J-CORE (Japan-Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy) сравнивалось влияние АК длительного действия и тиазидного диуретика в комбинации с АРА на центральное АД и СРВ у 207 больных АГ. Выбранный исследователями АК обладал отрицательным хронотропным действием, обусловленным подавлением активности симпатической нервной системы. На фоне комбинированной терапии АК + АРА в течение 6 мес. было выявлено достоверное снижение центрального САД и ПАД, AIx и СРВ. Комбинация АРА + тиазидный диуретик оказалась менее эффективна. По мнению авторов исследования, снижение центрального АД в большей степени зависело не от ЧСС, а от периферической вазодилатации [16].

В последнее время были выполнены несколько сравнительных исследований В-АБ, при этом особое внимание уделяли препаратам с вазодилатирующими свойствами. В работе Mahmud J, et al. 2008 изучали влияние небиволола и атенолола на центральное АД, параметры отраженной волны и СРВ у 40 пациентов с АГ в возрасте 48–50 лет. В обеих группах отмечалось достоверное снижение периферического АД и ЧСС, однако только в группе небиволола отмечали снижение AIx , что привело к существенному уменьшению центрального ПАД. СРВ в обеих группах снизилась одинаково, в среднем на 2 м/с [17].

Аналогичные результаты были получены и в исследовании CENTRAL (Carvedilol Reduces Aortic Wave Reflection and Improves Left Ventricular/Vascular Coupling: A Comparison With Atenolol) с участием 41 больного АГ 1–2 степени. В ходе исследования оценивалось влияние карведилола и атенолола на центральное АД и параметры отраженной волны. Несмотря на сопоставимое сни-

жение периферического АД и ЧСС, в группе карведилола было выявлено существенное снижение AIx и давления аугментации, тогда как на фоне приема атенолола эти показатели увеличились [18].

Таким образом, многочисленные работы свидетельствуют, что АГП разных классов по-разному влияют на такие характеристики жесткости аорты, как центральное АД и СРВ.

В последнее время изучается влияние гиполипидемических и противодиабетических препаратов на жесткость аорты. Предполагают, что комбинированная АГТ и метаболическая терапия приводит к более выраженному позитивному воздействию на артериальную жесткость у больных АГ и Ож посредством ранее неизученных механизмов.

В исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) были проанализированы данные 283 пациентов с АГ. 142 больных получали в дополнение к комбинированной АГТ аторвастатин в дозе 10 мг/сут. в течение 6 мес.; 141 пациент получал плацебо. Всем больным проводилась аппланационная тонометрия с анализом центральной пульсовой волны. На фоне терапии аторвастатином было выявлено достоверное снижение каротидного AIx , по сравнению с плацебо. Существенное, но недостоверное снижение центрального САД отмечалось у больных, принимавших комбинацию амлодипина/периндоприла и аторвастатина. Положительное влияние аторвастатина на параметры отраженной волны, по мнению авторов, связано с воздействием препарата на эндотелий и высвобождением оксида азота (NO), а также с его противовоспалительными свойствами [19].

В исследовании CHICAGO (Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone) участвовали 462 пациента с СД 2 типа, нормальным и повышенным АД. Средний возраст участников составил $60 \pm 8,1$ лет, средний ИМТ $32 \pm 5,1$ кг/м². Всем пациентам при включении в исследование, через 24, 48 и 72 нед. гипогликемической терапии выполняли УЗИ СА. На фоне длительной терапии пиоглитазоном отмечалось улучшение эластических свойств СА, в частности небольшое снижение ТКИМ. Авторы исследования предполагают, что положительное влияние препарата на артериальную жесткость связано не только с его основным, но и дополнительными антиатерогенным и противовоспалительным эффектами [20].

Данные о влиянии диеты и препаратов, снижающих вес, на артериальную жесткость немногочисленны. В исследование SAVE (Slow the Adverse

Effects of Vascular Aging) были включены 339 пациентов с абдоминальным ожирением в возрасте 20–45 лет и ИМТ от 25 до 39,9 кг/м². Всем пациентам при включении в исследование и через 6 мес. немедикаментозной коррекции (диеты) определялась кфСПВ. На фоне снижения веса было выявлено достоверное уменьшение СПВ, сопровождающееся нормализацией углеводного обмена, что, по мнению авторов, связано с уменьшением количества метаболически активной жировой ткани, снижением симпатического влияния на сосуды, урежением ЧСС [21].

Аналогичные результаты получены и в исследовании Cooper J, et al. 2012 с участием 344 пациентов с избыточной МТ и ожирением в возрасте 20–45 лет. На фоне снижения веса в течение 12 мес. отмечалось достоверное уменьшение СПВ. По мнению авторов, механизмы влияния ожирения на жесткость аорты требуют дальнейшего изучения, и, возможно, связаны с влиянием провоспалительных цитокинов, вырабатываемых избыточной жировой тканью [22].

Таким образом, в настоящее время выделяют два основных варианта воздействия на жесткость крупных артерий у больных АГ и ожирением: прямое (независимое от уровня АД) и опосредованное (связанное с АД, ЧСС, состоянием периферических сосудов). Длительное применение ИАПФ и АРА сопровождается улучшением эластичности аорты. АК и диуретики обладают наиболее выраженным опосредованным влиянием на артериальную жесткость за счет периферической вазодилатации. Большинство АГП в разной степени оказывают прямое и опосредованное влияние на сосуды, однако комбинированная терапия может оказаться более эффективной. β-АБ, наряду с другими препаратами, достоверно снижают СПВ. Некоторые препараты этого класса, например, атенолол оказывают слабое влияние на давление в аорте. β-АБ, обладающие вазодилатирующими свойствами, достоверно снижают центральное АД. Гиполипидемические и противодиабетические препараты оказывают дополнительное влияние на жесткость аорты за счет метаболического и противовоспалительного эффектов. Данные о влиянии немедикаментозной коррекции ожирения на состояние аорты немногочисленны и требуют уточнения.

О конфликте интересов не заявлено.

Литература

1. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103:987–92.
2. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–25.
3. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007;50:197–203.
4. Wang KL, Cheng HM, Chuang HM, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which one best relates to target organs future mortality? *J. Hypertens*. 2009;27:461–7.
5. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C, et al. Prediction of cardiovascular events and all cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J*. 2010; 31:1865–71.
6. London GM, Blacher J, Pannier B, et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38:434–8.
7. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*. 2006;48:80–6.
8. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2009;54:409–13.
9. Tomiyama H, Yoshida M, Yamada J. Arterial-cardiac destiffening following long-term antihypertensive treatment. *Am. J. Hypertens*. 2011;24:1080–6.
10. Kithas PH, Supiano MA. Spironolactone and hydrochlorothiazide decrease vascular stiffness and blood pressure in geriatric hypertension. *J. Am. Geriatric Soc*. 2010;58:1327–32.
11. Palombo C, Malshi E, Morizzo C. Arterial wave reflection during antihypertensive therapy with barnidipine: a 6-month open label study using an integrated cardiovascular ultrasound approach in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin. Ther*. 2009;31 (12):2873–85.
12. Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007; 49:1242–7.
13. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001;38 (4):922–6.
14. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, et al. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010;55 (6):1314–22.

15. Topouchian J, Asmar R, Sayegh F. Changes in arterial structure and function under trandolapril-verapamil combination in hypertension. *Stroke*. 1999;30(5):1056–64.
16. Matzui Y, Eguchi K, O'Rourke M. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2009; 54:716–23.
17. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am. J. Hypertens*. 2008;21:663–7.
18. Shah NK, Smith SM, Nichols WW. Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves left ventricular/vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRAL study). *J. Clin. Hypertens*. 2011;13(12):917–24.
19. Manisty C, Mayet J, Tapp RJ. Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Hypertension. 2009;54(5):1009–13.
20. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2572–81.
21. Hughes TM, Althouse AD, Niemczyk NA. Effects of weight loss and insulin reduction on arterial stiffness in the SAVE trial. *Cardiovasc. Diabetol*. 2012;10:111–4.
22. Cooper J, Buchanich J, Youk A, et al. Reductions in arterial stiffness with weight loss in overweight and obese young adults: potential mechanisms. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):485–90.



Статиновая миопатия как клиническая проблема. Можем ли мы помочь?

Zlatohlavek L.*

Автор:

Zlatohlavek L., 3-е отделение внутренних болезней, 1-й медицинский факультет Карлова университета, Главная Университетская больница, Прага, Чешская Республика

Исследование выполнено при поддержке гранта № NT 14152-3/2013 Внутреннего грантового агентства Министерства здравоохранения Чешской Республики

Резюме

Цель

Статины снижают уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и уменьшают выраженность атеросклероза. К сожалению, статины имеют побочные эффекты – диспепсия, выпадение волос, бессонница и статиновая миопатия. Поэтому в некоторых случаях статины невозможно назначить в достаточной дозе или невозможно назначить вообще. Цель исследования – продемонстрировать влияние коэнзима Q10 (CoQ10) на состояние больных со статиновой миопатией.

Материал и методы

Под наблюдением находились 28 пациентов (18 женщин и 10 мужчин), средний возраст $60,6 \pm 10,7$ лет. Оценивали степень мышечной слабости и болезненности до применения CoQ10 и через 3 и 6 мес. приема препарата. Статистический анализ проводили с использованием теста Фридмана, анализа ANOVA и t-теста Стьюдента.

Результаты и заключение

Боль уменьшилась в среднем на 53,8% ($p < 0,0001$), мышечная слабость на 44,4% ($p < 0,0001$). После введения CoQ10 в течение 6 мес., мышечная болезненность и чувствительность значительно снизились.

Ключевые слова

Статины, побочные эффекты, статиновая миопатия, коэнзим Q10.

* Автор, ответственный за переписку. Тел. +420 22496 2961, Факс +420 22496 6677. E-mail: lukas.zlatohlavek@lf1.cuni.cz

Введение

Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы) значительно снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Этот эффект связан не только с их гиполипидемическим действием путем снижения уровня общего холестерина (ОХС) или ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), но и за счет плейотропных эффектов.

Почти каждому пациенту с повышенным сердечно-сосудистым риском (ССР) показана терапия статинами. Побочные эффекты (ПЭ) могут мешать назначению этих препаратов. Редкие ПЭ, такие как желудочно-кишечные расстройства, выпадение волос, бессонница и т. д. не представляют собой серьезной клинической проблемы. Наиболее важным и наиболее распространенным ПЭ применения статинов является повреждение мышц – миопатия. Распространенность этого состояния оценивается по-разному, и варьируется от 1–5% [1] по данным рандомизированных исследований до 9–20% по результатам, например, исследования PRIMO (The Prediction du Risque Musculaire en Observationnel), в котором преимущественно рассматривалась статиновая миопатия [2]. Различия в распространенности можно объяснить дозами и типами назначенных статинов, сопутствующей терапией, и, в особенности, дизайном исследования [3]. В настоящее время активно обсуждаются генетические полиморфизмы, обеспечивающие предрасположенность к возникновению статиновой миопатии [4].

Этиопатогенез статиновой миопатии не вполне ясен. Статины (рисунок 1) влияют не только на синтез ХС, но и на синтез других веществ. Снижение уровня ХС в крови может способствовать уменьшению его количества в структуре мембраны миоцитов и, впоследствии, к ее нестабильности [5]. Другой возможный механизм связан с влиянием на метаболические процессы, опосредованным изо-

преноидами (фарнезилпирофосфатом и геранилгеранилпирофосфатом). Уменьшение их синтеза может привести к снижению количества регуляторных белков, отсутствие которых приводит к раннему апоптозу. Кроме того, уменьшение продукции этих промежуточных продуктов приводит к ослаблению синтеза CoQ10.

Коэнзим Q10 (убихинон, CoQ10) является липофильным, нерастворимым в воде веществом, которое оказывает влияние на транспорт электронов и производство энергии – Аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях [6]. CoQ10 оказывает антиокислительное действие на митохондрии и мембрану клетки, защищает мембранные липиды от окисления и, тем самым, стабилизирует биологические мембраны [7]. Он также ингибирует окисление ХС ЛНП. CoQ10 частично поступает с пищей (например: кукуруза, орехи, соя, мясо (птица, свинина или говядина), рыба (сардины, скумбрия), брокколи) и частично синтезируется в организме. Его уровень снижается с возрастом [8]. В организме человека он присутствует в (биологически) активной, восстановленной форме (убихинол). В пище он находится в окисленной и смешанной формах. Всасывается CoQ10 (Убихинон) плохо. Более 60% дозы CoQ10, принятой перорально, выделяется с фекалиями. Кроме того, всасывание CoQ10 значительно варьирует, в зависимости не только от потребляемой пищи, но также и от количества жиров в рационе. Натощак всасывание меньше, с приемом жирной пищи всасывание убихинона увеличивается. CoQ10 распределяется в крови равномерно по фракциям липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), ЛНП и липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Максимальная концентрация CoQ10 в сыворотке крови стабилизируется примерно через три-четыре недели ежедневного приема препарата. Затем, при постоянной дозировке, концентрация выходит на плато. Основной маршрут выведения CoQ10 через желчь [9].



Рис. 1. Влияние статинов на ГМГ-КоА-редуктазу.

Целью настоящего пилотного проекта было определить, улучшается ли при применении восстановленной формы кофермента Q10 состояние пациентов с поражением мышц на фоне терапии статинами.

Материал и методы

Под наблюдением находились 30 пациентов, получающих терапию статинами и имеющих симптоматику миопатии. Выраженность симптоматики субъективно классифицировалась на умеренную и легкую. За одним пациентом наблюдение было прекращено в связи с отсутствием сотрудничества, второй пациент прекратил участие в исследовании преждевременно. Данные 28 пациентов (18 женщин и 10 мужчин), средний возраст $60,6 \pm 10,7$ лет с индексом массы тела (ИМТ) $28,5 \pm 2,5$ кг/м² были статистически обработаны. 9 пациентов принимали аторвастатин в суточной дозе (СД) 5, 10 и 20 мг (у 6 пациентов СД составила 20 мг); 7 пациентов получали розувастатин в СД 5, 10, 20, 40 мг; 6 пациентов получали симвастатин в СД 20 мг; 3 пациента получили флувастатин в СД 80 мг; 2 пациента получали ловастатин (первый 40 мг/сут. и второй 10 мг/сут.) и один пациент получил правастатин в СД 10 мг. Дозировка и тип статина не менялись в течение всего периода исследования. В среднем, пациенты получали постоянную СД одного вида статина в течение 3 лет, в то же время, общая длительность лечения статинами составила 9 ± 5 лет. Гиполипидемическая терапия состояла только из статинов, без использования других препаратов (ниацина, фибратов и т. д.). Пациентов с почечной недостаточностью, выраженным нарушением функции печени и явным гипотиреозом не включали в данное исследование.

Дизайн исследования предполагал 4 плановых обследования: 1-е обследование (-1 мес.), 2-е обследование (0 мес.), 3-е обследование (3-й мес.) и 4-е обследование (6-й мес.). Во время каждого обследования собирали анамнез, в т. ч. фармакологический. Пациентам проводили физикальный осмотр, выполняли биохимический анализ крови: печеночные пробы, креатинфосфокиназа, ОХС, ХС ЛНП и ЛВП и отбор проб для определения концентрации СоQ10 в сыворотке. Лабораторные исследования сразу после выходных не проводились. Кроме того, пациенты заполняли шкалу Лайкерта, оценивающую мышечные боли и слабость, где они отмечали степень своей симптоматики по шкале от одного до десяти баллов.

При сравнении оцениваемых параметров: мышечные боли, слабость, лабораторные исследова-

ния, артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), вес, между обследованием № 1 (скрининг) и обследованием № 2 (первоначальное назначение СоQ10), статистически значимых различий не выявлено по любому из рассмотренных параметров, что трактовалось как стабильность состояния больных.

Между обследованием № 2 и обследованием № 4, т. е. в течение 6 мес., пациенты получали восстановленный СоQ10 в дозе 30 мг дважды в сут. (Q max Active, SVUS Pharma a.s.).

Статистический анализ для величин с распределением Гаусса проводили с использованием анализа Анова, Т-теста; для величин с негауссовым распределением использовали тест Фридмана.

Пациенты подписывали информированное согласие перед включением в исследование, само исследование было проведено в соответствии со стандартом «Надлежащей клинической практики» (good clinical practice).

Результаты

Влияние приема восстановленного СоQ10 на мышечную симптоматику (боли и слабость) оценивали с помощью описанной выше шкалы до введения СоQ10, через 3 мес. и после 6 мес. После 6 мес. применения восстановленного СоQ10 наблюдали статистически значимое ослабление субъективного ощущения мышечных болей и слабости. Мышечные боли уменьшились в среднем на 53,8% ($p < 0,0001$), мышечная слабость на 44,4% ($p < 0,0001$) (рисунки 2 и 3).

У всех пациентов оценивали содержание креатинкиназы (КК). Уровни КК между разными обследованиями статистически значимо не отличались, но наблюдали значительную вариабельность между разными пациентами.

Кроме того, у пациентов в процессе обследования оценивали уровень СоQ10 в плазме до назначения, на 3-м и 4-м обследовании. После 3 мес. приема восстановленного СоQ10 средний уровень СоQ10 в плазме увеличился на 28% ($p < 0,02$). После 6 мес. приема уровень СоQ10 плазмы вырос в среднем на 194% (с 0,903 мкг/мл до 2,66 мкг/мл ($p < 0,0001$)) (таблица 1).

В то же время, биохимические показатели оценивали в качестве вторичных параметров. После введения восстановленного СоQ10 наблюдали статистически значимое увеличение уровня аполипопротеина А-I (Апо А-I). От начального среднего значения $1,55 \pm 0,2$ г/л на 2 обследовании произошло увеличение до $2,00 \pm 0,26$ г/л на обследовании 3, что состав-

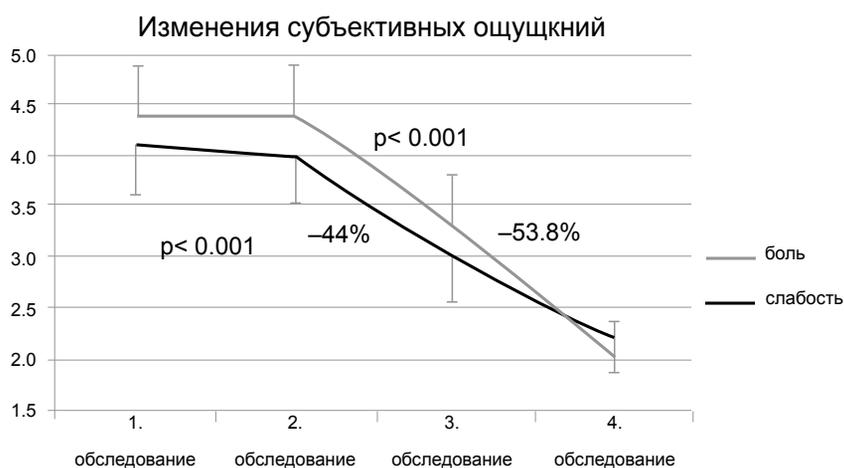


Рис. 2. Изменения субъективных ощущений (%)

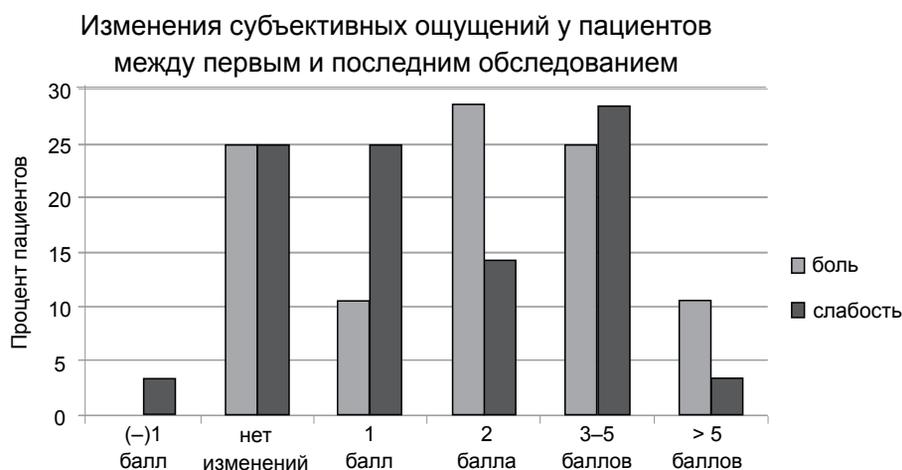


Рис. 3. Изменения субъективных ощущений (баллы)

ляет увеличение в среднем на 29% ($p < 0,0001$). После 6-месячного приема восстановленного CoQ10 также наблюдали небольшое, но статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня ХС ЛНП.

ССР у пациентов рассчитывался с использованием шкалы SCORE [Systematic Coronary Risk Evaluation] [10]. После 6 месяцев приема CoQ10 наблюдали статистически значимое снижение ССР – с $8,5 \pm 5,8\%$ до $4,7 \pm 3,1\%$ ($p < 0,0002$).

Обсуждение

В связи со значительным увеличением частоты назначения статинов, к сожалению, одновременно наблюдается увеличение распространенности статиновой миопатии [11]. Несколько недавно опубликованных исследований были посвящены влиянию CoQ10 на течение статиновой миопатии, были получены противоречивые данные. В нашем исследовании обнаружено уменьшение мышечных

Таблица 1

Данные по оцениваемым параметрам

	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 3	Обследование 4
Болезненность (баллы)	$4,4 \pm 2,6$	$4,4 \pm 2,6$	$3,3 \pm 2,5$	$2,04 \pm 2,0$
Слабость (баллы)	$4,1 \pm 2,3$	$4,0 \pm 2,6$	$3,0 \pm 2,4$	$2,2 \pm 1,8$
КФК (мкат/л)	$3,1 \pm 1,94$	$2,84 \pm 1,47$	$3,1 \pm 1,6$	$2,95 \pm 2,27$
Коэнзим Q10 (мкг/мл)	$0,910 \pm 0,34$	$0,903 \pm 0,27$	$1,15 \pm 0,27$	$2,66 \pm 0,59$
Апо А-I (ммоль/л)	$1,5 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,3$
ХС ЛНП (ммоль/л)	$3,1 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,7$

болей и мышечной слабости после приема восстановленного CoQ10 в течение 6 мес.

Были опубликованы результаты двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, в котором назначали 200 мг CoQ10 в сут. и 10–40 мг симвастатина 44 пациентам. Хотя наблюдался повышенный уровень CoQ10 в плазме, статистически значимых различий в оценке субъективных параметров между группами плацебо и терапии обнаружено не было. CoQ10 применяли только в течение 12 нед., что может быть слишком коротким периодом времени для получения полного эффекта [12]. В противоположность этому, Caso G, et al. [13] вводили 100 мг CoQ10 или 400 МЕ витамина E 32 пациентам с гиперхолестеринемией и статиновой миопатией. В группе, леченной CoQ10, произошло ослабление мышечной боли на 38%, хотя в группе лечения витамином E никаких различий не было отмечено. Наконец, Mabuchi H, et al. 2007 [8] вводили CoQ10 пациентам, леченым 10 мг аторвастатина с наблюдаемым подъемом уровня КК, аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. После 16 нед. применения препарата не было никаких изменений контролируемых параметров. Влияния на течение миопатии не было обнаружено. Тем не менее, известно, что уровень КК у пациентов не коррелирует с заявленной степенью дискомфорта.

В настоящем исследовании уровень CoQ10 измерялся в сыворотке. По результатам некоторых исследований [14, 15] показано, что плазменные уровни CoQ10 не в полной мере соотносятся с его внутриклеточным содержанием в миоцитах. Как показано в других работах, уровень CoQ10 в мышце уменьшается после лечения статинами. Напротив, Räävä H, et al 2005 [16] в своей работе опровергают эту теорию. У пациентов, леченных высокими дозами аторвастатина, не было обнаружено изменений уровня CoQ10 в материале биопсии мышечной ткани до и во время назначения статина.

К ограничениям настоящего исследования относятся: анализ группы пациентов, принимавших различные статины, отсутствие группы плацебо и, несомненно, малый размер выборки.

Удивительно хорошая динамика липидограммы у пациентов очень подозрительна в плане более строгого, чем обычно соблюдения пациентами терапевтических рекомендаций.

Хотя эти результаты не могут быть обобщены, они подтверждают ранее опубликованные данные о потенциальных преимуществах назначения

CoQ10 больным с индуцированной статинами миопатией. Эта гипотеза подтверждается обнаруженными патофизиологическими механизмами, опосредующими влияние статинов на скелетные миоциты. Только большое, плацебо-контролируемое, клиническое исследование может окончательно ответить на вопрос, предотвращает ли коэнзим Q10 развитие или, по крайней мере, ослабляет симптоматику мышечной токсичности статинов.

Литература

1. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007;370:1781–90.
2. Bruckert 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.
3. Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy. *Curr Atheroscler Rep*. 2010;12:322–30.
4. Hubacek JA, Adamkova V, Zidkova K, et al. Statin pharmacokinetics. *Vnitr Lek*. 2008;54:62–7.
5. Carel FS, Stalenhoef AFH. Effect of ubiquinone (coenzyme Q10) on myopathy in statin users. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19:553–7.
6. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18:401–8.
7. De Pinieux G, Chariot P, Ammi-Saïd M, et al. Lipid-lowering drugs and mitochondrial function: effects of HMG-CoA reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/pyruvate ratio. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42:333–7.
8. Mabuchi H, Nohara A, Kobayashi J, et al. Effects of CoQ10 supplementation on plasma lipoprotein lipid, CoQ10 and liver and muscle enzyme levels in hypercholesterolemic patients treated with atorvastatin: a randomized double-blind study. *Atherosclerosis*. 2007;195:e182–9.
9. Young JM, Molyneux SL, Florkowski CM, et al. Pharmacokinetic comparison of a generic coenzyme Q10 solubilizate and a formulation with soybean phytosterols. *Phytother Res*. 2012;26:1092–6.
10. Vaverková H, Soška V, Rosolová H, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu [Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia in adulthood, developed by the Board of the Czech Society for Atherosclerosis]. *Cor Vasa*. 2007;49:K73–86. Czech.
11. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289:1681–90.
12. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, et al. Effect of coenzyme Q (10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol*. 2007;100:1400–3.

13. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol.* 2007;99:1409–12.
14. Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T, et al. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;57:62–6.
15. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol.* 1996;77:851–4.
16. Päivä H, Thelen KM, Van Coster R, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:60–8.



Атеросклероз в истории человечества: HORUS-исследование четырех древних популяций

Доклад, основанный на презентации выступления профессора д-ра Джона Гарольда,
предыдущего президента Американского колледжа кардиологии

Доклад подготовила Курбатова Наталья Сергеевна,
врач-педиатр, медицинский журналист

Исследовательская группа:

Randall C Thompson, Adel H Allam, Guido P Lombardi, L Samuel Wann, M Linda Sutherland, James D Sutherland, Muhammad Al-Tohamy Soliman, Bruno Frohlich, David T Mininberg, Janet M Monge, Clide M Vallodolid, Samantha L Cox, Gomaa Abd el-Maksoud, Ibrahim Badr, Michael I Miyamoto, Abd el-Halim Nur el-din, Jagat Narula, Caleb E Finch, Gregory S Thomas*

Резюме

Традиционно атеросклероз считают заболеванием современного человека, что обусловлено комплексным воздействием на организм множества негативных факторов современной среды обитания. Тем не менее, как показывает исследование американских ученых на четырех древних популяциях различного географического положения и образа жизни, распространенность атеросклероза у наших предков также была весьма велика.

Ключевые слова

Атеросклероз, компьютерная томография, древние популяции.

Atherosclerosis across 4000 years of human history: the HORUS study of four ancient populations

A report based on presentations delivered by Professor **Dr John Harold**, Immediate Past President, American College of Cardiology

Horus Study Group:

Randall C Thompson, Adel H Allam, Guido P Lombardi, L Samuel Wann, M Linda Sutherland, James D Sutherland, Muhammad Al-Tohamy Soliman, Bruno Frohlich, David T Mininberg, Janet M Monge, Clide M Vallodolid, Samantha L Cox, Gomaa Abd el-Maksoud, Ibrahim Badr, Michael I Miyamoto, Abd el-Halim Nur el-din, Jagat Narula, Caleb E Finch, Gregory S Thomas

Report prepared by:

Natalia S. Kurbatova, MD, medical journalist

Summary

Traditionally, atherosclerosis is considered to be a disease of modern human beings, which is caused by the combined action of many negative factors from today's environment on the body. Nevertheless, as it was shown in an American study of four ancient populations of different geographical locations and lifestyles, the prevalence of atherosclerosis in our ancestors was also quite high.

Keywords

Atherosclerosis, computed tomography, ancient populations

Когда человечество впервые столкнулось с атеросклерозом в многовековой истории своего развития? Обусловлено ли это заболевание образом жизни, старением организма или какой-либо иной причиной? Эти и другие вопросы вот уже многие годы интересуют не только кардиологов, но и других специалистов. На фоне удвоения продолжительности жизни в развитых странах в промежутки с VIII по XX вв. атеросклеротическое поражение сосудов вытеснило инфекционные заболевания как ведущую причину смертности населения. В связи с этим долгое время в научных кругах бытовало мнение, что возникновение атеросклероза связано, в первую очередь, с воздействием факторов окружающей среды. Следовательно, имитация доиндустриального и даже доземледельческого образа жизни позволит современному человечеству избежать если не самого атеросклероза, то его клинических проявлений.

В древних человеческих обществах, проживавших в очень сухом, горячем или наоборот холодном климате, независимо друг от друга появилась традиция мумификации умерших. Таким образом, различные доиндустриальные культуры создали современным ученым все условия для проведения естественного эксперимента, который заключался в изучении хорошо сохранившихся мумий с помощью компьютерной томографии (КТ) на предмет наличия атеросклеротических поражений сосудов. Такие поражения в виде отложения солей кальция являются типичным признаком зрелых атеросклеротических бляшек и прекрасно видны на КТ.

О ярко выраженных признаках атеросклероза, обнаруженных при аутопсии нескольких египетских мумий 18 династии (1550–1292 гг. до н. э.), еще в 1911 г. говорил сэр Марс Арман Риффер, который является основоположником палеопатоло-

гии Египта. Результаты работ ученого, опубликованные в журнале «Патология и бактериология», свидетельствуют о наличии очагов кальцификации в аорте, которые были обнаружены при непосредственном обследовании мумий.

Древним египтянам о заболеваниях сердца и сосудов было известно довольно много. В папирусе Эберса (1555 г. до н. э.), который является своеобразной древнеегипетской медицинской энциклопедией, приводится, пожалуй, самое первое в истории кардиологии и человечества в целом описание инфаркта миокарда: «Ежели вы видите человека с сердечным заболеванием, который жалуется на боли в груди, руках и левой стороне, то сама смерть уже стоит рядом с ним...». Считается, однако, что особую роль в предрасположенности к развитию атеросклероза в Древнем Египте играли особенности культуры и образа жизни. Кроме этого, мумификация была распространена преимущественно среди лиц высокого социально-экономического статуса, что также не могло не отражаться на их жизненном укладе и факторах риска (ФР).

В связи с этим группа американских специалистов под руководством профессоров Randall C. Thompson и Gregory S. Thomas провела исследование 4 древних популяций, обитавших в различных климато-географических зонах на временном интервале 4 тыс. лет. Результаты работы, которая получила название исследование HORUS (по имени древнеегипетского бога Гора), были опубликованы в журнале *Lancet* в марте 2013 г. (vol. 381, issue 9873, pp.1211–22). Цель исследования состояла в изучении распространенности атеросклероза среди древних культур разного географического и временного проживания.

С помощью КТ всего тела специалисты изучили 137 мумий из совершенно разных географических

регионов. Для исследования отбирались мумии только в хорошем состоянии и принадлежавшие предположительно взрослым лицам. 76 египетских мумий (додинастическая эра, около 3100 г. до н. э.) получены для исследования из Национального египетского музея в Каире, Калифорнийского музея Боуэрс и Художественного музея Нельсона-Аткинса (Миссури, США). Мумии древних перуанцев (n=51), проживавших на территории современной Южной Америки, предоставил Археологический музей и памятник Пуручуко (Лима, Перу), который находится очень высоко в горах, что способствует естественной консервации тел. Перуанская традиция хоронить своих умерших в сидячем положении в мешках также способствовала сохранению тканей. 5 мумий унанганов (самоназвание алеутов, обитавших на вулканическом острове Кагамил, расположенном в Беринговом море, недалеко от современной Сибири) получены из Национального музея естественной истории (Вашингтон, США). Мумии индейцев племени пуэбло (n=5) были выкопаны из пещер на территории преимущественно современного штата Юта (юго-запад Северной Америки) и предоставлены исследователям Музеем археологии и антропологии Университета Пенсильвании (Филадельфия, США).

Таким образом, все исследованные мумии принадлежали людям совершенно разного ареала обитания, образа жизни, питания, физических нагрузок и социального положения. В отличие от египтян, где среди мумий преобладали лица из высшего сословия, представители других народов относились к фермерам и охотникам-собираателям.

В интерпретации полученных в ходе КТ снимков принимали участие 7 высококвалифицированных специалистов: 5 кардиологов и 2 радиолога. В их задачу входило, во-первых, обнаружение самой сердечно-сосудистой ткани и, во-вторых, определение наличия или отсутствия кальцификатов в стенке сосудов и сердца. Диагноз атеросклероза считался достоверным в том случае, если очаги кальцификации обнаруживались в стенке точно определяемой по результатам КТ артерии. Когда участки обызвествления находились по предполагаемому ходу артерии (которая сама по себе отсутствовала), то диагноз атеросклероза расценивался как возможный. Наиболее изученной мумией оказалось тело египетской принцессы Яхмес Меритамон, которая жила в Фивах в период 18-й Династии (1580–1550 гг. до н. э.) и умерла в возрасте 40 лет. Ее имя в переводе с древнеегипетского означает: «Дитя Луны, возлюбленная бога

Амона». Доскональное исследование ее мумии с реконструкцией компьютерных томограмм показало распространенный атеросклероз с поражением основных крупных артерий, что в современном мире обязательно потребовало бы хирургического вмешательства.

Результаты исследования HORUS

У 47 (34%) мумий из 137 обследованных выявлены признаки явного или возможного атеросклероза: у 17 (39%) мумий женского пола из 44 и у 30 (39%) мумий мужского пола из 77. Данное заболевание обнаружено во всех 4-х исследованных популяциях, причем различия между ними оказались несущественными: распространенность атеросклероза варьировала от 38% в древнеегипетской популяции до 60% в популяции унанганов. Как и ожидалось, частота распространения атеросклероза и тяжесть его проявлений увеличивались с возрастом.

Поскольку у многих мумий (61%) ткани сердца отсутствовали, то оценить истинную распространенность атеросклеротического поражения сердца и коронарных артерий не представлялось возможным.

В чем же причина столь высокой распространенности атеросклероза среди древнего населения? Следует сразу же исключить табакокурение, поскольку в древнем мире оно не было распространено, а поэтому не может служить ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Что касается образа жизни, то древние египтяне и жители Перу были фермерами, которые разводили одомашненный скот, индейцы пуэбло занимались фермерством и собирательством, а унанганы – собирательством и охотой, причем сельское хозяйство им известно не было. Вегетарианство для представителей всех 4 культур не свойственно. Физическая активность в силу отсутствия транспортных средств была весьма высокой, за исключением высшего сословия Древнего Египта.

Питание, как и климатические условия, для всех 4-х популяций сильно различались. Доступность рыбы и дичи везде была высокой, однако если для древних египтян основным источником белка служил крупный рогатый скот, то унанганы придерживались практически исключительно рыбной диеты. Таким образом, в питании египтян, занимавших при жизни высокое социально-экономическое положение, присутствовали в основном насыщенные жиры, что служит ФР развития атеросклероза. Параллельно с этим для всех 4 популяций было свойственно большое

потребление самой разнообразной растительной пищи.

Все древние народы, включенные в исследование, объединяло использование огня для приготовления пищи и обогрева жилищ. Однако, в то время как древние египтяне и перуанцы готовили на свежем воздухе, индейцы пуэбло и унанганы предпочитали закрытые очаги, поскольку проживали под землей или в полужемлянках. А это, в свою очередь, способствовало постоянному вдыханию дыма и продуктов горения, что могло играть некоторую роль в развитии атеросклероза.

Определенное значение в атерогенезе исследователи отводят инфекциям, которые являлись неотъемлемой частью повседневной жизни древнего человека и основной причиной летальности. Высокая распространенность хронических инфекций и воспаления в древние времена могла провоцировать воспалительные аспекты атеросклероза. Это вполне соответствует более быстрому возникновению атеросклеротических поражений у современных людей, страдающих системными заболеваниями соединительной ткани. В связи с этим исследователи планируют в будущем провести ДНК-исследование и биопсию тканей у всех мумий с целью оценки состояния иммунитета и других генетических факторов риска развития атеросклероза.

Заключение

В ходе исследования HORUS специалисты выявили наличие атеросклероза в различных культурах весьма широкого географического распространения на большом историческом промежутке времени: ~ 4 тыс. лет. Атеросклероз, в т. ч. поражение коронарных артерий, был обнаружен даже в тех древних популяциях, где о таком заболевании и не предполагалось, а именно у охотников-собираателей, ведущих очень активную жизнь.

Результаты исследования позволили специалистам сделать вывод о том, что атеросклеротическое поражение у древних народов встречалось весьма часто, причем в культурах, различных не только географически и генетически, но и по образу жизни, питания, ведения хозяйства и др.

Наличие атеросклероза (в некоторых случаях весьма выраженного) у живших задолго до современного человека народов позволяет предположить, что это заболевание может являться естественным компонентом процесса старения, а не только характеристикой того или иного образа жизни или питания.

Литература

1. Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1211-22.



Отчет о III международном форуме кардиологов и терапевтов 24–26 марта 2014 г., г. Москва

III Международный форум кардиологов и терапевтов (далее Форум) успешно завершил свою работу. Форум проходил с 24 по 26 марта 2014 г. в г. Москве в Новом здании Президиума Российской академии наук.

Форум прошел под патронажем Министерства здравоохранения РФ, Департамента здравоохранения города Москвы, Министерства здравоохранения Московской области, Российского кардиологического общества (РКО), Всемирной Федерации сердца, Российской Академии Наук и Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс».

Сопредседатели Форума – академик РАН Оганов Рафаэль Гегамович и академик РАН Шляхто Евгений Владимирович.

Председатель научного комитета Форума: профессор Васюк Юрий Александрович

III Международный форум кардиологов и терапевтов оказался одним из масштабных научных мероприятий специалистов, работающих в сфере кардиологии и смежных областях медицины. В работе Форума приняли участие 1680 специалистов, в т. ч. из стран СНГ (Узбекистана, Казахстана, Таджикистана, Белорусии, Азербайджана и Армении) и стран дальнего зарубежья (Финляндии, Чехии, Румынии, Швейцарии, Великобритании).

Информационными партнерами Форума выступили журналы «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Российский кардиологический журнал», «Рациональная фармакотерапия в карди-

ологии», «Кардиология», «Поликлиника», газеты «Медицинский вестник», «Кардиология сегодня».

Все этапы подготовки Конгресса и его программа освещались в Интернете на официальном сайте Форума www.cardioproggress.ru, а также на сайтах партнеров: www.rosocardio.ru, www.internist.ru, www.medtusovka.ru.

Высокий научный и образовательный уровень Форума обеспечил участие в нем ведущих российских и зарубежных ученых, клиницистов, талантливых педагогов и организаторов здравоохранения. Во время церемонии открытия Форума выступили Генеральный секретарь РКО профессор Недошивин А.О., ведущий международный эксперт Рекка Пуска (Финляндия), главный специалист по профилактической медицине Минздрава России, директор ФГБУ «Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины» МЗ РФ Бойцов С.А., Lukas Zlatohlavek (Чехия).

Основные научные направления Форума:

- совершенствование организации помощи кардиологическим больным;
- неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях;
- диспансеризация кардиологических больных;
- профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на популяционном и индивидуальном уровнях;
- новые медицинские технологии в лечении и профилактике кардиологических больных;

- проблемы реабилитации кардиологических больных.

Для официального участия специалистов в работе Форума были изданы приказы по Москве и Московской области, а также Министерства здравоохранения РФ.

Информационное письмо и научная программа Московского международного форума кардиологов включены в список календарного плана мероприятий Всемирной Федерации Сердца, Европейского общества кардиологов и РКО.

Церемония открытия III Международного форума кардиологов и терапевтов транслировалась на сайте www.cardioproggress.ru. Подготовка и работа Форума были освещены в социальных сетях: facebook, twitter, вконтакте.

К Форуму были изданы: научная программа; сборник тезисов, включающий около 350 работ, каталог выставки отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, современных информационных технологий и специализированных изданий.

В научной программе Форума приняли участие Российские научные общества и ассоциации, общество кардиологов Армении, общество кардиологов Таджикистана, общество кардиологов Белоруссии, общество кардиологов Азербайджана.

Научная программа Форума включала: 2 пленарных заседания с участием ведущих зарубежных экспертов, научные сессии, сателлитные симпозиумы, лекции, круглые столы, школы для врачей, клинические дебаты и двухдневную стендовую сессию. В рамках научной программы Форума состоялся также симпозиум молодых ученых с участием 6 докладчиков в возрасте до 35 лет из Москвы и 5 регионов и городов РФ. В целом в программе Форума нашли отражение последние достижения в диагностике, профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний и других внутренних болезней. В целом, научная программа Форума вызвала живой интерес у широкой медицинской общественности.

По решению оргкомитета Форума за вклад в его организацию были награждены дипломами: главный терапевт Департамента здравоохранения города Москвы Тюрин В.П., за развитие кардиологической службы Габинский Я.Л., за вклад в укрепление международного сотрудничества и взаимодействия Алекперов Э.З. и Камилова У.К., за вклад в реализацию региональных кардиологических проектов Хаишева Л.А., Alan Cole за вклад в укрепление международных взаимо-

действий Всемирной Федерации Сердца и Фонда «Кардиопрогресс», Richard Williams – за вклад в издание Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, Pekka Puska за вклад в разработку глобальной стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Центральное место на выставке, прошедшей в рамках Форума, занимал объединенный стенд Фонда «Кардиопрогресс» и Оргкомитета, который пользовался большой популярностью у участников Форума. На стенде были представлены информационные бюллетени, включая газету «Кардиология сегодня», новый выпуск Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, научная литература и сувенирная продукция. Выставка отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, современных информационных технологий и специализированных изданий была тесно связана с научной программой Форума. Участники Форума имели возможность не только ознакомиться с новейшими препаратами, представленными на выставочных стендах ведущих фармацевтических компаний, но и получить объективную информацию о клинической эффективности препаратов на симпозиумах, дискуссиях, семинарах, лекциях.

Необходимо подчеркнуть, что регистрация и участие делегатов в форуме были бесплатными. Все зарегистрированные участники получили портфель с материалами Форума. В рамках церемонии открытия Форума состоялся концерт классической музыки. Делегаты Форума были приглашены на 2 фуршета, посвященные этому событию.

В дни работы Форума функционировал зал с рабочими местами и Wi-Fi для бесплатного доступа в Интернет. Все делегаты Форума после завершения его работы получили сертификаты участника. В административном и техническом обеспечении работы Форума были задействованы 138 человек.

На заключительном пленарном заседании с итогами работы Форума выступил Сопредседатель Форума, академик РАН Р.Г. Оганов. На состоявшейся 26 марта 2014 г. совместном заседании Оргкомитета Международного Форума кардиологов и терапевтов, фонда «Кардиопрогресс» и Всемирной Федерации сердца с отчетом о 3-летней деятельности Фонда «Кардиопрогресс», перспективах развития выступил Сопредседатель Форума, академик РАН Р.Г. Оганов. Alan Cole огласил планы и перспективы развития сотрудничества Фонда «Кардиопрогресс» и Всемирной федерации сердца. Профессор М.Н. Мамедов рассказал о вза-

имодействии Фонда «Кардиопрогресс» с государственными и другими профильными организациями. С отчетом о деятельности «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний» высту-

пил Richard Williams. Г.Я. Масленникова осветила перспективы расширения издательско-просветительской деятельности Фонда «Кардиопрогресс».

Сопредседатель
III Международного форума кардиологов и терапевтов,
академик РАН **Оганов Р.Г.**

Председатель
оргкомитета III Международного форума кардиологов
и терапевтов,
профессор **Мамедов М.Н.**



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.

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 бесплатные 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.ihvdj@gmail.com. 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.cardioprogress.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

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 Автора (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. Каждые 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 (титульных 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. 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 полутонных 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.

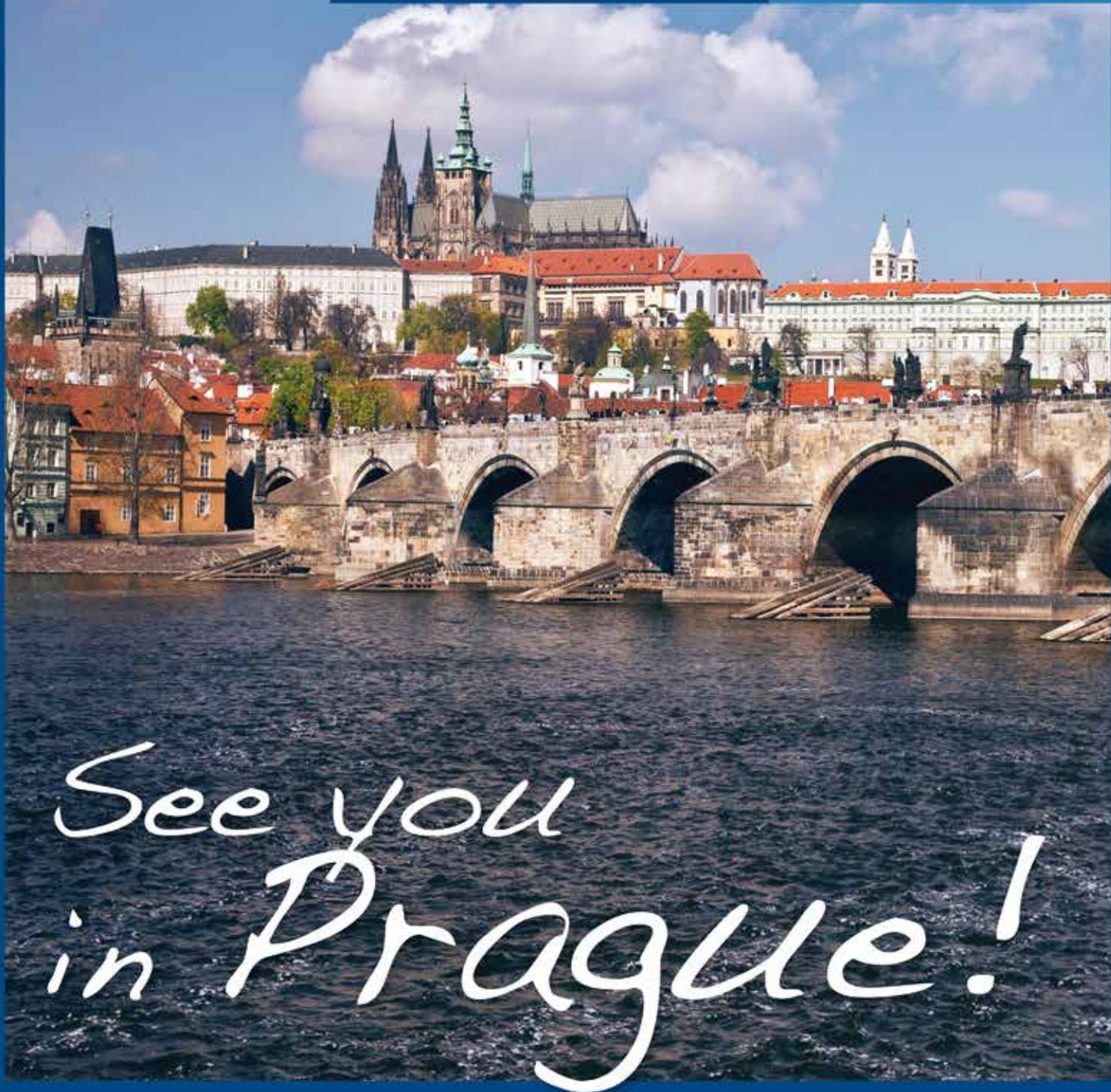
7.9. Таблицы

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.

PEDIM 2014



*See you
in Prague!*

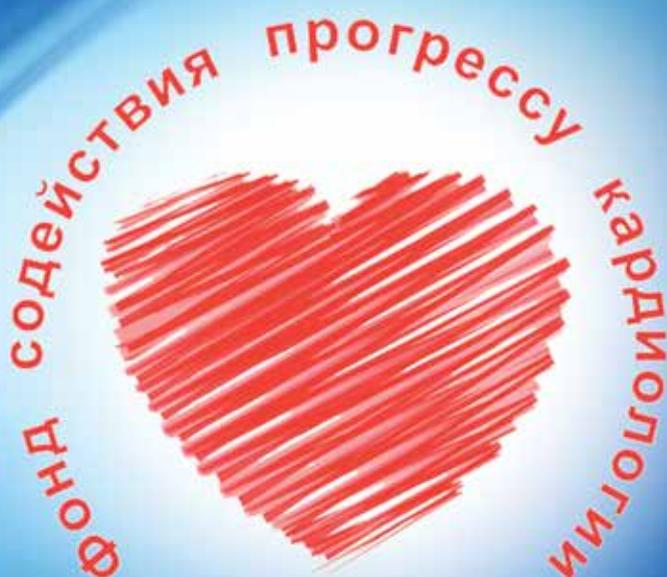
**Prague European Days
of Internal Medicine
18–20 September, 2014**

www.pedim2014.org

ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

«КАРДИОПРОГРЕСС»

знание, наблюдение, движение



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

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: inf.cardio@gmail.com

Москва, Россия