



# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Кардиотоксичность при лечении  
онкологических заболеваний

Применение розувастатина  
у больных хронической  
обструктивной болезнью  
легких

Новая классификация АГ  
согласно клиническим  
рекомендациям 2017  
АСС/АНА: мнения  
российских экспертов

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

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



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

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

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

Dayi Hu, Китай

Dusko Vulić, Босния и Герцеговина

Митченко Е.И., Украина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Banach, Польша

Najeeb Jaha, Саудовская Аравия

Ozlem Soran, США

Pekka Puska, Финляндия

Pranas Serpytis, Литва

Rafael Bitzur, Израиль

Канорский С.Г., Россия

Seth Baum, США

Хирманов В.Н., Россия

Wilbert Aronow, США

Васюк Ю.А., Россия

#### **ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК**

Бердалин А.Б., 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.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru)  
Письма в редакцию отправлять по адресу:  
Мамедов Мехман, заместитель главного  
редактора: [editor.ihvdj@gmail.com](mailto:editor.ihvdj@gmail.com)  
Статьи для публикации отправлять  
по адресу:

Anna Artyeva, помощник редактора:

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

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

Отпечатано в России

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайтах Научной Электронной Библиотеки и КиберЛенинки:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru)

# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии  
«Кардиопрогресс»

Том 6, номер 17, март 2018

## Содержание

**Обращение главного редактора** .....3

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

#### **Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний**

*Яндиева Р.А., Сарибекян Э.К., Мамедов М.Н.* ..... 4

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

#### **Суточная вариабельность артериального давления у нелеченных пациентов среднего возраста с гипертонической болезнью.**

*Кочетков А.И., Борисова Е.В., Пиксина Г.Ф., Орлов А.В., Остроумова О.Д.* .....13

#### **Дисфункциональные типы кровообращения у практически здоровых молодых людей: особенности функционального состояния сосудов и центральной гемодинамики**

*Хурса Р.В.* ..... 27

#### **Применение розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких.**

*Саморукова Е.И., Адашева Т.В., Задионченко В.С., Багатырова К.М., Ли В.В.* .....37

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

#### **Сравнение эффектов антиаритмиков I класса этмозина и этацизина на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у крыс**

*Попова Е.П.* ..... 46

### МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

#### **Новая классификация АГ согласно клиническим рекомендациям 2017 АКК/ААС: мнения российских экспертов** ..... 52

### ОТЧЕТ О КОНГРЕССЕ

**Итоги III Межрегиональной научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов (Саранск)** ..... 57

### СОБЫТИЕ

**Юбилей президента Фонда Кардиопрогресс, академика Р.Г. Оганова**..... 59

**Инструкция для авторов** .....61

# International Heart and Vascular Disease Journal

Journal of the Cardioprogress Foundation

Volume 6, Number 17, March 2018

## Contents

**Editor's Welcome**.....3

### LEADING ARTICLE

**Cardiotoxicity of cancer therapy** .....4

*Yandieva R.A., Saribekyan E.K., Mamedov M.N.*

### ORIGINAL ARTICLES

**Circadian variability of blood pressure in untreated middle-aged patients with arterial hypertension**.....13

*Kochetkov A. I., Borisova E.V., Piksina G. F., Orlov A.V., Ostroumova O.D.*

**Dysfunctional hemodynamic types in healthy young people: functional condition of blood vessels and central hemodynamics**.....27

*Khursa R.V.*

**Use of rosuvastatin in patients with chronic obstructive pulmonary disease**.....37

*Samorukova E.I., Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Bagatyrova K.M., Li V.V.*

### EXPERIMENTAL STUDY

**Comparison of the effects of I class antiarrhythmics Ethmozine, Ethacizin on spectral characteristics of cardiac rhythm variability in rats** .....46

*Popova E.P.*

### EXPERT OPINION

**New classification of arterial hypertension according to the ACC/AHA clinical guidelines-2017: opinions of Russian experts** .....52

### CONGRESS REPORT

**Results of the III Interregional Scientific and Educational Congress of Cardiology and Internal Medicine (Saransk)** .....57

### EVENT

**Anniversary of Rafael Oganov, president of the "Cardioprogress" Foundation**.....59

**Guidelines for authors**.....61

**International Heart and Vascular  
Disease Journal  
Journal of the Cardioprogress  
Foundation**

The *International Heart and Vascular Disease Journal* is a peer-reviewed open access publication printed quarterly. The journal features original research articles, case reports, clinical reviews, editorials, and letters to the Editor. All published articles are freely accessible from the journal's website.

The publication of articles within the journal is free of charge for authors. Guidelines for authors on submitting manuscripts are available at: [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru)

#### EDITOR-IN-CHIEF

Rafael Oganov, Russia

#### DEPUTY EDITOR

Mehman Mamedov, Russia

#### ASSOCIATE EDITOR

Anna Artyeva, UK

#### SENIOR CONSULTING EDITORS

Nathan Wong, USA

Richard Williams, UK

#### STATISTICAL CONSULTANT

Alexander Deev, Russia

#### INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Adnan Abaci, Turkey

Berndt Luderitz, Germany

Dayi Hu, China

Dusko Vulic, Bosnia and Herzegovina

Elena Mitchenko, Ukraine

Kazuaki Tanabe, Japan

Maciej Banach, Poland

Najeeb Jaha, Saudi Arabia

Ozlem Soran, USA

Pekka Puska, Finland

Pranas Serpytis, Lithuania

Rafael Bitzur, Israel

Sergey Kanorsky, Russia

Seth Baum, USA

Vladimir Khirmanov, Russia

Wilbert Aronow, USA

Yuri Vasyuk, Russia

#### Contact details:

Cardioprogress Foundation and Editorial Office:

Room 213, Building 2, Prospect Gostinichny 6, Moscow 127106, Russia

Editorial Office tel.: (+7) 965 236 1600

Official website: [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru)

Editorial correspondence should be sent to: Mehman Mamedov, Deputy Editor, editor.ihvdj@gmail.com

Articles for publication should be sent to: Anna Artyeva, Associate Editor, submissions.ihvdj@gmail.com

© International Heart and Vascular Disease Journal is an official publication of the Cardioprogress Foundation

Printed in Russia

Complete versions of all issues are published: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru)



# Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной, семнадцатый номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены передовая, оригинальные, экспериментальные статьи, мнение экспертов и отчет с итогами III Межрегиональной научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов (Саранск).

В разделе передовая статья представлена совместная работа кардиологов и онколога. В обзорной статье представлены эпидемиологические данные о распространенности кардиологических и онкологических заболеваний, их коморбидности. Широко анализируются кардиотоксичные эффекты химиотерапии. Авторы приходят к заключению, что при лечении онкологических заболеваний необходимо своевременное выявление, мониторинг и лечение осложнений, развивающихся в процессе и после терапии.

В разделе «Оригинальные статьи» представлены три статьи. Первая статья группы московских клиницистов посвящена изучению суточной вариабельности артериального давления у нелеченных пациентов среднего возраста с гипертонической болезнью. Авторы выявили, что нелеченные пациенты в возрасте 45-65 лет с гипертонической болезнью 1-2 степени отличаются от сопоставимых по полу и возрасту здоровых лиц более высокой вариабельностью систолического и диастолического артериального давления в ночные часы. У данного контингента больных трехмесячная терапия с применением фиксированных доз антигипертензивных препаратов достоверно снижает суточную вариабельность артериального давления. Статья из Белоруссии, посвящена изучению функциональное состояние сосудов и параметров центральной гемодинамики у здоровых молодых людей в зависимости от типа кровообращения. Автор приходит к выводу, что линейная регрессия параметров АД расширяет возможности амбулаторной диагностики клинически латентных гемодинамических нарушений, связанные с функциональными нарушениями сосудов. В третьей оригинальной статье изучается влияние розувастатина на системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и клиническое течение у больных хронической обструктивной болезнью легких и высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск без сердечно-сосудистых событий в анамнезе. Статинотерапия обладает противовоспалительным, эндотелийпротективным, иммуномодулирующими эффектами, влияет на ключевые системные процессы развития и способен модифицировать клиническое течение хронической обструктивной болезнью легких.

В разделе экспериментальные работы представлена статья по изучению изменения спектральных характеристик вариабельности ритма сердца под влиянием антиаритмиков I класса этмозина и этацизина у крыс. Этмозин вызывает увеличение роли вегетативной нервной системы в регуляции сердечного ритма по сравнению с гуморальными, при этом соотношение симпатических и парасимпатических влияний не изменяется. Этацизин вызывает снижение вариабельности сердечного ритма у экспериментальных животных, тогда как этмозин не изменяет вариабельность сердечного ритма.

В разделе мнение экспертов представлены комментарии 7 ведущих экспертов из различных российских регионов по новому пересмотру классификации артериальной гипертонии в рамках клинических рекомендаций, опубликованные в Journal of the American College of Cardiology и в журнале АНА journal Hypertension. Часть экспертов считают, что эти рекомендации не приемлемы для России и необходимо дождаться решения Европейского общества кардиологов. Наряду с этим новый пересмотр классификации рассматривается как положительный феномен для выявления и профилактики осложнений АГ.

Приглашаем всех авторов к сотрудничеству с нашим изданием. Ждем от вас оригинальные статьи, обзоры литературы, дискуссии, мнения по проблемам, а также рекомендации по лечению и профилактике.

**Р.Г. Оганов**

Главный редактор журнала,  
Президент Фонда «Кардиопрогресс»

# Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний

**Яндиева Р.А.<sup>1\*</sup>, Сарибекян Э.К.<sup>2</sup>, Мамедов М.Н.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр Профилактической медицины  
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия.

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена» — ФГБУ НМИЦ радиологии  
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия.

## Авторы

**Яндиева Роза Ахметовна**, лаборант-исследователь отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр Профилактической медицины Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия.

**Сарибекян Эрик Карлович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» — ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава РФ, Москва, Россия.

**Мамедов Мехман Ниязович**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр Профилактической медицины Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия.

## Резюме

*В настоящее время летальность от онкологических заболеваний стойко обосновалась на втором месте в Европе и в России. Среди больных злокачественными новообразованиями, прежде считавшихся неизлечимыми, благодаря прогрессивной диагностике и инновационным схемам лекарственной и лучевой терапии, значительно возросла продолжительность жизни и безрецидивная выживаемость. Эквивалентно этому в несколько раз увеличилось количество пациентов с многообразными осложнениями, в том числе и кардиологическими. Весомая группа химиотерапевтических препаратов обладает кардиотоксическим эффектом, зачастую рефрактерным к лечению, выражающимся чаще всего бессимптомными изменениями на ЭКГ вплоть до инфаркта миокарда, различными нарушениями ритма и проводимости, токсической кардиомиопатией с явлениями тяжелой сердечной недостаточности. Таким образом, все вышеперечисленное ставит перед врачами новую задачу — своевременное выявление, мониторинг и лечение осложнений, развивающихся в процессе и после терапии у онкологических больных.*

## Ключевые слова

*Онкологические заболевания, химиотерапия, кардиотоксичность, профилактика.*

## Cardiotoxicity of cancer therapy

Yandieva R.A.<sup>1</sup>, Saribekyan E.K.<sup>2</sup>, Mamedov M.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Hertsen Moscow Oncology Research Center – National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

### Authors

**Rosa A. Yandieva**, M.D., research assistant of the department of prevention of comorbid diseases, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

**Erik K. Saribekyan**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, leading researcher of the department of oncology and plastic and reconstructive skin and breast surgery, Hertsen Moscow Oncology Research Center – National Medical Research Radiology Center, Moscow, Russia

**Mekhman N. Mamedov**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the laboratory of interdisciplinary approach for prevention of chronic non-infectious diseases, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

### Summary

*Nowadays cancer is the second leading cause of death in Europe and in Russia. Life expectancy and relapse-free survival in cancer patients have increased significantly due to advanced diagnostics and innovative pharmacological treatment and radiotherapy. In accordance with it, time, the number of patients suffering from various complications including cardiologic ones has increased proportionally. Many chemotherapy agents have cardiotoxic effects that often are refractory to treatment and that are mostly manifested as asymptomatic ECG changes up to myocardial infarction, as various rhythm and conduction disorders, or as toxic cardiomyopathy with signs of severe heart failure. Taking into account all above-mentioned points, well-timed detection, monitoring and treatment of complications arising during and after anticancer therapy become new relevant tasks in clinical practice.*

### Key words

*Oncologic disease, hemotherapy, cardiotoxicity, prevention.*

### Список сокращений

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
 ССС — сердечно-сосудистая система  
 ИБС — Ишемическая болезнь сердца  
 БСК — болезни системы кровообращения  
 ССО — сердечно-сосудистые осложнения  
 ЛЖ — левый желудочек  
 СН — сердечная недостаточность  
 ИМ — инфаркт миокарда  
 АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление  
 ЛГ — лёгочная гипертензия  
 ПК — пороки клапанов сердца  
 ФВ — фракция выброса  
 ЭКГ — электрокардиограмма  
 ЭХО КГ — эхокардиография сердца  
 И-АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

### Введение

На сегодняшний день онкологические заболевания являются основной и одной из наиболее значимых проблем здравоохранения в России и мире [1–3]. Согласно данным московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена отмечается неуклонное возрастание заболеваемости злокачественными новообразованиями за последние несколько лет. Выявлено 589 341 случаев злокачественных новообразований за 2015 год. Увеличение данного показателя по сравнению с 2014 г. составило 4,0% (в том числе

среди мужчин — 270 046 и среди женщин — 319 335 соответственно) [4]. Каждая шестая смерть в мире приходится на онкопатологию. В 2015 г. от онкологических заболеваний умерло 8,8 млн человек. По прогнозам ВОЗ последующие 20 лет ожидается прирост заболеваемости примерно на 70% [5].

Однако лидирующие позиции по летальности в большинстве стран современного мира занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В частности, в Европе ежегодно регистрируется более 4 млн летальных исходов от ССЗ, из которых 1 млн приходится на Россию [6–7]. В процентном соотношении на Российскую Федерацию приходится — 55,9% больных, умерших от ССЗ, тогда как на Европу —

47% [6]. Причем уровень летальности мужчин превышает уровень смертности женщин в целом от болезни системы кровообращения (БСК) в 4,7 раза, от ишемической болезни сердца (ИБС) — в 7,2 раза, от инфаркта миокарда — в 9,1 раза и от цереброваскулярных болезней — в 3,4 раза (рис. 1) [8].

На основании приведенных данных становится очевидным приоритетность профилактики и лечения злокачественных новообразований. Наиболее эффективным в борьбе против рака является химиотерапия, приводящая в свою очередь к ряду осложнений наиболее часто представленными патологией со стороны сердечнососудистой системы (ССС). Степень тяжести, развивающихся побочных эффектов может приводить к инвалидизации и смерти среди выживших онкологических больных [3, 9]. Они могут быть результатом кардиотоксичности, вследствие применения противоопухолевого лечения, особенно при наличии сердечнососудистых факторов риска [10]. Немаловажным является тот факт, что многие нюансы отсроченных сердечнососудистых последствий лучевой или химиотерапии все еще остаются не до конца изучены. Сложность прогнозирования побочных эффектов противоопухолевого лечения в большинстве случаев приводит к гипердиагностике ССЗ, а порой и к прерыванию жизненно важного лечения рака.

Создание национальных регистров по изучению кардиологических проблем при онкологических заболеваниях, позволяет определить вклад отдельных факторов риска в развитие осложнений у коморбидных пациентов.

Первый официальный документ опубликован в 2016 году Европейским обществом кардиологов, он был посвящен кардиотоксичности химио- и лучевой терапии у онкологических пациентов (The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the ESC) [11].

Факторы риска при применении противоопухолевых препаратов включают в себя: общую дозу, введенную за день или за курс химиотерапии; суммарную дозу препарата (например, для доксорубицина кумулятивная доза составляет 500–550 мг/м<sup>2</sup>); порядок и скорость введения препаратов; облучение средостения в анамнезе; возраст (младше 15 и старше 65 лет); женский пол; одновременное введение других противоопухолевых средств (циклофосфан, блеомицин, этопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат); предшествующая терапия антрациклиновыми антибиотиками; сопутствующие заболевания сердечнососудистой системы; дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомagneмия) [12–18].

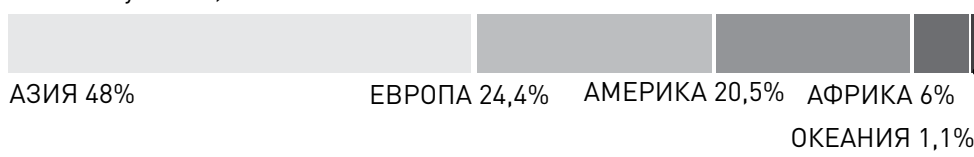
### Сердечно-сосудистые осложнения, возникающие при лечении рака

Единой классификации кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов в зависимости от времени ее возникновения после начала лечения на сегодняшний день не существует.

Время клинических проявлений кардиотоксичности может существенно варьировать. Побочные эффекты определенных противоопухолевых препаратов возникают в довольно ранние сроки, что отрицательно сказывается на результативности противораковой терапии и затрудняет ее проведение. Негативное воздействие на ССС других видов лечения проявляется клинически лишь спустя длительное время.

Кардиотоксичностью обладают различные химиотерапевтические препараты, но в связи с многолетним опытом применения, высокой противоопухолевой активностью и большим количеством описанных случаев кардиологических осложнений, особый интерес представляет группа антрациклиновых антибиотиков.

Новые случаи 14,1 млн



Летальные исходы 8,2 млн



Источник: Globocan

Рис. 1. Распределение раковых заболеваний по регионам мира



Таблица 2

**Сравнительная характеристика двух типов дисфункции левого желудочка, связанной с противоопухолевой терапией**

	Дисфункция левого желудочка	
	I типа	II типа
Провоцирующий препарат-прототип	Доксорубин	Трастузумаб
Инструментальная диагностика	Снижение ФВлж	Снижение ФВлж
Время возникновения	Обычно после завершения ХТ, чаще всего в течение первого года	На фоне терапии
Морфологические изменения в миокарде	вакуолизация некроз нарушение расположения мышечных волокон	Отсутствуют
Зависимость от дозы	Есть	Нет
Факторы риска	высокая кумулятивная доза препарата ( $\geq 250$ мг/м <sup>2</sup> доксорубина, $\geq 600$ мг/м <sup>2</sup> эпирубина); болюсное введение препарата; комбинация с другими кардиотоксичными противоопухолевыми препаратами (циклофосамид, трастузумаб, паклитаксел и др.); предшествующая/одновременная ЛТ на область средостения/левую половину грудной клетки; ССЗ (ИБС, умеренные/значимые клапанные пороки); исходная дисфункция ЛЖ (ФВлж <55 %) факторы рис. ка ССЗ: АГ курение дислипидемия сахарный диабет малоподвижный образ жизни дефицит или избыточная масса тела почечная недостаточность возраст < 18 и > 60–65 лет женский пол	предшествующая/одновременная терапия антрациклинами и другими противоопухолевыми препаратами ССЗ (ИБС, кардиомиопатия, умеренные/значимые клапанные пороки) исходная дисфункция ЛЖ (ФВлж <55 %) факторы рис. ка ССЗ: АГ курение дислипидемия сахарный диабет избыточная масса тела употребление алкоголя возраст > 60 лет
Клиническое течение после отмены препарата	Стабилизация возможна, но повреждение миокарда на клеточном уровне необратимо	Высокая вероятность полного восстановления в течение ближайших месяцев с хорошим отдалённым прогнозом
Возобновление терапии	Высокая вероятность прогрессирования дисфункции ЛЖ	Относительно безопасно на фоне назначения кардиопротективной терапии

Токсичность, вызванная применением цитостатиков в большинстве случаев взаимосвязана с повреждающим воздействием на быстро пролиферирующие клеточные системы. Так же восприимчивы к перманентному или преходящему воздействию химиотерапевтических агентов клетки с ограниченной регенеративной способностью (кардиомиоциты). Согласно данным Rickard J с соавт., антрациклиновая кардиомиопатия, является наиболее злокачественной из всех видов кардиомиопатий. Летальность при которой составляет не менее 50 % в течение 2-х лет [22]. Достаточно долгий период латентного течения, прогрессирующий характер, а так же рефрактерность к кардиопротективной терапии ухудшает прогноз пациентов. Выявление вызванной химиопрепаратами кардиотоксичности на ранних этапах позволяет вносить изменения при выборе дозировки и/или скорости введения препаратов, менять схемы лечения на менее токсичные, используя новые препараты нового поколения. Учитывая значимость проблемы, актуаль-

ным остается изучение различных методов оценки функций миокарда для своевременного выявления патологических изменений ввиду развития кардиотоксичности [23]. Существует ряд других стандартных средств химиотерапии, способных вызывать кардиологические осложнения. В первую очередь это циклофосамид, ифосфамид, цисплатин и доцетаксел. Кардиотоксичность, вызванная применением циклофосамида встречается не часто. Она наблюдается у пациентов, получающих высокие дозы препарата ( $> 140$  мг/кг) перед пересадкой костного мозга [24]. Развитие СН у этой группы пациентов наблюдается в течение нескольких дней после получения препарата. Не стоит забывать, что с СН можно столкнуться и при применении алкилирующих агентов, схожих с циклофосамидом, при лечении препаратами платины необходимо назначение больших внутривенных объемов во избежание платиновой токсичности. Именно эта перегрузка объемом нередко приводит к дебютному или повторному эпизоду СН. Введение доцетаксела

в комбинации с трастузумабом или другими антрациклинами, также повышает вероятность развития застойной СН. Однако необходимо отметить, что вклад отдельно взятых препаратов в схемах, включающих несколько лекарственных средств, нередко тяжело оценить.

### **Прогноз и лечение кардиотоксичности**

Терапия злокачественных новообразований носит преимущественно комбинированный характер, что значительно осложняет прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая применение различных комбинированных схем лечения онкологических больных, возможность развития сердечно-сосудистых осложнений на разных стадиях лечения и при взаимодействии различных терапевтических методов — значительно затрудняет прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений [25]. Сегодня весьма активно разрабатываются липосомные формы антрациклинов. Создание данных препаратов основывается на том, что в них активный антрациклин входит в состав липид-содержащих микроскопических сфероидов либо в составе их оболочки, либо непосредственно в их содержимом и вводится внутривенно. Описанная форма отличается меньшей токсичностью, не теряя при этой своей терапевтической активности. Корректировать химиотерапевтическое лечение стоит, учитывая индивидуальную восприимчивость сердечно-сосудистой системы пациента на применение антрациклинов. Этим объясняется необходимость мониторинга и постоянной оценки функции миокарда на всех стадиях лечения больного, внесение изменений или прекращения химиотерапии при наличии выявленных поражений сердца. В качестве маркеров для определения антрациклинового поражения миокарда используется тропонин. Увеличение уровня которого положительно коррелирует с дозой применяемых антрациклинов. В редких случаях концентрация тропонина может оставаться повышенной в течение нескольких недель после окончания курса терапии. Среди взрослого населения высокий уровень тропонина I коррелирует с большим снижением ФИ (на 16%), чем у тех пациентов, у кого уровень тропонина не повышен (не более 5%) [26, 27]. Инфрарадиафрагмальная лучевая терапия сопровождается высоким риском возникновения ИБС, вследствие атеросклеротического и неатеросклеротического поражения ССС, осложненным разрывом бляшки, тромбозом или возможным коронарospазмом. Потенциально фа-

тальным осложнением является поражение устья коронарных артерий. По статистике, чаще других атеросклероз развивается, в бассейнах левой передней нисходящей артерии и стволе левой коронарной артерии — при облучении левой молочной железы, огибающей и правой коронарной артерии — при лечении лимфомы Ходжкина [28, 29]. При проведении пробы с физической нагрузкой (стресс-тест) были выявлены ишемические изменения на ЭКГ у женщин, прошедших курсы лучевой терапии по поводу левостороннего рака молочной железы, в сравнении с правосторонним. ИБС на фоне кардиотоксичности может иметь различные проявления: острый коронарный синдром или внезапная сердечная смерть, но чаще всего ИБС длительное время остаётся бессимптомной.

Развитие кардиотоксичности при лечении лимфомы встречается наиболее часто у лиц молодого возраста и клинически проявляется через десятки лет после начала терапии. Риск развития ИБС у лиц, имеющих в анамнезе лимфому Ходжкина в 4–7 раз выше при сравнении с остальными группами, а общий риск развития ССЗ составляет до 50% в последующие 40 лет после лечения [30]. Риск развития инфаркта миокарда у этих больных в 2–7 раз выше, а суммарная заболеваемость 10% за 30 лет [30]. Учитывая данные факты, целесообразен постоянный скрининг больных, получавших противоопухолевую терапию с целью выявления патологических изменений со стороны ССС пожизненно с момента проведения терапии. Молодой возраст, отсутствие грудного экранирования, высокофракционные дозы облучения, сердечно-сосудистые факторы риска и доказанную ИБС — являются факторами риска развития ИБС у пациентов, получающих одновременную химиотерапию антрациклинами.

Специфического лечения кардиомиопатии, вызываемой использованием противоопухолевой терапии не существует. Применение сердечных гликозидов показало положительный, но временный эффект; назначение В-адреноблокаторов (метопролол, лабеталол и др.) оправдано для лечения детей с систолической дисфункцией; применение И-АПФ (эналаприл, каптоприл и др.) рекомендуются у пациентов с повышенной постнагрузкой и бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ, оправдало себя и применение диуретиков у больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью. Положительный эффект отмечается при применении бисопролола вместе с дигоксином (не

зависимо от ритма). Доза бисопролола титруется до достижения ЧСС 58–60 в 1 мин. Стабилизация состояния больного и оптимальный уровень артериального давления (АД) позволяет с осторожностью присоединять И-АПФ [31].

Для предотвращения снижения ФВ ЛЖ и развития застойной СН у больных с субклинической кардиотоксичностью I типа при повышении тропонинов имеет смысл применение и-АПФ (эналаприл). Левожелудочковая недостаточность требует проведения лечения соответственно рекомендациям по СН. (табл. 3, схема 1).

## Заключение

Успех в увеличении продолжительности жизни онкологических больных на фоне применения новых

схем химио-лучевой терапии тесно связан с высоким риском развития кардиологических осложнений. На потребность раннего и продолжительного динамического наблюдения за пациентами, прошедшими курсы химио- и лучевой терапии указывает разнообразие клинических симптомов кардиотоксичности, довольно длительный период бессимптомного течения и прогрессирующий характер заболевания. Мониторинг на всех ступенях противоопухолевого лечения пациентов необходим для своевременного выявления патологических изменений в миокарде и начала соответствующей кардиопротективной терапии онкологических больных, а также ознакомления практического врача с возможными последствиями противоопухолевого лечения. Немаловажным условием пра-

Таблица 4

**Рекомендации по ведению пациентов при снижении ФВЛЖ на фоне терапии антрациклинов (согласно рекомендациям ESMO 2012)**

Снижение ФВЛЖ	Тактика	Кардиальная терапия
≥ 15 % от исходного значения, но при этом значение ФВЛЖ остается в пределах ≥ 50 %	терапия антрациклинами может быть продолжена	не проводится
< 50 % на фоне лечения антрациклинами	повторная оценка ЭхоКГ через 3 недели если это значение подтверждается, химиотерапия временно прекращается	проводится кардиальная терапия
проводится кардиальная терапия < 40 % на фоне лечения антрациклинами	химиотерапия данным режимом прекращается	проводится кардиальная терапия и обсуждаются альтернативные возможности лекарственной терапии

Схема 1

**Алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами, согласно рекомендациям ESMO 2012**

ЭхоКГ + ЭКГ (интервал QT) перед началом терапии антрациклинами			
Терапия антрациклинами		Терапия антрациклинами закончена и уровень тропонина I не оценивался перед химиотерапией	
Оценка уровня тропонина I перед каждым циклом химиотерапии		Сразу после окончания терапии антрациклинами	
Тропонин I позитивный	Тропонин I Негативный	ЭхоКГ	
1) Консультация кардиолога 2) Назначение Эналаприла на 1 год	ЭхоКГ через 12 месяцев от момента начала терапии антрациклинами		Нет дисфункции левого желудочка
Далее ЭхоКГ через 3, 6, 9 месяцев	Далее ЭхоКГ 1 раз в год	Дисфункция левого желудочка	ЭхоКГ через 3 месяца
ЭхоКГ через 12 месяцев от момента начала терапии антрациклинами			Нет дисфункции левого желудочка
Далее ЭхоКГ 1 раз в 6 месяцев на протяжении 5 лет			ЭхоКГ через 6 месяцев
		1) Ингибиторы АПФ 2) Бета-блокаторы	Нет дисфункции левого желудочка
		3) Наблюдение	ЭхоКГ через 9 месяцев
			Нет дисфункции левого желудочка
			ЭхоКГ через 12 месяцев
			Нет дисфункции левого желудочка
			ЭхоКГ каждый год

вильного ведения онкологических больных, которым проводится лучевая и химиотерапия является совместное их наблюдение и лечение онкологами и кардиологами.

В последнее время проводят многочисленные исследования по раннему выявлению патологических изменений миокарда и разработке препаратов с ярко выраженным кардиопротективным действием.

## Список литературы

1. Radyukova I.M., Nechaeva G.I., Korenova O.Yu., Druk I.V., Merkulov V.N., Kachur I.G. Endothelial dysfunction as a pathogenetic factor of damage to internal organs during polychemotherapy of breast cancer. *Siberian Medical Journal*; 2012; 27 (1): 85–9. Russian (Радюкова И.М., Нечаева Г.И., Кореннова О.Ю., Друк И.В., Меркулов В.Н., Качур И.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция как патогенетический фактор повреждения внутренних органов при полихимиотерапии рака молочной железы. *Сибирский медицинский журнал*; 2012; 27 (1): 85–9).
2. Kononchuk N.B., Mitkovskaya N.P., Abramova E.S. Cardiotoxicity induced by chemotherapy of breast cancer: risk factors, pathogenesis. *Medical Journal (Minsk)* 2013; 3 (45): 4–7. Russian (Конончук Н.Б., Митьковская Н.П., Абрамова Е.С. и др. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией рака молочной железы: факторы риска, патогенез. *Медицинский журнал (Минск)*; 2013; 3 (45): 4–7).
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base. 2012; 11: 132–5.
4. Kaprin A. D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant tumours in Russia in 2015 (morbidity and death); M, 2017; (250): 4–5). Russian (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность); М, 2017; (250): 4–5).
5. WHO. Cancer. News bulletin. February 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/>. Russian (ВОЗ. Рак. Информационный бюллетень. Февраль 2017 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/>)
6. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Luengo-Fernandez R., Leal J., Gray A., Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics (2012): European Heart Network, Brussels and European Society of Cardiology. Sophia Antipolis, 2012, September 2012; 110–112.
7. Medico-demographic variables of Russian Federation in 2011–2013: Stat.handbook; Ministry of Health of Russia. M; 2013; 59. [www.mednet.ru](http://www.mednet.ru). Russian (Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2011 г. – 2013: Стат. справочник; Минздрав России, 2013; 59, [www.Mednet.ru](http://www.Mednet.ru)).
8. The Demographic Yearbook of Russia, 2010. Federal State Statistics Service (Rosstat) 2010: 252, Russian (Демографический ежегодник России, 2010: 252)
9. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics. 2012. *CA Cancer J Clin*; Jan-Feb; 62 (1): 10–29.
10. Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Nov; 12 (11): 620.
11. Zamorano JL, Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D, 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC), 2016, Sep. 21, 37 (36): 2768–2801.
12. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F.; Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2010: 423–433.
13. Poddubnaya I.V., Orel N.F. Guide to chemotherapy of tumor diseases. Ed. N.I. Perevodchikova. M., 2011: 435–436. Russian (Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2011: 435–436).
14. Matyash M.G., Kravchuk T.L., Vysotskaya V.V., anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of development and clinical manifestations *Sibirsk. Oncol. Jour*. 2008. № 6 (30): 66. Russian (Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В., индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. *Сибирск. Онкол. Журн*. 2008. No 6 (30): 66)
15. Poddubnaya I.V., Orel N.F. Guide to chemotherapy of tumor diseases. Ed. Perevodchikova N.I. M., 2011: 336–359. Russian (Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000: 336–359).
16. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F.; ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol*. 2010; 21 (5): 277–282.
17. Brana I., Tabernero J. Cardiotoxicity. *Ann. Oncol*. 2010; 21 (7): 173–179.

18. Matyash M.G., Kravchuk T.L., Vysotskaya V.V., Chernov V.I., Goldberg V.E., «Not anthracycline cardiotoxicity» Sibirsk. Oncol. Jour. 2009; 5: 73–82. Russian (Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В., Чернов В.И., Гольдберг В.Е. Неантрациклиновая кардиотоксичность Сибирск. Онкол. Журн. 2009; 5: 73–82)
19. Semenova A.E., Cardio- and neurotoxicity of antitumor drugs (pathogenesis, clinic, prevention, treatment); Practical oncology, 2009; 10 (3): 168. Russian (Семенова А.Е. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение); Практическая онкология, 2009; 10 (3): 168).
20. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102–1111.
21. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869–2879.
22. Rickard J., Kumbhani D.J., Baranowski B., Martin D.O., Tang W.H., Wilkoff B.L., Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with Adriamycin-induced cardiomyopathy, *Am J Cardiol*;2010,feb. 15, 105 (4): 522–6.
23. Slamon D., Eiermann W., Robert N., Pienkowski T., Martin M., Press M. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*.2011 Oct 6; 365 (14): 1273–83.
24. Braverman A.C., Antin J.H., Plappert M.T., Cook E.F., Lee R.T. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9: 1215–1223.
25. Khouri M.G., Douglas P.S., Mackey J.R., Martin M., Scott J.M., Scherrer-Crosbie M., Jones L.W. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012;126:2749–2763.
26. Steinherz P.G., Redner A., Steinherz L., Meyers P., Tan C., Heller G. Development of a new intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia in children at increased risk of early relapse. The Memorial Sloan-Kettering-New York-II protocol. *Cancer*. 1993 Nov 15; 72 (10): 3120–30.
27. Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A., Tricca A., Civelli M., Lamantia G., Cinieri S., Martinelli G., Cipolla C.M., Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Aug; 36 (2): 517–22.
28. Darby S.C., Ewertz M., McGale P., Bennet A.M., Blom-Goldman U., Bronnum D., Correa C., Cutter D., Gagliardi G., Gigante B., Jensen M.B., Nisbet A, Peto R., Rahimi K., Taylor C., Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987–998.
29. Storey M.R., Munden R., Strom E.A., mcneese M.D., Buchholz T.A. Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation. *Cancer J* 2001;7:492–497.
30. Van Nimwegen F.A., Schaapveld M., Janus C.P., Krol A.D., Petersen E.J., Raemaekers J.M., Kok W.E., Aleman B.M., Van Leeuwen F.E. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;175:1007–1017.
31. Shuykova K.W., Emelina E.I., Gendlin G.E. Cardiotoxicity of modern chemotherapeutic drugs. *Atmosphere. Cardiology news* 2012; 3: 9–19. Russian (Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. Кардиотоксичность современных химиопрепаратов. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2012;3: 9–19).

# Суточная вариабельность артериального давления у нелеченных пациентов среднего возраста с гипертонической болезнью

**Кочетков А.И.<sup>1</sup>, Борисова Е.В.<sup>2</sup>, Пиксина Г.Ф.<sup>2</sup>, Орлов А.В.<sup>3</sup>, Остроумова О.Д.<sup>1,4\*</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова  
Минздрава РФ, Москва, Россия.

<sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина ДЗМ, Москва, Россия.

<sup>3</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия.

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
Минздрава России, Москва, Россия.

## Авторы

**Кочетков Алексей Иванович**, ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней  
Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова,  
Москва.

**Борисова Екатерина Викторовна**, врач-кардиолог первого кардиологического отделения ГКБ  
им. Е.О. Мухина ДЗМ, Москва.

**Пиксина Галина Фёдоровна**, к.м.н., врач-кардиолог, заведующая первым кардиологическим от-  
делением ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ, Москва.

**Орлов Артемий Владимирович**, заведующий учебной лабораторией кафедры анализа конкурентных  
систем (№65) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего  
образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва.

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д.м.н., профессор. Профессор кафедры факультетской тера-  
пии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического универси-  
тета им. А.И. Евдокимова, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики  
внутренних болезней Первого московского государственного медицинского университета  
им. И.М. Сеченова, Москва.

## Резюме

### Цель

*(1) Оценить параметры суточной вариабельности артериального давления (АД) у нелеченных пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии 1–2 степени в возрасте 45–65 лет в сравнении с сопоставимыми по полу и возрасту здоровыми лицами; (2) сравнить влияние фиксированной комбинации (ФК) амлодипин/*

лизиноприл (ФК А/Л) и ФК бисопролол/гидрохлортиазид (ФК Б/Г) на суточную вариабельность АД у данной категории больных.

### Материалы и методы

На первом этапе обследовано 44 здоровых человека (21 мужчина, средний возраст  $51,5 \pm 1,0$  лет) и 60 нелеченных пациентов с ГБ II ст. 1–2 ст. (31 мужчина, средний возраст  $53,6 \pm 0,8$  лет). На втором этапе больные ГБ были рандомизированы на две подгруппы. Пациенты первой подгруппы (средний возраст  $52,7 \pm 1,1$  лет) получали ФК А/Л в стартовой дозе 5 мг/10 мг, пациенты второй подгруппы (средний возраст  $54,6 \pm 1,0$  лет) — ФК Б/Г в стартовой дозе 2,5 мг/6,25 мг. Дозу ФК титровали каждые 14 дней до достижения целевого АД ниже 140/90 мм рт. ст. с последующим продолжением терапии в подобранном сочетании доз в течение 12 недель.

### Результаты

У больных ГБ вариабельность систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) ночью ( $12,1 \pm 0,4$  и  $9,8 \pm 0,4$  мм рт. ст., соответственно) была достоверно ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению с контролем ( $9,3 \pm 0,4$  и  $6,9 \pm 0,3$  мм рт. ст., соответственно). В обеих подгруппах достоверно снизились офисные САД, ДАД, пульсовое АД (ПАД), среднедневное САД, ДАД, ПАД, средненочное САД, ДАД. На фоне терапии обеими ФК достоверно ( $p < 0,05$ ) снизилась вариабельность САД в дневное время, в подгруппе ФК А/Л достоверно ( $p < 0,05$ ) большей степени ( $-2,7 \pm 0,7$ ,  $-0,9 \pm 0,3$  мм рт. ст., соответственно). В подгруппе ФК А/Л отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение вариабельности САД ночью и вариабельности ДАД в дневное и ночное время ( $-1,2 \pm 0,5$ ,  $-0,7 \pm 0,3$ ,  $-1,4 \pm 0,6$  мм рт. ст., соответственно).

### Выводы

Нелеченные пациенты 45–65 лет с ГБ II ст. 1–2 степени отличаются от сопоставимых по полу и возрасту здоровых лиц более высокой вариабельностью САД и ДАД в ночные часы. У данного контингента больных ГБ 12-ти недельная терапия ФК А/Л обладает более выраженными антигипертензивными свойствами и лучше снижает суточную вариабельность АД по сравнению с ФК Б/Г.

### Ключевые слова

Артериальная гипертония, суточная вариабельность артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, фиксированные комбинации

## Circadian variability of blood pressure in untreated middle-aged patients with arterial hypertension

Kochetkov A. I.<sup>1</sup>, Borisova E.V.<sup>2</sup>, Piksina G. F.<sup>3</sup>, Orlov A.V.<sup>3</sup>, Ostroumova O.D.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after E.O. Mukhin, Moscow, Russia

<sup>3</sup> National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

### Authors

**Alexei I. Kochetkov**, M.D., assistant professor of the department of internal medicine and occupational diseases, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

**Ekaterina V. Borisova**, M.D., cardiologist of the department of cardiology №1, City Clinical Hospital named after E.O. Mukhin, Moscow, Russia

**Galina F. Piksina**, M.D., Ph.D., cardiologist, head of the department of cardiology №1, City Clinical Hospital named after E.O. Mukhin, Moscow, Russia

**Artemii V. Orlov**, head of students' laboratory of the department of competitive systems analysis (№65), National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

**Olga D. Ostroumova**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor of the department of internal medicine and occupational diseases, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, professor of the department of clinical pharmacology and propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

## Summary

### Objective

(1) Evaluate the parameters of circadian variability of blood pressure (BP) in untreated patients aged 45-65 years with 1-2 grade, II stage arterial hypertension (AH) comparing with healthy individuals of comparable age and gender; (2) compare the influence of fixed combination (FC) of amlodipine/lisinopril (FC A/L) and FC bisoprolol/hydrochlorothiazide (FC B/H) on circadian variability of BP in these patients.

### Materials and methods

At the first stage of this study we observed 44 healthy individuals (21 males, 23 females, average age  $51,5 \pm 1,0$  years) and 60 untreated patients with AH 1-2 grade, II stage (31 males, 29 females, average age  $53,6 \pm 0,8$  years). At the second stage of this study we randomized the patients with AH into two subgroups. The patients of the first subgroup (average age  $52,7 \pm 1,1$  years) received FC A/L starting from 5 mg/10 mg per day, and the patients of the second subgroup (average age  $54,6 \pm 1,0$  years) received FC B/H starting from 2,5 mg/6,25 mg per day. FC dose was adjusted every 14 days until the target levels of BP below 140/90 mm Hg had been reached, after it patients continued to receive these doses of drugs for 12 weeks.

### Results

Patients with AH had significantly higher ( $p < 0,001$ ) variability of systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) at night ( $12,1 \pm 0,4$  and  $9,8 \pm 0,4$  mm Hg, respectively) comparing with the control group ( $9,3 \pm 0,4$  и  $6,9 \pm 0,3$  mm Hg, respectively). FC therapy led to significant reduction of office SBP, DBP, pulse BP (PBP), average daytime SBP, DBP, and PBP, average nighttime SBP and DBP. Both drug combinations resulted in significantly ( $p < 0,05$ ) reduced daytime SBP variability, and FC A/L had significantly more evident effects comparing with FC B/H ( $-2,7 \pm 0,7$ ,  $-0,9 \pm 0,3$  mm Hg, respectively). FC A/L subgroup was characterized with significant reduction of SBP variability ( $p < 0,05$ ) at night and DBP variability at daytime and night ( $-1,2 \pm 0,5$ ,  $-0,7 \pm 0,3$ ,  $-1,4 \pm 0,6$  mm Hg, respectively).

### Conclusions

Untreated patients aged 45-65 years with 1-2 grade, II stage AH have higher variability of SBP and DBP at night comparing with healthy individuals of comparable age and gender. 12 week therapy with FC A/L has more evident antihypertensive effects and reduces circadian BP variability better comparing with FC B/H) in these patients.

### Key words

Arterial hypertension, circadian variability of blood pressure, 24h blood pressure monitoring, amlodipine, lisinopril, bisoprolol, hydrochlorothiazide, fixed combination.

## Список сокращений

АГ	— артериальная гипертония	ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
АГП	— антигипертензивные препараты	ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
АД	— артериальное давление	МИ	— мозговой инсульт
ГБ	— гипертоническая болезнь	ОТ	— окружность талии
ГЛЖ	— гипертрофия левого желудочка	ПД	— пульсовое артериальное давление
ГПС ЛЖ	— глобальный продольный систолический 2D-стрейн левого желудочка	ПОМ	— поражение органов-мишеней
ДАД	— диастолическое артериальное давление	САД	— систолическое артериальное давление
иАПФ	— ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
иММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка	СМАД	— суточное мониторирование артериального давления
ИМТ	— индекс массы тела	СРПВ	— скорость распространения пульсовой волны
		ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания

ССО — сердечно-сосудистые осложнения  
 ФК — фиксированная комбинация  
 ФК А/Л — фиксированная комбинация амлодипин/  
 лизиноприл

ФК Б/Г — фиксированная комбинация биспро-  
 лол/гидрохлортиазид  
 ФР — фактор риска  
 ЧСС — частота сердечных сокращений

## Введение

Артериальная гипертония (АГ) представляет собой наиболее распространённый и значимый фактор риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ведет к существенному увеличению смертности и инвалидизации населения, и в силу этого является одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире, в том числе и в Российской Федерации [1].

Однако на сегодняшний день доказано, что помимо уровня артериального давления (АД), с поражением органов-мишеней (ПОМ) тесно взаимосвязаны избыточные колебания АД — его повышенная вариабельность [2]. В настоящее время вариабельность АД признана новым ФР ССЗ и мозгового инсульта (МИ). В большом количестве работ [3–10] продемонстрирован независимый вклад краткосрочной (в промежутках времени от нескольких минут до суток) и долгосрочной (в течение месяцев) вариабельности АД в повышение смертности, а также в развитие ПОМ и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не только у пациентов с АГ, но и у больных с сахарным диабетом и хронической болезнью почек [2]. Как показали исследования [11], вариабельность АД отражает жесткость крупных артерий, тем самым влияя на риск осложнений. В ряде работ [12, 13] была выявлена значимость повышенной вариабельности АД как в дневные, так и в ночные часы на риск развития МИ и инфаркта миокарда при АГ. Обнаружено, что вариабельность ночного систолического АД (САД) является ФР развития МИ и инфаркта миокарда, вариабельность ночного диастолического АД (ДАД) — инфаркта миокарда [14].

Следовательно, при лечении пациентов с АГ с точки зрения снижения у них риска возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, необходимо принимать во внимание эффективность антигипертензивных препаратов (АГП) в плане уменьшения вариабельности АД. Здесь необходимо отметить, что согласно рекомендациям Российского медицинского общества по АГ [1] и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [15] больным высокого и очень высокого риска уже на старте терапии показано назначение комбиниро-

ванной антигипертензивной терапии и, в первую очередь, фиксированных комбинаций (ФК) АГП. По этой причине, на сегодняшний день становится актуальным вопрос выбора ФК АГП с позиции не только их непосредственного антигипертензивного влияния, но и эффективного снижения вариабельности АД.

Следует отметить, что влияние отдельных АГП на вариабельность АД изучалось в ряде исследований [16–18], однако сравнительных работ, в которых бы анализировалась способность различных ФК антигипертензивных препаратов снижать вариабельность АД в доступной литературе не обнаружено.

Исходя из перечисленных фактов, представляется актуальным вопрос изучения влияния различных ФК АГП на вариабельность АД. В свете вышеизложенного, нами было проведено исследование, целями которого явились (1) оценка параметров вариабельности АД в течение суток у нелеченных пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии 1–2 степени в возрасте 45–65 лет без сопутствующих ССЗ в сравнении с сопоставимыми по полу и возрасту здоровыми лицами; и (2) сравнительный анализ влияния ФК амлодипин/лизиноприл (ФК А/Л) и ФК биспролол/гидрохлортиазид (ФК Б/Г) на данные параметры у вышеуказанной категории больных с ГБ.

## Материалы и методы

На первом этапе исследования на базе ГКБ им. Е.О. Мухина было обследовано 60 нелеченных пациентов с ГБ II стадии 1–2 степени (31 мужчина, 29 женщин, средний возраст  $53,6 \pm 0,8$  лет) и 44 сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых человека (21 мужчина, 23 женщины, средний возраст  $51,5 \pm 1,0$  лет) без ССЗ и с нормальным уровнем АД, которые составили контрольную.

Критерии включения в группу пациентов с ГБ: пациенты с ГБ II стадии, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет; офисное САД 140–179 мм рт. ст. и/или офисное ДАД 90–109 мм рт. ст.; отсутствие медикаментозной антигипертензивной терапии или нерегулярный прием гипотензивных препаратов минимум 12 недель до включения в исследование.

Критерии включения в контрольную группу: практически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет; отсутствие ГБ.

Критерии невключения в исследование: отсутствие готовности к сотрудничеству; ожирение III степени [19]; возраст до 45 лет или старше 65 лет; беременность, лактация; уровень АД  $\geq 180/110$  мм рт. ст.; клинически значимое заболевание сердца (в т. ч. кардиогенный шок и острая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия, АВ блокада II и III степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность); печени; почек (в т. ч. почечная недостаточность тяжелой степени [скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕР1 [20] менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>], гемодиализ, анурия); органов дыхания; желудочно-кишечного тракта; клинически значимое иммунологическое заболевание, в т. ч. системная красная волчанка; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет и вторичные АГ; подагра; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов, наркотических средства или алкоголя; тяжелые формы нарушения периферического кровообращения, в т. ч. синдром Рейно; метаболический ацидоз; рефрактерная гипокалиемия;

клинически значимые неврологические заболевания (в т. ч. острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в анамнезе любой давности); хирургическая операция в течение предыдущих 3 месяцев (за исключением стоматологических или косметических операций); повышенная чувствительность к лизиноприлу/амлодипину, биспрололу/гидрохлоротиазиду, другим тиазидам, сульфонидами и/или другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/ производным дигидропиридина; повышенная чувствительность к другим компонентам комбинированных препаратов с фиксированными дозами; отек Квинке в анамнезе, в т. ч. на фоне применения иАПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отек; применение сультоприда, а также каких-либо лекарственных средств (включая регулярный прием АГП), которые могут повлиять на результаты исследования в течение 12 недель до включения в исследование, на момент включения в исследование и до окончания исследования.

На проведение исследования было получено одобрение Межвузовского комитета по этике, все участники работы подписывали Информированное согласие.

Всем обследуемым выполняли клинический осмотр с измерением офисного АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), роста, веса, окружности талии (ОТ), расчётом индекса массы тела (ИМТ); суточное мониторирование АД (СМАД) в течение 24 ч (монитор МнСДП-2 BPLab, ООО «Пётр Телегин», Россия) согласно рекомендациям по проведению СМАД Европейского общества по артериальной гипертензии [21, 22]; трансторакальную эхокардиографию (аппарат Vivid 7 Dimension, GE Vingmed Ultrasound A/S, Horten, Norway) согласно рекомендациям по количественной оценке структуры и функций камер Американского эхокардиографического общества (ASE) и Европейского общества по сердечно-сосудистой визуализации 2015 г. [23]; биохимический анализ крови (показатели липидного спектра, уровень глюкозы и креатинина). Индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) рассчитывался по формуле ASE [23]. Критерием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у мужчин являлась величина иММЛЖ более 115 г/м<sup>2</sup>, у женщин — более 95 г/м<sup>2</sup> [23].

На втором этапе исследования пациенты с ГБ были рандомизированы случайным образом на две подгруппы по 30 человек в каждой. Пациенты первой группы (16 мужчин; средний возраст 52,7 $\pm$ 1,1 лет, курильщики 40% (12 чел.), ожирение 1–2 степени имели 14 человек [46,7%]) получали ФК А/Л (амлодипин/лизиноприл) в стартовой дозе 5 мг/10 мг, пациенты второй группы (15 мужчин; средний возраст 54,6 $\pm$ 1,0 лет, курильщики 33,3% (10 чел), ожирение 1–2 степени имели 18 человек [60,0%]) — ФК Б/Г (биспролол/гидрохлоротиазид) в стартовой дозе 2,5 мг/6,25 мг. Если через две недели после начала стартовой терапии АД составляло  $\geq 140/90$  мм рт. ст. [1, 15], дозу исследуемых ФК увеличивали: ФК А/Л 5/20 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки, ФК Б/Г 5/6,25 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки утром. Если и после этого через две недели АД было выше 140/90 мм рт. ст. доза изучаемых препаратов вновь увеличивали: ФК А/Л 10/20 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки ФК Б/Г 10/6,25 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки утром. Если еще через две недели АД не достигало целевых значений ниже 140/90 мм рт. ст. пациента из исследования исключали. Все препараты приобретались пациентами за свой счёт. После достижения целевого АД ниже

140/90 мм рт. ст. терапию в подобранном сочетании доз продолжали ещё в течение 12 недель, после чего повторяли СМАД.

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

## Результаты

**Первый этап исследования.** Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1. Между контрольной группой и группой пациентов с ГБ не было выявлено достоверных различий по полу, возрасту, статусу курения. Рост, вес, ИМТ, ОТ были достоверно ( $p < 0,001$ ) выше в группе пациентов с ГБ. В этой группе также были достоверно выше уровни триглицеридов ( $p < 0,001$ ), глюкозы ( $p < 0,05$ ), креатинина ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1

### Исходная характеристика контрольной группы и группы пациентов с ГБ

Группы Показатели	Контрольная группа (n=44)	Пациенты с ГБ (n=60)
Возраст, лет	51,5±1,0	53,6±0,8
Курильщики, n (%)	8 (18,2)	22 (36)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,5±0,6	31,0±0,5 <sup>c</sup>
Окружность талии среди мужчин, см	92,8±2,1	109,4±1,5 <sup>c</sup>
Окружность талии среди женщин, см	87,9±2,3	101,9±2,6 <sup>c</sup>
Степень 1 АГ, n (%)	-	33 (55)
Степень 2 АГ, n (%)	-	27 (45)
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±0,2	5,9±0,1
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,1	1,2±0,1 <sup>b</sup>
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,1	3,9±0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,1	2,1±0,2 <sup>c</sup>
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,1	5,5±0,1 <sup>a</sup>
Креатинин, мкмоль/л	86,6±1,9	91,9±1,8 <sup>a</sup>
СКФ по СКД-ЕР1, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	84,0±2,4	87,1±1,7

Примечание. Данные представлены в виде M±m.

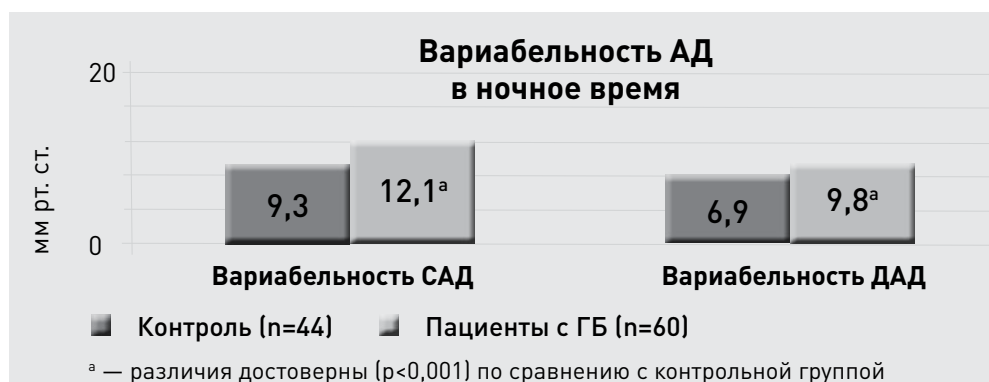
<sup>a</sup> — различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой,

<sup>b</sup> — различия достоверны ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой,

<sup>c</sup> — различия достоверны ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой.

ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АГ — артериальная гипертония.

В группе пациентов с ГБ были достоверно ( $p < 0,001$ ) выше показатели вариабельности САД и ДАД в ночное время (рис. 1). Вариабельность САД и ДАД в дневное время в контрольной группе (13,7±0,7 и 10,4±0,6 мм рт. ст., соответственно) и группе пациентов с ГБ (15,4±0,5 и 11,4±0,4 мм рт. ст., соответственно) достоверно не различалась.



**Рис. 1.** Вариабельность артериального давления в ночное время в группе пациентов с гипертонической болезнью и в контрольной группе на первом этапе исследования.

Примечания. АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

### Результаты второго этапа исследования: сравнительный анализ влияния ФК А/Л и ФК Б/Г на суточную вариабельность АД

В конце периода наблюдения все 60 пациентов (100%) достигли целевых показателей офисного АД (< 140/90 мм рт. ст.) (в группе ФК А/Л 10 человек (33,3%) на дозе 5/10 мг, 8 человек (26,7%) на дозе 5/20 мг и 12 человек (40,0%) на дозе 10/20 мг; в группе ФК Б/Г — 13 человек (43,3%) на дозе 2,5/6,25 мг, 11 человек (36,7%) на дозе 5/6,25 мг, 6 человек (20,0%) на дозе 10/6,25 мг). Обнаружена хорошая переносимость ФК А/Л и Б/Г. Кашель в группе ФК А/Л отмечен в 6,7% случаев; в обеих группах эпизодически фиксировались слабость, головокружение, головная боль, однако данные побочные эффекты были редкими, не влияли на качество жизни больных, поэтому отмены или снижения дозы препаратов не потребовалось. Отеков лодыжек и стоп, брадикардии и других побочных эффектов не заре-

гистрировано. Динамика показателей офисного АД и ЧСС на фоне терапии представлена в табл. 2.

В обеих группах произошло достоверное снижение офисного САД, ДАД, пульсового давления (ПД). В группе ФК Б/Г также выявлено достоверное снижение уровня ЧСС ( $\Delta -8,37 \pm 0,99\%$ ,  $p < 0,001$ ). В группе ФК А/Л отмечено достоверно большее ( $p < 0,05$ ) снижение офисного САД и ПД, по сравнению с группой ФК Б/Г.

Динамика АД по данным СМАД на фоне терапии представлены в табл. 3.

В обеих группах произошло достоверное снижение среднедневного САД, ДАД, ПД, а также средненочного САД и ДАД (табл. 4). Кроме того, в группе ФК А/Л, в отличие от группы ФК Б/Г, выявлено достоверное снижение цифр средненочного ПД (табл. 4). В группе ФК А/Л отмечено достоверно большее снижение среднесуточного и средненочного ПД, по сравнению с группой ФК Б/Г (рис. 2).

Таблица 2

**Исходный уровень и динамика офисного АД и ЧСС на фоне терапии ФК амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлортиазид**

Группа Показатель	ФК А/Л (n=30)		ФК Б/Г (n=30)	
	Исходно	В конце периода наблюдения	Исходно	В конце периода наблюдения
САД, мм рт. ст.	154,4±2,7	130,6±1,2 <sup>c</sup>	150,6±2,7	134,0±0,5 <sup>c</sup>
ДАД, мм рт. ст.	96,5±1,3	83,0±0,6 <sup>c</sup>	95,8±1,1	84,6±0,4 <sup>b</sup>
ПД, мм рт. ст.	58,0±1,9	47,6±0,9 <sup>b</sup>	54,8±2,1	49,4±0,4 <sup>a</sup>
ЧСС, уд. в мин	72,5±1,6	72,0±1,6	74,5±1,7	66,2±0,8 <sup>c</sup>

Примечания. Данные представлены в виде  $M \pm m$ .

<sup>a</sup> —  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными;

<sup>b</sup> —  $p < 0,01$  по сравнению с исходными данными;

<sup>c</sup> —  $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными.

АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФК — фиксированная комбинация; А/Л — амлодипин/лизиноприл; Б/Г — бисопролол/гидрохлортиазид; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое артериальное давление.

Таблица 3

**Динамика среднесуточного, среднедневного и средненочного САД, ДАД и ПД на фоне лечения ФК амлодипин/лизиноприл и ФК бисопролол/гидрохлортиазид**

Группа Показатель	ФК А/Л (n=30)		ФК Б/Г (n=30)	
	Исходно	В конце периода наблюдения	Исходно	В конце периода наблюдения
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	148,8±2,3	127,5±0,9 <sup>b</sup>	150,6±2,6	131,9±1,4 <sup>b</sup>
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	93,1±1,2	77,9±0,7 <sup>b</sup>	92,9±1,5	77,3±0,9 <sup>b</sup>
Среднесуточное ПД, мм рт. ст.	56,3±1,9	49,6±1,0 <sup>b</sup>	56,9±1,6	54,7±1,0 <sup>a</sup>
Среднедневное САД, мм рт. ст.	153,7±2,4	134,7±0,8 <sup>b</sup>	155,0±2,5	137,9±1,3 <sup>b</sup>
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	96,9±1,3	84,4±0,5 <sup>b</sup>	96,5±1,5	85,3±0,6 <sup>b</sup>
Среднедневное ПД, мм рт. ст.	56,8±1,7	50,3±0,8 <sup>b</sup>	58,6±1,6	52,6±1,0 <sup>b</sup>
Средненочное САД, мм рт. ст.	139,3±2,6	119,4±1,2 <sup>b</sup>	143,9±3,0	125,7±1,6 <sup>b</sup>
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	85,1±1,7	70,7±1,1 <sup>b</sup>	86,5±1,9	69,1±1,3 <sup>b</sup>
Средненочное ПД, мм рт. ст.	53,9±1,9	48,8±1,5 <sup>b</sup>	57,5±2,0	56,5±1,0

Примечания. Данные представлены в виде  $M \pm m$ .

<sup>a</sup> —  $p < 0,01$  по сравнению с исходными данными;

<sup>b</sup> —  $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными.

ФК — фиксированная комбинация; А/Л — амлодипин/лизиноприл; Б/Г — бисопролол/гидрохлортиазид;

САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое артериальное давление.

Таблица 4

## Вариабельность САД и ДАД на фоне лечения ФК А/Л и ФК Б/Г

Группа Показатель, мм рт. ст.	Ф/К А/Л (n=30)			ФК Б/Г (n=30)		
	Исходно	На фоне терапии	Δ	Исходно	На фоне терапии	Δ
Вариабельность САД в дневное время	15,4±0,9	12,7±0,5 <sup>c</sup>	-2,7±0,7	15,2±0,6	14,5±0,5 <sup>b</sup>	-0,9±0,3 <sup>d</sup>
Вариабельность САД в ночное время	11,8±0,7	10,7±0,5 <sup>a</sup>	-1,2±0,5	12,5±0,4	12,3±0,4	-0,1±0,3 <sup>e</sup>
Вариабельность ДАД в дневное время	11,0±0,6	10,3±0,5 <sup>a</sup>	-0,7±0,3	11,9±0,5	11,9±0,6	0,1±0,4 <sup>d</sup>
Вариабельность ДАД в ночное время	9,4±0,6	8,0±0,4 <sup>c</sup>	-1,4±0,6	10,1±0,4	10,3±0,4	0,1±0,3 <sup>f</sup>

Примечания. Данные представлены в виде М±m.

<sup>a</sup> — p<0,05 по сравнению с исходными данными;

<sup>b</sup> — p<0,01 по сравнению с исходными данными;

<sup>c</sup> — p<0,001 по сравнению с исходными данными;

<sup>d</sup> — p<0,05 между группами;

<sup>e</sup> — p<0,01 между группами;

<sup>f</sup> — p<0,001 между группами.

ФК — фиксированная комбинация; А/Л — амлодипин/лизиноприл; Б/Г — бисопролол/гидрохлортиазид; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое артериальное давление.

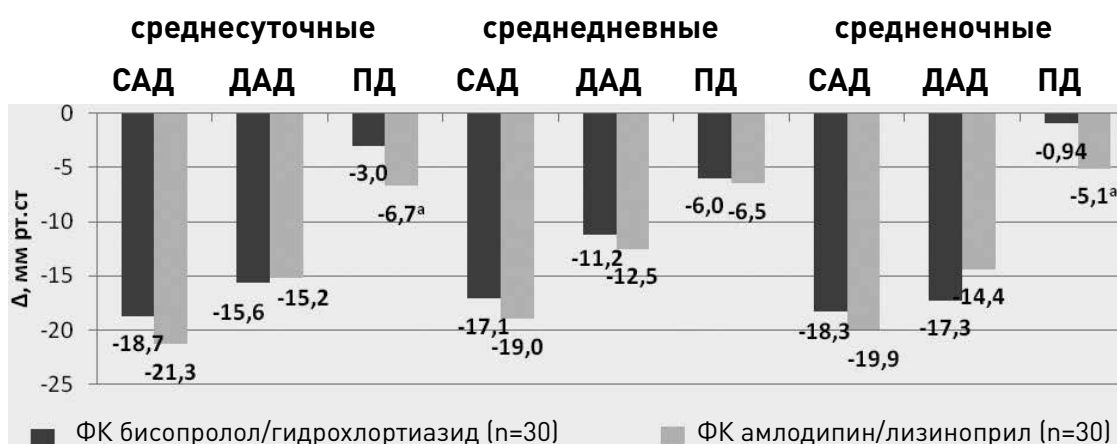


Рис. 2. Динамика среднесуточного, среднедневного и средненочного САД, ДАД и ПД фоне лечения ФК амлодипин/лизиноприл и ФК бисопролол/гидрохлортиазид.

Примечание. а — p<0,05 между группами. ФК — фиксированная комбинация; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое артериальное давление.

На фоне терапии ФК А/Л и ФК Б/Г достоверно снизилась вариабельность САД в дневное время, причем в группе ФК А/Л в достоверно большей степени (табл. 4). Кроме того, в группе ФК А/Л отмечено достоверное снижение вариабельности САД в ночные часы и вариабельности ДАД в дневное и ночное время.

## Обсуждение

Согласно имеющимся литературным данным [24] вариабельность АД обладает прогностической значимостью в отношении риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, а также ассоциирована с ПОМ.

В частности, в работе К. Eguchi с соавт. [25] продемонстрирована роль вариабельности САД и ДАД в период сна в качестве независимого предиктора середечно-сосудистых осложнений — фатального МИ, нефатального инфаркта миокарда и внезапной смерти. Кроме того, в группе пациентов с повышенной вариабельностью САД в ночное время

(12,2 мм рт. ст. и более согласно протоколу исследования) количество неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов было достоверно (p=0,01) больше. В систематическом обзоре и мета-анализе S.L. Stevens с соавт. [26] показано, что повышенная вариабельность САД в период бодрствования и в течение суток взаимосвязана с риском общей и сердечно-сосудистой смертности, а повышенная вариабельность САД в период сна коррелировала с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Имеется множество данных о взаимосвязи повышенной вариабельности АД в течение суток с ПОМ [4, 7, 8, 10, 27–45]. В частности известно, что повышенная вариабельность АД в течение суток, в период сна и бодрствования взаимосвязана с ГЛЖ [27–32], а также с глобальным продольным систолическим 2D-стрейном левого желудочка (ГПС ЛЖ) [33–35], параметром, характеризующим деформационные и упруго-эластические свойства ЛЖ. Следует отметить, что на сегодняшний день

ГПС ЛЖ признается новым ФР, который служит предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции [46]. В дополнение к этому, повышенная вариабельность САД и ДАД по данным СМАД ассоциирована с увеличением размера левого предсердия и показателями его ремоделирования [36, 37]. Установлена взаимосвязь между суточной вариабельностью АД и маркерами поражения почек как органа-мишени АГ [27, 28, 38, 39], в том числе с микроальбуминурией [27, 28]. Обнаружены корреляции между вариабельностью АД и поражением сосудов [4, 7, 30, 40–42]. Так, в исследовании ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) [4] выявлена высокодостоверная взаимосвязь ( $p < 0,001$ ) между вариабельностью САД и ПД в течение суток количеством атеросклеротических бляшек в сонных артериях и толщиной их комплекса интима-медиа. Сходные результаты получены и в других работах [7, 40–42]. В исследовании G. Schillaci с соавт. [8] при мультивариантном анализе установлены достоверные корреляции между вариабельностью САД за сутки и скоростью каротидно-фemorальной пульсовой волны (СРПВ) — «золотого стандарта», характеризующего жесткость магистральных артерий. В другой работе [30] выявлены взаимосвязи между вариабельностью АД по данным СМАД и жесткостью артериальных сосудов (СРПВ, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс [CAVI], лодыжечно-плечевой индекс (ABI) и биологический возраст артерий). В исследованиях последних продемонстрировано роль повышенной вариабельности АД в поражении головного мозга как органа-мишени АГ. Так, помимо упомянутого выше [12, 13] значения этого показателя как предиктора МИ, показана его взаимосвязь с наличием у больных с АГ болезни мелких сосудов головного мозга (не зависимо от уровня АД и различных клинических ФР) [43, 44], а также ассоциированность с когнитивными нарушениями [10, 44, 45].

Оценивая параметры вариабельности АД по данным СМАД на первом этапе исследования, мы выявили достоверно ( $p < 0,001$ ) большую вариабельность САД и ДАД в ночное время в группе пациентов с ГБ. Необходимо ещё раз отметить, что вариабельность АД признана новым ФР у пациентов с ГБ и, как показали исследования [11], отражает жесткость крупных артерий, тем самым влияя на риск осложнений. Обнаружено, что показатели вариабельности среднедневного и средне-ночного САД и ДАД являются независимыми пре-

дикторами развития как кардиальных, так и церебро-васкулярных событий [12–14]. Учитывая, что в нашем исследовании была обнаружена достоверно большая вариабельность САД и ДАД в ночное время в группе больных с ГБ, можно говорить о наличии повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) уже на ранних стадиях ГБ, у пациентов с относительно короткой длительностью заболевания.

На втором этапе настоящей работы было показано, что ФК А/Л и ФК Б/Г обладают высокой антигипертензивной эффективностью — все 60 пациентов (100%), получавших препараты, достигли целевых значений офисного АД. Полученные нами данные согласуются с выводами ряда других исследований [47–53]. Вместе с тем, ФК А/Л в достоверно большей степени, по сравнению с ФК Б/Г, снижала офисное САД. Здесь необходимо подчеркнуть, что в ряде работ [54–58] продемонстрирован главенствующий вклад именно САД в риск развития ССО.

В нашей работе также было выявлено, что в группе ФК А/Л, в отличие от группы ФК Б/Г в достоверно ( $p < 0,05$ ) большей степени произошло снижение офисного и средненочного ПД. Эти данные хорошо согласуются с результатами CAFÉ (Conduit Artery Functional Endpoint, субисследование в рамках ASCOT-BPLA) — крупнейшего исследования у пациентов с АГ, в котором оценивали снижение центрального (аортального) кровяного давления [59]. Всего в CAFÉ было включено 2073 пациента из 5 центров, при этом все больные к моменту включения в субисследование достигли целевого уровня АД. По результатам вышеуказанного субисследования САД и ПД в аорте было высокодостоверно ниже в группе больных, получавших амлодипин и иАПФ [59]. В другой работе [51] изучались антигипертензивные эффекты ФК Б/Г у пациентов с впервые выявленной или нелеченой АГ 1–2 степени (13 больных АГ 1 степени, 19 пациентов с АГ 2 степени; средняя длительность АГ составила  $5,1 \pm 0,4$  года). В результате у всех 32 больных удалось достигнуть целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. (по рутинному измерению). Отмечено достоверное снижение САД, ДАД и ЧСС. По данным СМАД у больных, получавших в течение 12 недель ФК Б/Г в стабильной дозе, выявлено достоверное снижение уровней САД, ДАД и ПД днем, ночью и в целом за сутки. Важно отметить, что ПД обладает высокой прогностической значимостью в отношении развития ССО. Так, в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у пациентов

пожилого возраста с изолированной систолической АГ риск развития МИ был связан с исходно повышенным уровнем ПД независимо от уровня среднего АД [60]. Взаимосвязь между уровнем ПД и показателями сердечно-сосудистой и коронарной смертности оценена в крупном популяционном исследовании в возрастной группе 40–69 лет, проведенном во Франции [61]. Анализировались данные наблюдения за 12631 лицами с нормальным АД (<140/90 мм рт. ст.) и 6824 пациентами с АГ (САД>160 мм рт. ст. и/или ДАД>95 мм рт. ст.). Показатели общей и сердечно-сосудистой летальности были существенно выше в подгруппах с более высоким ПД у мужчин (независимо от исходной величины АД) и у женщин с АГ. ПД>50 мм рт. ст. у мужчин ассоциировалось с повышением сердечно-сосудистой смертности на 40% у лиц с нормальным АД и на 48% при АГ.

В настоящем исследовании было установлено, что, хотя обе изучаемые ФК достоверно снижали вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы, ФК А/Л достоверно лучше, по сравнению с ФК Б/Г, влияла на параметры вариабельности АД как в дневное, так и в ночное время.

Здесь следует отметить, что исходя из данных ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm) [11], вариабельность АД (в частности САД) служит сильным достоверным предиктором развития как инфаркта миокарда, так и МИ, независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов. Кроме того, выявлена [14] значимость повышенной вариабельности АД как в дневные, так и в ночные часы на риск развития МИ при АГ.

В наблюдении И.Р. Ерш с соавт. [53] изучали клиническую эффективность 12-ти месячной терапии ФК А/Л у больных с АГ в амбулаторных условиях. В исследование было включено две группы больных. Первая — 34 пациента (16 женщин и 18 мужчин, средний возраст  $47 \pm 6,8$  лет, длительность анамнеза АГ  $12,6 \pm 6,2$  года) с АГ 1–2 степени, которые в течение года регулярно принимали ФК А/Л. В контрольную группу были включены 33 пациен-

та (15 женщин и 18 мужчин, средний возраст  $48 \pm 6,3$  лет, длительность анамнеза АГ  $13,4 \pm 5,8$  лет), которые АГП, в т.ч. ФК А/Л, принимали нерегулярно, эпизодически, при резком повышении АД или ухудшении самочувствия. Данная группа пациентов была использована только при анализе годовых результатов. Средний исходный уровень САД в обеих группах больных составил  $171,1 \pm 1,8$  мм рт. ст., ДАД —  $98,2 \pm 2,3$  мм рт. ст. У большинства больных имели место те или иные дополнительные ФР ССО и/или ассоциированные клинические состояния: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения I–II функционального класса, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, курение. В данной работе, в том числе было установлено, что через 6 месяцев регулярной терапии ФК А/Л произошло достоверное снижение вариабельности АД по данным СМАД, которые в дальнейшем стали ещё более выраженными.

Заслуживает особого внимания исследование X-CELLENT (The Natrilix SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients) [62], в котором в популяции из 577 пациентов изучалось влияние кандесартана, амлодипина и индапамида на снижение АД и его вариабельность в течение суток по данным СМАД. Период наблюдения составил 3 месяца. Было выявлено, что все три препарата эффективно снижали АД, однако только амлодипин и индапамид достоверно уменьшали вариабельность АД в течение суток. Существует и ряд других исследований [16–18], в которых также установлена способность антагонистов кальция достоверно снижать вариабельность АД.

## Заключение

Исходя из результатов нашей работы, можно сделать вывод, что применение ФК А/Л, по сравнению с ФК Б/Г, способствует более выраженному уменьшению риска развития коронарных и цереброваскулярных событий, через механизмы снижения вариабельности АД в дневные и ночные часы.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Список литературы

1. Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnyye gipertenzii*, 2010;3:5–26. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии [Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов]. *Системные гипертензии*, 2010;3:5–26).

2. Höcht C. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications. ISRN Hypertension 2013; vol.2013: article ID 398485.
3. Parati G., Pomidossi G., Albini F., Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *Journal of Hypertension* 1987;5 (1): 93–98.
4. Mancia G., Parati G., Hennig M. et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Journal of Hypertension* 2001;19 (11): 1981–1989.
5. Sega R., Corrao G., Bombelli M. et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study. *Hypertension* 2002;39 (2): 710–714.
6. McMullan C.J., Bakris G.L., Phillips R.A., Forman J.P. Association of BP variability with mortality among African Americans with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013;8 (5): 731–738.
7. Kawai T., Ohishi M., Kamide K. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertension Research* 2013;36:232–239.
8. Schillaci G., Bilo G., Pucci G. et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012;60:369–377.
9. Schutte A.E., Schutte R., Huisman H.W. et al. Blood pressure variability is significantly associated with ECG left ventricular mass in normotensive Africans: The SABPA Study. *Hypertension Research* 2011;34 (10): 1127–1134.
10. Sakakura K., Ishikawa J., Okuno M., Shimada K., Kario K. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. *American Journal of Hypertension* 2007;20 (7): 720–727.
11. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S.E., Kristinsson A., McInnes G.T., Mehlsen J., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
12. Parati G., Ulian L., Santucci C., Omboni S., Mancia G. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *Journal of Hypertension* 1995;3:S27–S34.
13. Frattola A., Parati G., Cuspidi C., Albini F., Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11 (10): 1133–1137.
14. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., Rapicetta C., Reboldi G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20 (2): 154–161.
15. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–1357.
16. Mancia G., Parati G., Bilo G., Maronati A., Omboni S., Baurecht H., Hennig M., Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure: data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 2007;25:1087–1094.
17. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T. et al. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens* 2006;20 (10): 787–794.
18. Pringle E., Phillips C., Thijs L., Davidson C., Staessen J.A., de Leeuw P.W., Jaaskivi M., Nachev C., Parati G., O'Brien E.T., Tuomilehto J., Webster J., Bulpitt C.J., Fagard R.H.; Syst-Eur investigators. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens* 2003;21 (12): 2251–2257.
19. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:1–253.
20. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F. 3rd, Feldman H.I., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–612.
21. O'Brien E., Parati G., Stergiou G., Asmar R., Beilin L., Bilo G., Clement D., de la Sierra A., de Leeuw P., Dolan E., Fagard R., Graves J., Head G.A., Imai Y., Kario K., Lurbe E., Mallion J.M., Mancia G., Mengden T., Myers M., Ogedegbe G., Ohkubo T., Omboni S., Palatini P., Redon J., Ruilope L.M., Shennan A., Staessen J.A., van Montfrans G., Verdecchia P., Waeber B., Wang J., Zanchetti A., Zhang Y.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013;31 (9): 1731–1768.
22. Parati G., Stergiou G., O'Brien E., Asmar R., Beilin L., Bilo G., Clement D., de la Sierra A., de Leeuw P., Dolan E., Fagard R., Graves J., Head G.A., Imai Y., Kario K., Lurbe E., Mallion J.M., Mancia G., Mengden T., Myers M., Ogedegbe G., Ohkubo T.,

- Omboni S., Palatini P., Redon J., Ruilope L.M., Shennan A., Staessen J.A., van Montfrans G., Verdecchia P., Waeber B., Wang J., Zanchetti A., Zhang Y.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32 (7): 1359–1366.
24. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afzalpoor A., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28 (1): 1–39.e14.
  25. Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I. The 24-hours blood pressure variability: prognostic value, evaluation methods and the effect of antihypertensive drugs. *Kardiologija* 2017;57 (12): 62–72. Russian [Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М., Кочетков А.И. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. *Кардиология* 2017;57 (12): 62–72].
  26. Eguchi K., Hoshida S., Schwartz J.E., Shimada K., Kario K. Visit-to-visit and Ambulatory Blood Pressure Variability as Predictors of Incident Cardiovascular Events in Patients with Hypertension. *Am J Hypertens*. 2012;25 (9): 10.1038/ajh.2012.75.
  27. Stevens S.L., Wood S., Koshiaric C., Law K., Glasziou P., Stevens R.J., McManus R.J. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i4098.
  28. Zhang Q.Q., Zhang X.J., Chang B.B., Qiu B.Y., Zhang Y., Li J., Zeng Z. [Blood pressure variability correlates with target-organ damage in elderly patients with hypertension]. [Article in Chinese]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2011;42 (2): 252–255.
  29. Tatasciore A., Renda G., Zimarino M., Soccio M., Bilo G., Parati G., Schillaci G., De Caterina R. Awake Systolic Blood Pressure Variability Correlates With Target-Organ Damage in Hypertensive Subjects. *Hypertension*. 2007;50:325–332.
  30. Ozawa M., Tamura K., Okano Y., Matsushita K., Ikeya Y., Masuda S., Wakui H., Dejima T., Shigenaga A., Azuma K., Ishigami T., Toya Y., Ishikawa T., Umemura S. Blood pressure variability as well as blood pressure level is important for left ventricular hypertrophy and brachial-ankle pulse wave velocity in hypertensives. *Clin Exp Hypertens*. 2009;31 (8): 669–679.
  31. Kastanayan A.A., Zheleznyak E.I., Hagush A.K., Demidova A.A., Kartashova E.A., Zhulitov A.Yu. The relationship between blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertension developed in the elderly. *Atrial'naya gipertenziya* 2016;22 (4): 389–400. Russian [Кастанаян А.А., Железняк Е.И., Хагуш А.К., Демидова А.А., Карташова Е.А., Жулитов А.Ю. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте. *Артериальная гипертензия*. 2016;22 (4): 389–400].
  32. Juhanoja E.P., Niiranen T.J., Johansson J.K., Puukka P.J., Jula A.M. Agreement between ambulatory, home, and office blood pressure variability. *J Hypertens* 2016;34 (1): 61–67.
  33. Madden J.M., O'Flynn A.M., Fitzgerald A.P., Kearney P.M. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis. *Hypertens Res* 2016;39 (3): 171–177.
  34. Shin S.M., Shim W.J., Park S.M. Early changes of left ventricular function in young adults with never-treated hypertension and no left ventricular hypertrophy: relationships to ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36 (7): 517–523.
  35. Tsai W.C., Lee W.H., Liu Y.W. Effects of blood pressure variability on layer-specific longitudinal strain in hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17 (suppl\_2): ii270–ii276.
  36. Ciobanu A.O., Gherghinescu C.L., Dulgheru R., Magda S., Dragoi Galrinho R., Florescu M., Guberna S., Cinteza M., Vinereanu D. The Impact of Blood Pressure Variability on Subclinical Ventricular, Renal and Vascular Dysfunction, in Patients with Hypertension and Diabetes. *MAEDICA — a Journal of Clinical Medicine* 2013;8 (2): 129–136.
  37. Cipollini F., Arcangeli E., Seghieri G. Left atrial dimension is related to blood pressure variability in newly diagnosed untreated hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2016;39 (8): 583–587.
  38. Tadic M., Cuspidi C., Ilic I., Suzic-Lazic J., Zivanovic V., Jozika L., Celic V. The relationship between blood pressure variability, obesity and left atrial phasic function in hypertensive population. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32 (4): 603–612.
  39. Parati G., Ochoa J.E., Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep* 2012;14 (5): 421–431.
  40. Manios E., Tsagalis G., Tsivgoulis G., Barlas G., Koroboki E., Michas F. et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009;27 (11): 2244–2248.
  41. Chen Y., Xiong H., Wu D., Pirbhulal S., Tian X., Zhang R. et al. Relationship of short-term blood pressure variability with carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Biomed Eng Online* 2015;14:71.
  42. Shintani Y., Kikuya M., Hara A., Ohkubo T., Metoki H., Asayama K., Inoue R., Obara T., Aono Y., Hashimoto T., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Satoh H., Imai Y. Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid

- artery alteration: the Ohasama study. *J Hypertens* 2007;25 (8): 1704–1710.
43. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T., Sakoda M., Hayashi M. Ambulatory blood pressure variability and brachial-ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* 2006;20:529–536.
44. Filomena J., Riba-Llena I., Vinyoles E., Tovar J.L., Mundet X., Castane X. et al. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension. *Hypertension* 2015;66 (3): 634–640.
45. Yamaguchi Y., Wada M., Sato H., Nagasawa H., Koyama S., Takahashi Y., Kawanami T., Kato T. Impact of Ambulatory Blood Pressure Variability on Cerebral Small Vessel Disease Progression and Cognitive Decline in Community-Based Elderly Japanese. *American Journal of Hypertension* 2014;27 (10): 1257–1267.
46. Kanemary A., Kanemary K., Kuwajima I. The effects of Short-Term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function. *Hypertens Res* 2001;24:19–24.
47. Biering-Sørensen T., Biering-Sørensen S.R., Olsen F.J., Sengeløv M., Jørgensen P.G., Mogelvang R., Shah A.M., Jensen J.S. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10 (3): e005521.
48. Dzyak G.V., Kolesnik T.V., Kolesnik Je.L. Dynamics of the arterial wall stiffness parameters on the background of combination antihypertensive therapy. *Ukrainskij medicinskij zhurnal. Aktual'nye voprosy klinicheskoy praktiki* 2011;5 (85) IX-X:57–59. Russian [Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Колесник Э.Л. Динамика показателей жесткости артериальной стенки на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. Украинский медицинский журнал. Актуальные вопросы клинической практики 2011;5 (85) IX-X:57–59].
49. Donskaja A.A., Morozov S.N., Morozova E.A. Evaluation of the impact of monotherapy with the Equator on hemodynamic parameters in persons with arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008;№ 4 (4), Suppl.2:37. Russian [Донская А.А., Морозов С.Н., Морозова Е.А. Оценка влияния монотерапии Экватором на гемодинамические показатели у лиц с артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;№ 6 (4), Приложение 2:37].
50. Kakhramanova S.M., Bahshaliev A.B. Antihypertensive and cardioprotective efficacy of the Equator in patients with essential hypertension. «Russian National Congress of Cardiologists. Improving the quality and availability of cardiac care (Congress materials)». *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008;7 (6) b Suppl. 1:173. Russian [Кахраманова С.М., Бахшалиев А.Б. Антигипертензивная и кардиопротективная эффективность Экватора у больных эссенциальной гипертензией. «Российский национальный конгресс кардиологов. Повышение качества и доступности кардиологической помощи (материалы конгресса)». Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7 (6) б Приложение 1:173].
51. Morozov S.N., Donskaja A.A., Morozova E.A. The effectiveness of the equator treatment of patients with arterial hypertension (evidence from Yakutsk). *Yakutskij medicinskij zhurnal* 2008;4 (24): 9–12. Russian [Морозов С.Н., Донская А.А., Морозова Е.А. Эффективность терапии экватором больных с артериальной гипертензией (на примере г. Якутска). Якутский медицинский журнал 2008;4 (24): 9–12].
52. Ostroumova O.D., Smolarchuk E.A. Reznikova K.U. Morning Elevations of Blood Pressure: Clinical Significance, Methods of Calculation and Perspectives of Correction with Lodoz. *Lechebnoe delo* 2011;3:42–49. Russian [Остроумова О.Д., Смолячук Е.А., Резникова К.У. Утренние подъемы артериального давления: клиническое значение, методики расчета, возможности коррекции препаратом Лодоз. Лечебное дело 2011;3:42–49].
53. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A., Tsoma A.V., Salasyuk A.S. Comparative effectiveness of fixed-dose combinations of lisinopril/amlodipine and enalapril/hydrochlorothiazide. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2013;12 (2): 25–29. Russian [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013;12 (2): 25–29].
54. Ersh I.R. Zaicev V.I., Romanchuk E'V., Kugach V.V., Zareckij P.L., Matvejchik A.I., Myatleva I.A. Efficacy of long-term therapy with the Equator in patients with arterial hypertension in ambulatory conditions. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e* 2014;2 (8): 74–86. Russian [Ерш И.Р., Зайцев В.И., Романчук Э.В., Кугач В.В., Зарецкий П.Л., Мятлева И.А. Эффективность длительной терапии препаратом Экватор больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье 2014;2 (8): 74–86].
55. Stokes J. 3rd, Kannel W.B., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Cupples L.A. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham study: 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989;13 (suppl. 1): I13–I18.
56. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D., for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–444.
57. Kannel W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am. J. Hyper.* 2000;13 (Pt. 2): S3–S10.

58. Kannel W., Gordon T., Schwartz M. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am. J. Cardiol.* 1971;27:335–346.
59. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Prev Med* 1986;15:254–273.
60. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., Cruickshank K., Stanton A., Collier D., Hughes A.D., Thurston H., O'Rourke M.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. 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): 1213–1225.
61. Domanski M.J., Davis B.R., Pfeffer M.A., Kostantin M., Mitchell G.F. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999;34:375–380.
62. Benetos A., Safar M., Rudnichi A., Smulyan H., Richard J.L., Ducimetière P., Guize L. Pulse pressure. *Hypertension* 1997;30 (6): 1410–1415.
63. London G., Schmieder R., Calvo C., Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens.* 2006;19 (1): 113–121.

# Дисфункциональные типы кровообращения у практически здоровых молодых людей: особенности функционального состояния сосудов и центральной гемодинамики

**Хурса Р.В.**

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

## Автор

**Хурса Раиса Валентиновна**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь.

## Резюме

### Цель

изучить функциональное состояние сосудов (эндотелий-зависимую вазодилатацию и скорость распространения пульсовой волны) и параметры центральной гемодинамики у здоровых молодых людей в зависимости от типа кровообращения, определяемого по линейной регрессии параметров АД.

### Материал и методы

Амбулаторно обследованы 120 практически здоровых молодых людей и 45 пациентов с впервые установленной АГ 1–2 степени, риск 2–3 до начала лечения, возраста  $24,5 \pm 0,3$  лет и  $29,1 \pm 0,7$  лет соответственно. Проводились ежедневные неоднократные измерения АД по Н.С. Короткову, по рядом величин АД каждого пациента строилась линейная регрессия систолического давления по пульсовому, по коэффициентам которой определялся тип кровообращения; исследовались эндотелий-зависимая вазодилатация, скорость распространения пульсовой волны и параметры ЦГД реографическими методами. Для статистической обработки использован пакет прикладных программ Statistica. 10.0.

### Основные результаты

Регрессионный анализ выявил дисфункциональные гемодинамические типы у 55,5% пациентов с АГ и у 25,8% практически здоровых молодых лиц, самым частым был диастолический дисфункциональный: у 20,0% здоровых, у 51,1% пациентов с АГ. Этот дисфункциональный тип у клинически здоровых лиц отражает латентные нарушения гемодинамики, сопряженные с функциональными сосудистыми нарушениями, свидетельствующими о повышении их жесткости. Так при этом типе по сравнению с гармоническим достоверно чаще отмечены умеренные и выраженные нарушения вазомоторной функции эндотелия и увеличена скорость распространения пульсовой волны ( $11,4$  м/с и  $8,1$  м/с соответственно,  $p=0,00$ ), которая не отличалась

от таковой у пациентов с АГ (при гармоническом типе различия были статистически значимы). У пациентов с впервые выявленной АГ показатели функции сосудов существенно не различаются при разных КАСПАД-типах внутри своей группы, что указывает на участие иных патогенетических механизмов в формировании типов. Гемодинамические типы, определяемые по линейной регрессии параметров АД, и типы ЦГД представляют разные характеристики кровообращения, поэтому не заменяют, а дополняют друг друга.

### **Заключение**

Линейная регрессия параметров АД расширяет возможности амбулаторной диагностики клинически латентных гемодинамических нарушений, проявляющихся дисфункциональными типами кровообращения, которые у нормотензивных лиц связаны с функциональными нарушениями сосудов и, в меньшей степени, с ЦГД.

### **Ключевые слова**

Артериальное давление, линейная регрессия, типы кровообращения

## **Dysfunctional hemodynamic types in healthy young people: functional condition of blood vessels and central hemodynamics**

Khursa R.V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

### **Author**

**Raisa V. Khursa**, M.D., Ph.D., assistant professor of the department of outpatient therapy, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

### **Summary**

*Objective. To investigate the functional condition of the blood vessels (endothelium-dependent vasodilatation and pulse wave velocity) and the central hemodynamics (CH) in healthy young people, depending on the type of circulation, defined by linear regression of blood pressure (BP) parameters.*

### **Materials and methods**

*A total of 120 outpatient healthy young adults and 45 hypertensive patients aged  $24.5 \pm 0.3$  and  $29.1 \pm 0.7$  years respectively were investigated as outpatients before the beginning of treatment. Daily measurements of BP were made several times, the BP set of each patient was used for linear regression, and the hemodynamic types were determined on its coefficients; endothelium-dependent vasodilatation, pulse wave velocity and CH parameters were investigated as well. For statistical processing we used Statistica. 10.0 software.*

### **Results**

*Regression analysis revealed dysfunctional hemodynamic types in 55.5% of hypertensive patients and in 25.8% of healthy young people, the diastolic dysfunctional type was the most frequent one, and it was found in 20.0% of healthy individuals and in 51.1% of hypertensive patients. Diastolic dysfunctional type in clinically healthy persons represents a latent hemodynamic disorder related to functional vascular disturbances due to increased vascular stiffness. Unlike the harmonic one, this type of dysfunction is characterized with more frequent disturbances of the vasomotor endothelial function (moderate and expressed) and with increased pulse wave velocity (11.4 m/s and 8.1 m/s, respectively,  $p = 0.00$ ), and there were no differences between normotensive and hypertensive patients (whereas for the harmonic type these differences were significant). Patients with firstly diagnosed AH and different hemodynamic types had similar characteristics of vascular function inside their groups that indicated the existence of different pathogenetic mechanisms responsible for development of these abnormalities. Thus hemodynamic types defined by linear regression of BP parameters and the types of central hemodynamics represent different characteristics of the blood circulation and do not exclude each other.*

## Conclusion

*Linear regression analysis of blood pressure parameters expands the possibilities for diagnosis of clinically latent hemodynamic disorders in normotensive individuals, such as dysfunctional types of the blood circulation, which are associated with functional vascular disorders and to a lesser extent – with disturbances of the central hemodynamics.*

## Keywords

Blood pressure, linear regression, circulatory types

## Список сокращений

КАСПАД	— количественный анализ связей параметров АД	СД	— систолический дисфункциональный тип по КАСПАД
$Q$	— коэффициент регрессии (пересечение), отражающий величину давления крови в области затухающей пульсовой волны, мм рт. ст.	ПД	— пограничный с диастолическим дисфункциональным типом по КАСПАД
$a$	— коэффициент регрессии (угловой)	ЦГД	— центральная гемодинамика
Г	— гармонический тип по КАСПАД	ЭЗВД	— эндотелий-зависимая вазодилатация
ДД	— диастолический дисфункциональный тип по КАСПАД	СРПВ	— скорость распространения пульсовой волны

## Введение

Широкая распространенность, огромная медицинская и социальная значимость артериальной гипертензии (АГ), как ключевого элемента сердечно-сосудистой патологии, в настоящее время общеизвестны. Живой интерес исследователей вызывают различные аспекты этого заболевания: концепции патогенеза, эндотелиальная дисфункция и сосудистая жесткость, роль воспаления, индивидуальные фенотипы АГ, методы измерения артериального давления (АД), проблемы лечения и др. [1–5]. Однако клинически явной АГ предшествует период латентных нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы, что требует поиска способов распознавания подобных проблем здоровья на ранних этапах. Перспективным параметром для раннего распознавания доклинических нарушений кровообращения является величина артериального давления (АД), как интегральная характеристика функционирования сердечно-сосудистой системы. Развитие современных информационных технологий и методов статистического анализа позволяет открыть новые диагностические возможности даже в этом «рутинном» показателе. В частности, нами разработан и подтвержден патентами метод количественного анализа связей параметров АД (КАСПАД), представляющий собой простейшую регрессионную модель кровообращения, строящуюся по ряду случайных величин АД пациента, полученных в интервале времени. В общем

аналитическом виде она выглядит сопряженными линейными уравнениями, которые описывают кровообращение в интервале времени наблюдения как взаимодействие сердца и сосудов в процессе продвижения крови:

$$S = Q + a_1 W; D = Q + a_2 W,$$

где  $S$  — систолическое давление,  $D$  — диастолическое давление,  $W$  — пульсовое давление ( $W = S - D$ ).

Путем простейших алгебраических действий коэффициент  $a_2$  выражается через коэффициент  $a_1$ :  $a_2 = a_1 - 1$ . Тогда регрессионная модель кровообращения сводится только к двум параметрам, имеющим индивидуальные числовые значения ( $a$  и  $Q$ ) и конкретный физический смысл:

$$S = Q + aW; D = Q + (a - 1)W, \text{ где } a = a_1.$$

По смыслу получаемой регрессии коэффициент  $Q$  отражает величину давления крови в области затухающей пульсовой волны в мм рт. ст. (такой характер кровотока приобретает в конечной части артериол); соотношение прессорного ( $a$ ) и депрессорного ( $a - 1$ ) коэффициентов определяет КАСПАД-тип. Нами обоснованы граничные значения коэффициента  $a$  регрессионной модели, согласно которым разработана классификация функциональных гемодинамических состояний [6]. Она включает следующие типы (КАСПАД-типы): гармонический (Г), два дисфункциональных — диастолический (ДД) и систолический (СД), а также пограничные гармонического с соответствующими дисфункциональными (учитывая наличие в некоторых случаях

«переходных зон») — пограничный с диастолическим (ПД) и с систолическим (СД).

Для получения регрессии необходимо иметь ряд величин АД пациента, измеренных обычным бескровным способом в желаемом интервале времени (оптимально — 20–25, при низкой его вариабельности — не менее 7), и компьютер с соответствующим программным обеспечением. Параметры регрессии характеризуют закономерности функционирования сердечно-сосудистой системы, а именно, сердечно-сосудистое взаимодействие в процессе продвижения крови, действующие в интервале времени наблюдения и отражают гомеостаз и адаптацию организма к условиям существования.

Существование таких типов организации кровообращения подтверждено на амбулаторных измерениях АД в репрезентативных выборках лиц разного пола, возраста и состояния здоровья. При этом установлено, что дисфункциональные и пограничные с ними типы наиболее часто отмечаются у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (у 65% и более), но они имеют место и у 25–30% практически здоровых лиц с нормальным АД. В этой связи встает вопрос о том, какие особенности функционирования сердца и сосудов стоят за разными вариантами организации кровообращения, особенно дисфункциональными, и каково их клиническое содержание, в частности, у нормотензивных людей?

Взаимосвязь типов сердечно-сосудистого взаимодействия в процессе продвижения крови, с функциональным состоянием сосудов и параметрами центральной гемодинамики исследована крайне недостаточно.

**Цель:** изучить функциональное состояние сосудов (эндотелий-зависимую вазодилатацию и скорость распространения пульсовой волны), а также параметры центральной гемодинамики (ЦГД) у практически здоровых молодых людей в зависимости от КАСПАД-типа кровообращения, определяемого по линейной регрессии параметров АД.

## Материалы и методы исследования

Амбулаторно обследованы 120 практически здоровых молодых людей (группы диспансерного наблюдения Д-I и Д-II: 56 мужчин, 64 женщины), составивших группу 1 (основную), и 45 пациентов (22 мужчин, 23 женщины) возрастного периода 21–34 года с впервые установленной АГ 1–2 степени, риск 2–3 до начала лечения — группа 2 (группа сравнения). Средний возраст пациентов групп 1 и 2 составил  $24,5 \pm 0,3$  и  $29,1 \pm 0,7$  лет соответственно.

Пациентам обеих групп проводились ежедневные измерения АД по Н.С. Короткову на протяжении 7–10 дней; ряды величин АД каждого пациента подвергались описанной выше процедуре КАСПАД, в результате чего были получены индивидуальные регрессионные модели кровообращения, по коэффициентам которых определены КАСПАД-тип и величина давления в области исчезающей пульсации.

В этом же интервале времени проведены исследования эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и параметров ЦГД реографическими методами на преобразователе «Импекард-М».

Эндотелий-зависимая реакция плечевой артерии определялась при пробе с реактивной гиперемией: наложение компрессионной манжеты на плечо на 5 мин с измерением реографических параметров в покое, через 1, 2 и 3 мин после снятия манжеты (проба 1). Затем проводилась повторно аналогичная проба для оценки резерва ЭЗВД (проба 2). Определялось относительное изменение максимальной объемной скорости кровенаполнения  $\Delta(dz/dt)\%$  на каждой минуте декомпрессии в обеих пробах. Диагностические заключения о состоянии ЭЗВД формировались качественно, по величине показателя  $\Delta(dz/dt)\%$ : нет нарушения; умеренно выраженное нарушение; выраженное нарушение; резко выраженное нарушение [7]. Определение времени распространения пульсовой волны (ВРПВ) и СРПВ проводилось согласно [7], за нормальные принимались значения СРПВ до 10,2 м/с.

Для исследования ЦГД проводилась импедансная кардиография с последующим анализом расчетных показателей: ударный объем (УО, мл), минутный объем (МО, л/мин), сердечный индекс (СИ, л/мин $\times$ м<sup>2</sup>), общее периферическое сопротивление (ОПС, дин $\times$ с $\times$ см<sup>-5</sup>), среднее АД (СрАД, мм рт. ст.), давление наполнения левого желудочка (ДНЛЖ, мм рт. ст.), а также определялся тип ЦГД (нормокинетический, эукинетический гиперкинетический, гипокинетический) [8].

Статистическая обработка проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Соответствие признаков закону нормального распределения определялось по критерию Шапиро-Уилка, количественные параметры представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%/75%) при распределении, отличном от нормального. Значимость различий относительных величин определялась по критерию  $\chi^2$ , абсолют-

ных — по U-критерию Манна-Уитни. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принималось значение  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Распределение КАСПАД-типов по данным ежедневных измерений АД в группах наблюдения представлено на рис. 1, на котором видно, что у практически здоровых молодых людей преобладает гармоническая гемодинамика, тогда как при АГ — дисфункциональные типы, в частности, ДД (различия между группами в долях Г, ПД и ДД типов статистически значимы). Эти результаты согласуются с нашими предыдущими исследованиями о преобладании у пациентов с АГ ДД-типа [1]. Однако 25,8% практически здоровых лиц группы 1 имели дисфункциональную гемодинамику, среди которой также преобладал ДД-тип (у 20,0% пациентов группы), а 35,6% пациентов с АГ имели гармонический тип.

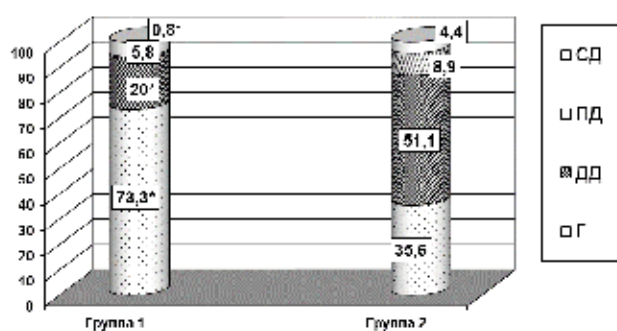


Рис. 1. Типы кровообращения по КАСПАД в группах наблюдения, доля лиц, %.

Примечание. \* — статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) с группой 2 (пациенты с АГ).

По смыслу регрессии гармоническому типу (при  $0 < a < 1$ ) адекватно определенное соотношение давлений:  $D < Q < S$ . Уменьшение прессорного показателя до значений  $a < 0$  при СД-типе отображает уменьшение роли сократительной функции миокарда в продвижении крови, восполняемой усилением функции «периферического сердца» — сосудов и мышц. При этом справедливо иное неравенство давлений —  $D < S < Q$ , тогда как увеличение этого показателя до значений  $a > 1$  указывает на возрастание роли систолической составляющей в кровообращение при снижении роли его диастолической (сосудистой) составляющей и справедливости неравенства  $Q < D < S$  (ДД-тип). Такая трактовка типов и разделяющих их границ, вытекающая из логики регрессии, хорошо согласуется с современными

взглядами на взаимодействие левого желудочка сердца и артериальной системы, представляемое как петля взаимосвязи «давление-объем», а оптимальное соотношение артериального эластанса и конечно-систолического эластанса левого желудочка у здоровых людей находится в пределах 0,7–1,0 [9, 10].

Значения измеряемых величин АД в интервале времени наблюдения в группе 1 значимо отличались от таковых в группе 2, что отвечало диагнозу АГ, но не различались при разных КАСПАД-типах внутри каждой группы, тогда как параметры регрессионных моделей закономерно отличались соответственно своей типовой принадлежности (табл. 1).

В группе практически здоровых лиц не имели нарушения вазомоторной функции эндотелия 60,8% (73 чел.), что значимо ( $p < 0,05$ ) больше, чем в группе пациентов с АГ — 15,5% (7 чел.), среди которых чаще были выявлены нарушения ЭЗВД разной степени — от умеренно выраженного до выраженного и резко выраженного — у 84,4% ( $p = 0,000$ ).

На каждой минуте исследования имелись достоверные отличия значений относительного изменения максимальной объемной скорости кровотока  $\Delta dz/dt\%$  в сравниваемых группах, как при первой пробе, так и при оценке резерва (проба 2), рис. 2.

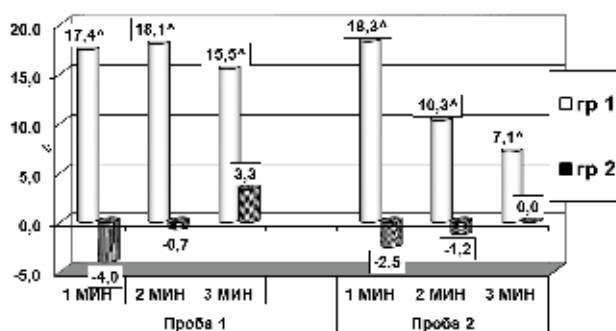


Рис. 2. Значения показателя  $\Delta dz/dt$  (изменение максимальной объемной скорости кровенаполнения, %, Me) в группах наблюдения при пробах с реактивной гиперемией. Примечание. ^ — различия с группой 2 ( $p < 0,05$ ).

При исследовании частоты нарушений ЭЗВД в обеих группах в зависимости от КАСПАД-типа оказалось, что в группе 1 дисфункциональные типы, особенно ДД, статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличались от гармонического типа большей долей лиц с выраженными и умеренными нарушениями ЭЗВД и, соответственно, меньшей — с нормальной ЭЗВД. СД-тип был достаточно редок в обеих группах, но при этом типе у нормотензивных лиц

Таблица 1

**Параметры регрессионных моделей (a, Q), значения величин АД и частоты сердечных сокращений в группах наблюдения при разных КАСПАД-типах (Me, 25–75 %)**

Группа	Тип	n	a	Q, мм рт. ст.	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ПД, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин
1	ДД	24	1,28* <sup>^</sup> 1,17–1,46	64,0 <sup>^</sup> 53,1–69,1	119,8 <sup>^</sup> 112,6–128,4	75,2 <sup>^</sup> 71,4–78,4	42,9 <sup>^</sup> 39,9–50,0	75,5 66,0–82,0
	ПД	1	0,96	79,9	124,0	77,9	46,1	66,0
	СД	7	-0,16* -0,57- -0,07	132,3 <sup>^</sup> 121,2–154,9	120,8 <sup>^</sup> 118,0–139,3	74,7 <sup>^</sup> 71,4–77,7	45,0 <sup>^</sup> 40,3–49,3	74,0 66,0–82,0
	Г	88	0,58 <sup>^</sup> 0,42–0,74	94,77 85,6–103,7	122,1 <sup>^</sup> 115,0–128,0	74,9 <sup>^</sup> 70,9–78,4	46,0 <sup>^</sup> 41,7–50,3	73,5 63,0–82,0
	Все	120	0,63 <sup>^</sup> 0,42–0,86	90,1 80,4–102,1	121,0 <sup>^</sup> 115,0–128,1	75,2 <sup>^</sup> 71,0–78,3	45,2 <sup>^</sup> 41,1–50,0	74,0 64,5–82,0
2	ДД	23	1,27* 1,20–1,54	75,2 65,0–81,2	138,7 135,0–143,4	89,0 83,0–91,5	49,7 46,7–54,7	72,0 62,0–80,0
	ПД	4	1,02* 1,01–1,04	88,3 87,2–90,0	145,2 138,3–149,3	88,8 87,8–91,2	53,9 49,6–59,0	73,0 69,0–83,0
	СД	2	-0,54* -0,7 -0,37	177,9 170,0–185,7	148,4 146,4–150,3	94,0 90,7–97,4	54,4 53,0–55,7	59,0* 50,0–68,0
	Г	16	0,62 0,50–0,72	110,5 102,4–117,4	140,91 133,2–144,0	91,3 84,6–93,2	48,90 44,7–54,7	75,5 71,0–91,0
	Все	45	1,06 0,68–1,27	86,36 75,25–107,7	14000 135,0–146,4	89,9 84,80–92,5	50,00 46,8–54,7	73,0 65,0–82,0

Примечания:

\* Внутригрупповые различия с Г-типом (p<0,05).

<sup>^</sup> Различия с группой 2 (p<0,05)

Q и a — коэффициенты регрессии, САД, ДАД и ПД — давления систолическое, диастолическое и пульсовое соответственно, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

**Состояния эндотелий-зависимой вазодилатации при разных КАСПАД-типах в группах наблюдения по результатам проб с реактивной гиперемией % (абс.)**

Проба	Тип	Здоровые лица (группа 1)					Пациенты с АГ (группа 2)				
		Состояния ЭЗВД					Состояния ЭЗВД				
		n	1	2	3	4	n	1	2	3	4
1	ДД	24	37,5* <sup>^</sup> # (9)	25,0* (6)	37,5* (9)	0 <sup>^</sup> # (0)	24	8,7 (2)	26,1 (6)	43,5 (10)	21,7 (5)
	Г	88	69,3 <sup>^</sup> # (61)	5,7 <sup>^</sup> (5)	15,9 <sup>^</sup> # (14)	9,1 <sup>^</sup> [8]	16	25,0 (4)	12,5 (2)	43,7 (7)	18,7 (3)
	СД	7	28,6* (2)	28,6 (2)	42,8 (3)		2	50,0 (1)		50,0 (1)	
2	ДД	24	45,8* (11)	12,5 (3)	37,5* (9)	4,2# (1)	23	21,7 (5)	21,7 (5)	26,1 (6)	30,4 (7)
	Г	88	68,2 <sup>^</sup> # (60)	10,2 (9)	10,2 <sup>^</sup> # (9)	11,4 (10)	16	37,5 (6)	18,8 (3)	37,5 (6)	6,2 (1)
	СД	7	28,6 (2)	28,6 (2)	42,8* (3)		2	50,0 (1)		50,0 (1)	

Примечания:

Обозначения состояний ЭЗВД: 1 — нет нарушений, 2 — умеренные нарушения, 3 — выраженные нарушения, 4 — резко выраженные нарушения.

\* Отличие от Г-типа своей группы (p<0,05).

<sup>^</sup> Отличие от группы 2 в целом (p<0,05).

# Отличие от аналогичного типа группы 2 (p<0,05).

также достоверно реже имелась нормальная вазомоторная функция сосудов, чем при Г-типе. При этом в группе 2 существенных различий состояния ЭЗВД в зависимости от КАСПАД-типа не было (табл. 2). ПД-тип был лишь у 1 пациента группы 1 и у 4-х — группы 2, поэтому не приведен в таблице.

Видимо, при уже состоявшейся АГ в формировании типов участвуют не только сосудистые, но и другие патогенетические механизмы, тогда как у нормотензивных лиц клинически латентные гемодинамические сдвиги в виде дисфункциональных типов кровообращения связаны с функцио-

нальными сосудистыми нарушениями в виде ухудшения ЭЗВД. При этом большинство (62,5%) нормотензивных лиц с дисфункциональными типами гемодинамики имеют начальные и выраженные стадии нарушений ЭЗВД, подобно таковым у пациентов с АГ. Обращает на себя внимание отсутствие значимых отличий частоты умеренных и выраженных нарушений ЭЗВД между дисфункциональными типами у нормотензивных лиц (группа 1) и пациентами с АГ (как в целом, так и при соответствующих типах), что позволяет рассматривать нормотензивных лиц с дисфункциональной гемодинамикой как контингент повышенного риска возникновения АГ.

При оценке резерва (проба 2) наблюдались аналогичные соотношения долей лиц с различными состояниями ЭЗВД в группах в целом и в зависимости от типа (табл. 2).

В каждой из групп при разных КАСПАД-типах значения  $\Delta dz/dt\%$  значимо не различались между собой, кроме ДД- и Г-типов в пробе 1: у здоровых на 3-й минуте исследования  $\Delta dz/dt$  был значимо меньше, чем при Г-типе (10,8% и 20,7% соответственно,  $p < 0,05$ ), у пациентов с АГ — на 2-й минуте (-1,4% и 13,6% соответственно,  $p < 0,05$ ). Видимо, при дисфункциональных типах, в частности, при ДД, сосудистая реакция на пробу отсрочена, менее выражена, и резервные возможности эндотелия, особенно при АГ, снижены. При этом здоровые лица с Г-типом значимо отличались от пациентов с АГ в целом на каждой минуте исследования, а здоровые лица с дисфункциональными типами ДД и СД не имели таких отличий. Эти данные свидетельствуют в пользу патологического характера данных типов ввиду их гемодинамической близости к АГ.

Эндотелиальный дисбаланс приводит к увеличению жесткости сосудистой стенки и ухудшению

ее демпфирующих свойств, что укорачивает ВРПВ и увеличивает СРПВ, поэтому значительная частота нарушений ЭЗВД при дисфункциональных гемодинамических типах у здоровых лиц отразилась на этих показателях. Так при ДД-типе ВРПВ было достоверно меньше, а СРПВ — больше, чем при Г-типе (11,4 м/с и 8,1 м/с соответственно,  $p = 0,001$ ), и не отличалась от СРПВ у пациентов с АГ ( $p > 0,05$ ), тогда как при Г-типе отличия этого показателя от такового у пациентов с АГ были статистически значимы (табл. 3). У пациентов с АГ значимых различий ВРПВ и СРПВ при разных КАСПАД-типах не выявлено, что согласуется с отмеченным выше отсутствием межтиповых различий в частоте и выраженности нарушений вазомоторной функции эндотелия у этих лиц.

Увеличение СРПВ и частоты нарушений ЭЗВД при ДД-типе у здоровых лиц мы показали ранее при проведении КАСПАД по величинам АД при суточном мониторинге, что полностью согласуется с данными, полученными в настоящем исследовании [8].

Таким образом, дисфункциональные КАСПАД-типы у нормотензивных лиц отражают клинически латентные гемодинамические нарушения, одним из проявлений которых является ухудшение вазомоторной функции сосудов (ЭЗВД) и увеличение СРПВ, что может служить основой для последующего развития АГ.

В табл. 4 отражены исходные параметры и типы центральной гемодинамики в группах наблюдения, которые у здоровых лиц с высокой достоверностью отличаются от таковых у пациентов с АГ. Не выявлено лишь значимых различий величин ДНЛЖ в обеих группах, что, видимо, объясняется достаточно молодым возрастом и ранними стадиями АГ

Таблица 3

**Время и скорость распространения пульсовой волны в группах наблюдения при разных КАСПАД-типах (Me, Q 25%–Q 75%)**

Группа	Тип	n	ВРПВ, с			СРПВ, м/с		
			Me	Q 25%	Q 75%	Me	Q 25%	Q 75%
1	ДД	24	50,0*	40,0	65,0	11,4*	8,1	13,7
	ПД	1	160,0	160,0	160,0	3,3	3,3	3,3
	СД	7	60,0	50,0	70,0	9,0	7,7	9,6
	Г	88	70,0^	60,0	80,0	8,1#	7,0	9,5
	Всего	120	60,0^	50,0	80,0	8,5#	7,1	9,6
2	ДД	23	50,0	40,0	70,0	11,4	8,0	13,5
	ПД	4	45,0	30,0	140,0	12,6	6,7	21,4
	СД	2	50,0	40,0	60,0	12,6	10,8	14,3
	Г	16	75,0	40,0	130,0	7,5	4,1	14,6
	Всего	45	50,0	40,0	80,0	11,0	7,0	14,3

Примечание. \* - отличие от Г-типа своей группы,  $p < 0,05$ ; # — отличие от группы 2 в целом,  $p < 0,05$ .

Таблица 4

## Показатели и типы центральной гемодинамики в группах наблюдения, Ме / 25%–75%

Показатели, типы ЦГД		Группа 1, n=120	Группа 2, n=45
Показатели ЦГД	УО исх, мл	68,0 / 55,5–80,5*	56,1 / 36,9–66,2
	МО исх, л/мин	5,0 / 4,0–6,0*	4,0 / 3,1–5,2
	СИ исх, л/мин $\times$ м <sup>2</sup>	2,8 / 2,2–3,4*	2,0 / 1,6–2,7
	ОПС исх, дин $\times$ с $\times$ см <sup>-5</sup>	1537,6 / 1237,0–1892,8*	2158,1 / 1567,2–2902,2
	СрАД исх, мм рт. ст.	92,5/85,0–99,3*	105,3/ 93,0–114,0
	ДНЛЖ исх, мм рт. ст.	16,9 / 15,9–18,0	17,6 / 16,4–18,3
Типы ЦГД	Нормокинетический, % [абс.]	50,0% [60]*	28,9% [13]
	Эукинетический, % [абс.]	6,7% [8]	4,4% [2]
	Гиперкинетический, % [абс.]	24 [20,0%]*	6,7% [3]
	Гипокинетический, % [абс.]	23,3% [28]*	60,0% [27]

Примечания:

\*  $p < 0,05$  по сравнению с группой 2;

Сокращения: УО — ударный объем, МО — минутный объем, СИ — сердечный индекс, общее ОПС — периферическое сопротивление, СрАД — среднее АД, ДНЛЖ — давление наполнения левого желудочка.

у большинства пациентов группы 2. Доля лиц с патологическим гипокинетическим типом ЦГД была значимо большей при АГ, тогда как у нормотензивных лиц преобладал нормокинетический тип, и чаще, чем при АГ, отмечен гиперкинетический тип. Показатели УО, МО, СИ, ДНЛЖ при нагрузке (эргометрической пробе) и при отдыхе демонстрировали такие же статистически значимые различия между группами, как и исходные (кроме ДНЛЖ).

На рис. 3 представлено распределение типов ЦГД при разных КАСПАД-типах у пациентов групп наблюдения.

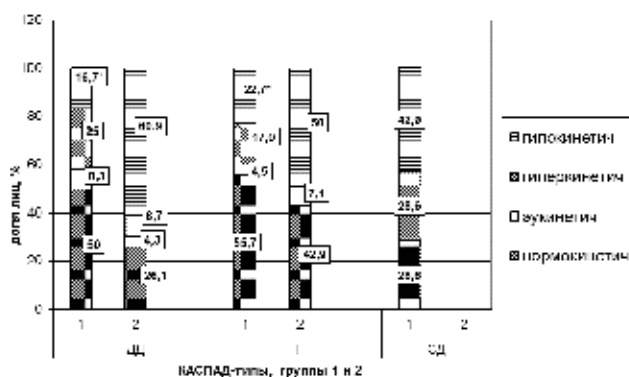


Рис. 3. Типы ЦГД при разных КАСПАД-типах, доля лиц, %  
Примечание. \* Различие с одноименным типом в группе 2,  $p < 0,05$ .

Статистически значимых отличий параметров и типов ЦГД в при разных КАСПАД-типах в каждой из групп не выявлено. Это может означать, что гемодинамические типы, выделяемые по данным регрессионного анализа (КАСПАД-типы) и типы ЦГД по результатам реографического исследования представляют разные характеристики кровообращения, поэтому в диагностических целях не заме-

няют, а дополняют друг друга. В частности, есть основания полагать, что КАСПАД в большей степени отражает процесс кровообращения в удаленных от центра отделах кровеносного русла, а именно ближе к конечной части артериол. Однако, отсутствие различий при разных КАСПАД-типах внутри каждой из групп наблюдения может быть обусловлено и малочисленностью пациентов с ДД- и СД-типами, особенно с СД (7 чел. в группе 1, 1 чел. в группе 2), что указывает на необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

У здоровых молодых людей Г-тип достоверно отличался по всем параметрам ЦГД (кроме, как уже отмечено, ДНЛЖ исходно и при нагрузке) от таковых у гипертензивных пациентов, но при СД-типе таких отличий не было по параметрам сердечной деятельности МО и СИ, и значения этих параметров были ниже, чем при Г-типе в своей группе ( $p > 0,05$ ). Кроме того, в обеих группах при СД-типе прослежена тенденция к увеличению ОПС ( $p > 0,05$ ), особенно при нагрузке (табл. 5).

Эти данные позволяют предполагать уменьшение насосной функции сердца при СД-типе и согласуются с трактовкой данного типа по смыслу регрессии: лидирующую роль в продвижении крови играет «периферическое сердце». Однако, учитывая малочисленность группы пациентов с таким КАСПАД-типом как в настоящем исследовании, так и в популяции в целом [1], для получения убедительных результатов необходимо увеличить число наблюдений.

Регрессионный анализ параметров АД (КАСПАД) выявил дисфункциональные гемодинамические типы у 55,5% молодых пациентов с АГ до начала лечения и у 25,8% практически здоровых молодых

Таблица 5

## Некоторые показатели центральной гемодинамики в группах в зависимости от КАСПАД-типа, Ме / 25%–75%

Показатели	Группа 1, КАСПАД-типы				Группа 2, КАСПАД-типы			
	ДД	ПД	Г	СД	ДД	ПД	Г	СД
УО исх, мл	67,2*/55,4–77,6	34,2	68,0*/56,2–80,6	73,7*/54,2–102,1	54,9/29,0–68,7	59,2/54,8–69,7	55,4/47,2–60,4	54,2/32,1–76,3
УО нагр, мл	63,2/52,4–76,0	26,1	62,6*/52,4–81,4	76,1/55,5–77,2	51,9/36,9–65,3	59,0/53,6–65,8	55,2/47,1–78,0	47,5/33,2–61,7
УО отд, мл	63,4*/56,2–78,1	24,2	68,4*/59,6–84,1	69,6*/55,2–87,6	55,4/32,8–65,1	64,8/51,6–71,8	50,6/45,2–63,0	56,2/34,8–77,5
МО исх, л/мин	5,1*/4,2–6,6	2,6	5,0*/4,1–5,9	4,4/4,0–6,9	3,9/2,3–5,2	4,8/3,8–5,8	4,1/3,3–5,4	3,1/2,2–4,0
МО нагр, л/мин	5,3/4,1–7,2	2,2	5,7*/4,4–7,0	5,0/4,5–6,6	4,4/3,1–6,1	6,7/5,5–8,3	4,1/3,6–7,1	5,0/4,4–5,5
МО отд, л/мин	5,0*/4,2–6,4	1,8	5,2*/4,1–6,2	4,7/4,3–6,0	3,7/2,5–5,7	5,1/3,8–5,9	3,7/3,2–5,5	3,2/2,3–4,0
СИ исх, л/мин×м <sup>2</sup>	3,2/2,4–3,9*	1,2	2,8*/2,2–3,4	2,6/2,1–4,0	2,1/1,2–2,7	2,4/1,8–3,2	2,0/1,6–3,0	1,4/1,0–1,9
СИ нагр, л/мин×м <sup>2</sup>	3,4*/2,4–4,0	1,1	3,3*/2,5–4,2	2,7/2,3–3,8	2,4/1,5–3,1	3,7/2,9–4,2	2,3/1,7–3,6	2,2/2,1–2,4
СИ отд, л/мин×м <sup>2</sup>	3,0*/2,4–3,8	0,9	2,9*/2,3–3,4	2,5/2,2–3,5	2,0/1,5–2,9	2,7/1,8–3,2	2,0/1,5–3,0	1,4/1,0–1,9

Примечание. \*  $p < 0,05$  по сравнению с группой 2

лиц с нормальным АД. Среди дисфункциональных типов в обеих группах превалировал диастолический дисфункциональный: у 20,0% здоровых, у 51,1% пациентов с АГ. Такой тип характеризуется увеличением прессорного параметра регрессии — коэффициента  $a$  ( $a > 1$ ), что указывает на возрастание роли систолической составляющей (т.е. сердечного выброса) в процесс продвижения крови при снижении роли его диастолической (сосудистой) составляющей. Давление беспульсового тока крови при этом становится меньше диастолического, тогда как для гармонического типа характерно, что минимальным давлением является именно диастолическое. Следовательно, по смыслу данной регрессии, противоречащему нормальным физиологическим взаимоотношениям «сердечной» и «сосудистой» составляющих кровотока, это патологический тип, и наличие его у клинически здоровых лиц символизирует латентные нарушения гемодинамики.

Проведенное исследование показало, что у нормотензивных молодых людей с ДД-типом действительно имеются функциональные сосудистые нарушения. В частности, по сравнению с Г-типом статистически значимо чаще отмечаются нарушения вазомоторной функции эндотелия (умеренные и выраженные), увеличена скорость распространения пульсовой волны (что указывает на повышенную жесткость сосудов). По данным показателям функции сосудов здоровые лица с ДД-типом не отличались статистически значимо от пациентов с впервые выявленной АГ, тогда как здоровые лица с Г-типом такие отличия имеют. Эти функциональные сосудистые нарушения при ДД-типе подтверждают правильность изложенной выше интерпрета-

ции регрессионной модели данного типа, как типа, символизирующего нарушение именно сосудистой (диастолической) составляющей процесса кровообращения.

У пациентов с впервые выявленной АГ показатели функции сосудов (ЭЗВД, СРПВ, ВРПВ) закономерно хуже, чем у практически здоровых лиц сопоставимого возраста, но существенно не различаются при разных КАСПАД-типах внутри своей группы, как отмечено в группе здоровых. Это может указывать на участие иных, кроме сосудистых, механизмов в формировании гемодинамических КАСПАД-типов при АГ.

КАСПАД-типы, определяемые по линейной регрессии параметров АД, и типы ЦГД (по данным реографического исследования) являются разными характеристиками гемодинамики, поэтому в диагностических целях не заменяют, а дополняют друг друга.

## Заключение

Таким образом, регрессионное моделирование кровообращения по параметрам АД (КАСПАД) расширяет возможности амбулаторной диагностики клинически латентных гемодинамических нарушений в виде дисфункциональных типов кровообращения, связанных с функциональными нарушениями сосудов и ЦГД. Практически здоровые лица с дисфункциональным кровообращением требуют дальнейшего дообследования и диспансерного динамического наблюдения.

**Конфликт интересов:** не заявлен

**Благодарность:** автор выражает благодарность к.м.н. Н.М. Ереминой за участие в сборе данных.

### Список литературы

1. Kobalava Z.D, Kotovskaya Y.V. Arterial hypertension in the twenty-first century: achievements, problems and prospects (the 2nd ed.). M.: Printing House «Bionica media, 2015: 364 p. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы [2-е изд., дополн. и переработ.]. М.: ООО Издательство «Бионика Медиа», 2015: 364 с.).
2. Laurent S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (21): 2588–2605.
3. Pickering T.G. et al. Masked Hypertension. *Hypertension.* 2002; 40:795–796.
4. Sidorenko G.I. et al. Pulse wave velocity as the key to the assessment of endothelial dysfunction. *Functional Diagnostics.* 2008; 1:60–64. Russian (Сидоренко Г.И. и др. Скорость пульсовой волны как ключ к оценке дисфункции эндотелия. *Функциональная диагностика.* 2008; 1: 60–64).
5. Albasri A. et al. A comparison of blood pressure in community pharmacies with ambulatory, home and general practitioner office readings: systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2017; 35 (10): 1919–1928.
6. Khursa R.V. Pulse blood pressure: the role in hemodynamics and application possibilities in functional diagnostics. *Med news.* 2013; 4:13–19. Russian (Хурса Р.В. Пульсовое давление крови: роль в гемодинамике и прикладные возможности в функциональной диагностике. *Мед новости.* 2013; 4: 13–19).
7. Polonetzki L.Z. etc. Method of estimation of parameters of pulse wave propagation by rheovasographic method. Instructions for use. *Modern methods of diagnostics, treatment and prevention of diseases.* 2006; 7: 3–26. Russian (Способ оценки параметров распространения пульсовой волны реовазографическим методом. Инструкция по применению / Полонецкий Л.З. и др. // *Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний.* 2006; 7: 3–26).
8. Frolov A.V. et al. Rapid assessment of central hemodynamics parameters based on thoracic rheography. *Guidelines.* Minsk, 1992: 1–17. Russian (Оперативная оценка показателей центральной гемодинамики на основе компьютерной грудной реографии. Методические рекомендации/ Фролов А.В и др. Минск, 1992: 1–17).
9. Chantler P.D., Lakatta E.G., Najjar S.S. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol.* 2008; 105: 1342–1351.
10. Najjar S.S. et al. Age and gender affect Arterial-ventricular coupling during aerobic exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 611–617.

# Применение розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких

**Саморукова Е.И.\*, Адашева Т.В., Задионченко В.С., Багатырова К.М., Ли В.В.**

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии,  
Москва, Россия

## Авторы

**Саморукова Елена Ивановна**, к.м.н., старший лаборант кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

**Адашева Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

**Задионченко Владимир Семенович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

**Багатырова Калимат Магомедовна**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

**Ли Вера Валерьевна**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

## Резюме

### Цель

*Изучить влияние розувастатина на системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и клиническое течение ХОБЛ.*

### Материал и методы

*Обследовано 110 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) без сердечно-сосудистых событий в анамнезе. Согласно шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) пациенты имели высокий или очень высокий сердечно-сосудистый (СС) риск: 10,0 [8,0; 18,0]. Для коррекции СС риска 90 больным ХОБЛ был назначен розувастатин (10 мг) с титрацией дозы до достижения целевых значений холестерина липопрот-*

теинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) согласно рассчитанному СС риску в течение 1 года. Контрольную группу составили 20 пациентов ХОБЛ. Оценивали уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), воспалительных (фактор некроза опухолей (ФНО) - $\alpha$ , интерлейкин-8 (ИЛ-8)) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ10) в сыворотке крови, сосудистую молекулу адгезии первого типа (VCAM-1).

**Клиническое течение ХОБЛ изучали по количеству обострений ХОБЛ, опроснику госпиталя Святого Георгия. Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью теста 6 минутной ходьбы.**

### Основные результаты

В результате терапии розувастатином отмечено достоверное снижение уровня вч-СРБ (21,5%,  $p=0,001$ ), ФНО- $\alpha$  (26,7%;  $p=0,001$ ), ИЛ-8 (32,6%;  $p=0,001$ ), ИЛ-4 (15,4%;  $p=0,001$ ), ИЛ-10 (16,5%;  $p=0,001$ ), VCAM-1 (28,9%,  $p=0,003$ ); количества обострений ХОБЛ (25%,  $p<0,001$ ), выраженности симптомов ХОБЛ по опроснику госпиталя Святого Георгия (19,9%,  $p<0,001$ ). Увеличилась толерантность к физической нагрузке (13,2%,  $p<0,001$ ). В контрольной группе увеличился ФНО- $\alpha$  (19,3%;  $p=0,001$ ) и ИЛ-4 (30%;  $p=0,001$ ), наблюдалось уменьшение пройденной дистанции на 5% (19 метров;  $p=0,001$ ) в тесте 6 минутной ходьбы.

### Заключение

Розувастатин у больных ХОБЛ обладает противовоспалительным, эндотелийпротективным, иммуномодулирующими эффектами, влияет на ключевые системные процессы развития ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, способен модифицировать клиническое течение ХОБЛ (снижение количества обострений, уменьшение выраженности симптомов, улучшение толерантности к физической нагрузке). Все больным ХОБЛ рекомендуется проводить расчет СС риска и его коррекцию согласно общепринятым рекомендациям.

### Ключевые слова

Розувастатин, статины, хроническая обструктивная болезнь легких, системное воспаление.

## Use of rosuvastatin in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Samorukova E.I., Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Bagatyrova K.M., Li V.V.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

### Authors

**Elena I. Samorukova**, M.D., Ph.D., senior researcher at the department of outpatient therapy, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

**Tatiana V. Adasheva**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor of the department of outpatient therapy, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

**Vladimir S. Zadionchenko**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, professor of the department of outpatient therapy, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

**Kalimat M. Bagatyrova**, M.D., Ph.D., associate professor at the department of outpatient therapy, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

**Vera V. Li**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor of the department of outpatient therapy, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

### Summary

#### Objective

To investigate the effects of rosuvastatin on systemic inflammation, endothelial dysfunction, and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

#### Materials and methods

This study included 110 patients with COPD and without history of cardiovascular events. These patients had high or very high cardiovascular (CV) risk [10,0 [8,0; 18,0]] according with the SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) scale.

In order to correct CV risk, 90 patients with COPD were prescribed with rosuvastatin (10 mg) and dose titration up to reaching target levels of low density lipoprotein cholesterol according to CV risk calculated within 1 year. Control group consisted of 20 patients with COPD. We estimated the levels of high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), inflammatory (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-8 (IL-8)) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in blood serum, and Vascular Cell Adhesion Molecule type 1 (VCAM-1).

Clinical course of COPD was estimated according to the number of COPD exacerbations and St. George's Respiratory questionnaire. Tolerance to physical exercise was determined using 6 minute walk test.

## Results

Therapy of rosuvastatin led to significant reduction of hs-CRP levels (21,5%,  $p=0,001$ ), TNF- $\alpha$  (26,7%;  $p=0,001$ ), IL-8 (32,6%;  $p=0,001$ ), IL-4 (15,4%;  $p=0,001$ ), IL-10 (16,5%;  $p=0,001$ ), VCAM-1 (28,9%,  $p=0,003$ ); number of COPD exacerbations (25%,  $p<0,001$ ), severity of COPD symptoms according to St. George's Respiratory questionnaire (19,9%,  $p<0,001$ ). The tolerance to physical exercise increased (13,2%,  $p<0,001$ ). The main group demonstrated increased tolerance to physical exercise (13,2%,  $p<0,001$ ). Plasma levels of TNF- $\alpha$  (19,3%;  $p=0,001$ ) and IL-4 (30%;  $p=0,001$ ) were increased in the control group together with 5% reduction of distance in 6 minute walk test (19 meters;  $p=0,001$ ).

## Conclusion

Rosuvastatin has anti-inflammatory, endothelium-protective, and immune-modulatory effects, influences the key systemic processes of COPD and CV diseases formation, and it can also modify the clinical course of COPD (reducing the number of exacerbations and severity of symptoms, improving tolerance to physical exercise), in patients with COPD. It is recommended to calculate CV risk and perform its correction according with the common guidelines in all patients with COPD.

## Key words

Rosuvastatin, statins, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), systemic inflammation, COPD exacerbation, COPD symptoms

## Список сокращений

АД	— артериальное давление	CAT	— Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test
Вч-СРБ	— высокочувствительный С-реактивный белок	GOLD	— Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ГМГ-КоА	— 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А	ICAM -1	— Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 — молекула межклеточной адгезии —1
ИЛ	— интерлейкин	МНС II	— major histocompatibility complex — главный комплекс гистосовместимости
ОФВ1	— объем форсированного выдоха за 1 секунду	NO	— оксид азота
СРБ	— С-реактивный белок	NF-kB	— ядерный фактор каппа В
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания	SCORE	— Systematic Coronary Risk Estimation
ФНО- $\alpha$	— фактор некроза опухолей — $\alpha$	VCAM-1	— vascular cell adhesion molecule type 1 — сосудистая молекула адгезии первого типа
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких		
ХС-ЛПНП	— холестерин липопротеинов низкой плотности		
ХС-ЛПВП	— холестерин липопротеинов высокой плотности		

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — является глобальной проблемой современной медицины [1]. На сегодняшний момент продолжает расти количество пациентов, страдающих данным

заболеванием [2]. Также наблюдается и рост смертности от ХОБЛ. Хроническая обструктивная болезнь легких поднялась на 3-е место в списке ведущих причин смертности в мире, уступая только смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3].

Сердечно-сосудистые заболевания — одни из самых частых и серьезных сопутствующих заболеваний, развивающихся у больных ХОБЛ и влияющих на качество и продолжительность жизни этих пациентов [4–6]. По данным различных авторов, ССЗ как причина летальности больных ХОБЛ наблюдаются от 25,0% до 48,8% всех случаев смерти, дыхательная недостаточность — 23,3%, рак легких — 20,9% [6, 7].

Частота встречаемости ССЗ у больных ХОБЛ составляет 50,0% — 56,5%, в то время как в такой же возрастной группе пациентов, не страдающих ХОБЛ, ССЗ регистрируются в 25,6% случаев [8].

Отмечено, что прогрессирование ХОБЛ, нарастание дыхательных нарушений ухудшает прогноз у больных ХОБЛ. Ученые едины во мнении, что снижение объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ1) — фактор сердечно-сосудистой летальности [9–12].

Больные ХОБЛ являются пациентами высокого сердечно-сосудистого риска, а сама хроническая обструктивная болезнь легких — независимым фактором развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [13].

Согласно рекомендациям Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) — Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких 2017 г., ХОБЛ — распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, которое связано с бронхиальными и/или альвеолярными нарушениями, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждающих частиц или газов. [1]

Однако, ХОБЛ — системное заболевание, обладающее внелегочными (системными) проявлениями, к которым относится поражение сердечно-сосудистой системы, кахексия, дисфункция скелетных мышц, остеопороз [4, 14, 15]. В многочисленных обсервационных, эпидемиологических, ретроспективных исследованиях было показано, что высокие уровни маркеров системного воспаления у больных ХОБЛ связаны с большим количеством госпитализаций, быстрым прогрессированием ХОБЛ и большей летальностью, общей и сердечно-сосудистой [10, 16–19].

Эпицентром воспаления у больных ХОБЛ являются легкие, откуда происходит распространение воспалительных цитокинов и оксидантов в систем-

ный кровоток («spill over» эффект) с развитием системной воспалительной реакции [16, 20, 21].

Воспаление в легких у больных ХОБЛ представляет собой патологически усиленный воспалительный ответ дыхательных путей на длительное воздействие раздражающих факторов, основным из которых является табачный дым. Воспаление играет ключевую роль в ремоделировании бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем у больных ХОБЛ.

Современная ингаляционная терапия ХОБЛ с использованием м-холинолитиков,  $\beta_2$  — агонистов, глюкокортикостероидов уменьшает выраженность симптомов ХОБЛ, количество и тяжесть обострений, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни больных ХОБЛ, но, к сожалению, не способна влиять на смертность этих пациентов, не может в значительной мере препятствовать прогрессированию снижения легочной функции [1].

Продолжается активный поиск противовоспалительных терапевтических вмешательств у больных ХОБЛ. В качестве препаратов с противовоспалительным эффектом, которые потенциально могут применяться у больных ХОБЛ в разное время исследовались N-ацетилцистеин, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, антицитокиновые средства, макролиды, статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [22, 23, 24]. Однако ни одно средство с противовоспалительными, антиоксидантными механизмами действия в настоящее время не включено в стандарты ведения ХОБЛ.

Опубликован ряд обсервационных, ретроспективных исследований, показывающих следующие клинические эффекты применения статинов у больных ХОБЛ: снижение общей смертности, смертности при обострении ХОБЛ, потребности в интубации при обострении ХОБЛ, смертности от ХОБЛ, уменьшение количества обострений ХОБЛ, риска госпитализации, ослабление снижения легочной функции, повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение риска развития рака легких [20, 21, 25–29].

Статины — ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, ингибируют синтез холестерина в печени, оказывая тем самым гиполлипидемический эффект.

Плейотропные эффекты статинов обусловлены тем, что они прерывают образование продуктов каскада синтеза холестерина, а именно фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата,

### Плейотропные эффекты статинов



**Рис. 1.** Плейотропные эффекты статинов

СРБ — С-реактивный белок, ИЛ-6 — интерлейкин — 6, ИЛ-8 — интерлейкин 8, NO — Оксид азота, ФНО-α — фактор некроза опухолей — α, ICAM—Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 — молекула межклеточной адгезии -1, МНС II — major histocompatibility complex — главный комплекс гистосовместимости.

которые путем изопрениляции активируют внутриклеточные сигнальные регуляторные молекулы семейства GTP-связывающих белков (Ras, Rho, Roc). Именно благодаря снижению статинами активации этих молекул, ингибированием ядерного фактора NF-κB и активацией рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR-α и PPAR-γ рецепторов), происходит уменьшение экспрессии клетками молекул адгезии, уменьшение экспрессии хемокинов (CCL2 и CXCL8), уменьшение синтеза цитокинов, протеиназ, уменьшение воспаления (рис. 1) [16, 17, 21, 30].

**Цель данной работы** — изучить влияние розувастатина на системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и клиническое течение ХОБЛ.

### Материал и методы исследования

В исследование были включены 110 больных ХОБЛ (мужчин) с 2–3 степенью тяжести ограничения скорости воздушного потока (GOLD 2013 г.) стабильного течения или не ранее, чем через месяц после купирования обострения, без приема системных глюкокортикостероидов в течение последних 6-х месяцев. Средний возраст пациентов 63,0 [61,0; 70,6] лет. Индекс курения составил 49,0 [40,0; 70,0] «пачка/лет». Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: наличие в анамнезе бронхиальной астмы, сердечно-сосудистых событий, сахарного диабета, декомпенсированного хронического легочного сердца, неконтролируемой артериальной гипертензии (АД > 140/90 мм

рт. ст.), а также заболеваний, которые могли бы помешать оценке полученных результатов.

Всем пациентам проводилась оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), который оказался высоким или очень высоким 10,0 [8,0; 18,0]. Больные были разделены на 2 группы.

В группу розувастатина вошли пациенты ХОБЛ, 90 человек, которым с целью коррекции сердечно-сосудистого риска был назначен розувастатин 10 мг длительностью 1 год с титрацией дозы до достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в соответствии с рассчитанным сердечно-сосудистым риском SCORE (очень высокий риск SCORE — ХС-ЛПНП ≤ 1,8 ммоль/л; высокий риск SCORE — ХС-ЛПНП ≤ 2,5 ммоль/л).

20 пациентов ХОБЛ составили контрольную группу. Группы были сопоставимы по возрасту, стажу курения, длительности и тяжести ХОБЛ, количеству обострений, применяемой ингаляционной терапии ХОБЛ. Базисная терапия ХОБЛ не менялась на всем протяжении исследования. Пациенты использовали ингаляционные антихолинергические препараты (ипратропия бромид, тиотропия бромид), β<sub>2</sub> — адреномиметик (фенотерол), ингаляционные глюкокортикостероиды, согласно рекомендациям GOLD.

Определение уровня холестерина, триглицеридов, ХС-ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) осуществлялось до начала терапии, через 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала приема розувастатина.

Для оценки системного воспаления в начале исследования и через 12 месяцев в сыворотке крови определяли высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) (иммунотурбодиметрическим методом). Воспалительные (фактор некроза опухолей (ФНО)- $\alpha$ , интерлейкин-8 (ИЛ-8)) и противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ10) исследовали в крови помощью иммуноферментного анализа.

Состояние эндотелиальной дисфункции изучали по концентрации сосудистой молекулы адгезии первого типа (VCAM-1) методом иммуноферментного анализа.

Выраженность симптомов ХОБЛ оценивали по опроснику Госпиталя Святого Георгия. Проводился подсчет количества обострений ХОБЛ. Мониторировалась функция внешнего дыхания (исходно, через 6 месяцев и через год). Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью теста 6-минутной ходьбы.

### Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен статистической программой SPSS 22 версии. Так как данные преимущественно не имели нормального распределения, для описания выборки использовали медиану, первый и третий квартиль, сравнение двух независимых выборок проводили, применяя критерий Манна-Уитни, сравнение двух зависимых выборок выполняли с помощью двустороннего Т-критерия Вилкоксона. Сравнение выборок переменных, сводимых к дихотомическим, для несвязанных выборок проводили по двустороннему точному критерию Фишера, а для связанных выборок — по двустороннему точному критерию Мак-

Немара. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В результате титрации дозы все пациенты достигли целевых значений ХС-ЛПНП, значимой динамики уровня ХС-ЛПВП получено не было (табл. 1). В контрольной группе статистически значимой динамики липидов крови не наблюдалось.

Достоверных изменений печеночных трансаминаз, глюкозы крови, скорости клубочковой фильтрации обнаружено не было.

На фоне терапии розувастатином отмечено снижение уровня вч-СРБ на 21,5% ( $p=0,001$ ) без статистически достоверной динамики в контрольной группе (таблица 2).

У пациентов, принимающих розувастатин, произошло значимое снижение уровня сосудистой молекулы адгезии-1 на 28,9% ( $p=0,003$ ), динамики данного показателя в контрольной группе не обнаружено (табл. 2).

В группе розувастатина было отмечено статистически достоверное снижение в сыворотке крови как воспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), что свидетельствует об уменьшении системного воспаления (табл. 2). Снижение противовоспалительных цитокинов связано с уменьшением потребности в них в результате уменьшения системной воспалительной реакции и подавления активности макрофагов. В контрольной группе больных ХОБЛ через 12 месяцев наблюдения рост ФНО- $\alpha$  (19,33%;  $p=0,001$ ) с ответным увеличением ИЛ-4 (30%;  $p=0,001$ ), что говорит о прогрессировании системного воспаления (табл. 2).

Таблица 1

Динамика липидного профиля у больных ХОБЛ на фоне терапии розувастатином

Показатели	Группа розувастатина n=90				Контрольная группа n=20		
	До лечения	После лечения	$\Delta$ (%)	$p_1$	Исходно	После 12 месяцев наблюдения	$P_2$
Общий холестерин, (ммоль/л)	5,7 [4,9; 7,1]	3,3 [2,9; 4,4]	-31,0 [-42,1; -27,6]	<0,001	5,6 [4,9; 6,9]	5,7 [4,9; 7,0]	ns
Триглицериды (ммоль/л)	1,0 [0,8; 2,1]	0,8 [0,7; 1,4]	- 25,0 [-31,3; -12,5]	<0,001	1,1 [0,8; 2,0]	1,2 [0,8; 2,1]	Ns
ХС — ЛПВП (ммоль/л)	1,5 [1,3; 1,8]	1,6 [1,4; 1,7]	6,7 [-5,6; 7,7]	ns	1,5 [1,2; 1,7]	1,5 [1,2; 1,6]	ns
ХС — ЛПНП (ммоль/л)	3,3 [2,9; 3,8]	1,6 [1,2; 1,8]	-50,2 [-63,2; -39,5]	<0,001	3,2 [2,7; 3,9]	3,4 [2,6; 4,0]	ns

Примечание: данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей [Me [K25%; K75%]].

$\Delta$  (%) — разница между показателями до и после, рассчитанная в процентах и представлена в виде Me [K25%; K75%]. Для расчета достоверности различий до и после терапии розувастатином использовался двусторонний Т-критерий Вилкоксона, ns — недостоверно.

$p_1$  — достоверность различий до и после лечения розувастатином

$p_2$  — достоверность различий в контрольной группе исходно и через год наблюдения

Таблица 2

**Динамика маркеров системного воспаления, эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ на фоне терапии розувастатином**

Показатель	Группа розувастатина n=90				Контрольная группа n=20			
	До лечения	После лечения (12 месяцев)	Δ (%)	p <sub>1</sub>	Исходно	После 12 месяцев наблюдения	Δ (%)	p <sub>2</sub>
вч-СРБ, мг/л	3,3 [2,2; 4,7]	2,8 [1,7; 3,8]	-21,5 [-23,5; -19,1]	0,001	3,4 [2,3; 4,6]	3,6 [2,5; 4,4]	ns	ns
VCAM-1, нг/мл	1176 [846; 1380]	795 [740; 875]	-28,9 [-35,3; -4,8]	0,003	1160 [850; 1390]	1190 [960; 1400]	ns	ns
ФНО-α кровь, пг/мл	7,02 [5,68; 7,8]	5,2 [3,8; 6,3]	-26,7 [-32,5; -18,6]	0,001	7,3 [5,50; 7,9]	8,76 [6,27; 8,37]	19,33 [13,6; 6,18]	0,001
ИЛ-8 кровь, пг/мл	2,71 [1,5; 3,48]	1,8 [0,93; 2,85]	-32,6 [-38,1; -17,3]	0,001	2,61 [1,71; 3,60]	3,9 [1,93; 3,66]	ns	ns
IL-4 кровь, пг/мл	1,4 [0,8; 2,21]	1,18 [0,64; 1,99]	-15,4 [-20,4; -10,6]	0,001	1,40 [0,9; 2,22]	1,82 [1,2; 2,93]	30,0 [23,2; 63,54]	0,001
IL-10 кровь, пг/мл	26,4 [15,2; 39,45]	22,0 [7,6; 39,1]	-16,5 [-50,5; -0,33]	0,001	25,2 [17,5; 39,4]	26,6 [18,0; 39,3]	ns	ns

Примечание: см. табл. 1

Таким образом, снижение уровня маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции фоне терапии розувастатином свидетельствует о противовоспалительном, иммуномодулирующем и эндотелийкорректирующим действием розувастатина у больных ХОБЛ.

**Оценка клинического течения ХОБЛ на фоне терапии розувастатином**

В результате терапии розувастатином отмечено достоверное снижение количества обострений ХОБЛ в течение 1 года на 25%. В контрольной группе статистически значимой динамики не выявлено (табл. 3).

На фоне терапии розувастатином снизилась выраженность респираторных симптомов ХОБЛ (шкала симптомы), степень ограничения физической нагрузки (шкала активность), снизилось количество психологических и социальных проблем, обусловленных влиянием ХОБЛ (шкала влияние) по опроснику госпиталя Святого Георгия, что демонстрирует положительное влияние розувастатина на клиническое течение ХОБЛ. В контрольной группе достоверной динамики не получено (табл. 3).

По данным теста 6-минутной ходьбы, больные ХОБЛ, принимающие розувастатин, имели статистически значимое повышение уровня толерантности к физической нагрузке — увеличение прой-

Таблица 3

**Динамика клинического течения ХОБЛ на фоне терапии розувастатином**

Показатели	Группа розувастатина n=90				Контрольная группа n=20		
	До лечения	После лечения	Δ (%)	p <sub>1</sub>	Исходно	После 12 месяцев наблюдения	p <sub>2</sub>
Количество обострений ХОБЛ	2,0 [1,0; 4,0]	1,5 [0,5; 3,5]	-25,0 [-50,0; -12,5]	<0,001	2,0 [1,0; 3,9]	2,0 [1,2; 3,8]	ns
Количество метров, пройденных при тесте 6-минутной ходьбы	378,0 [270,0; 450,0]	428,0 [280,0; 531,0]	13,2 [3,7; 18,0]	<0,001	379,0 [271,0; 448,3]	360 [260,0; 420,0]	0,001
<b>опросника Госпиталя Святого Георгия</b>							
Симптомы, баллы	70,2 [56,0; 85,6]	56,2 [37,7; 74,9]	-19,9 [-32,7; -12,5]	<0,001	70,2 [56,0; 85,6]	76,9 [62,1; 86,5]	ns
Активность, баллы	45,5 [36,6; 51,2]	38,0 [29,6; 47,2]	-16,4 [-19,1; -7,8]	<0,001	46,3 [33,6; 50,2]	45,4 [34,1; 88,2]	ns
Влияние, баллы	36,0 [32,7; 38,1]	35,6 [33,9; 38,0]	-1,1 [-0,26; +3,7]	ns	36,2 [32,5; 37,1]	35,6 [33,1; 38,4]	ns
Общий счет, баллы	47,8 [41,0; 54,4]	39,3 [31,4; 46,6]	-17,8 [-23,4; -14,33]	<0,001	48,1 [40,5; 55,9]	49,2 [42,8; 56,8]	ns

Примечание: см. табл. 1

денной дистанции на 50 метров (13,2%) ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе наблюдалось уменьшение ( $p = 0,001$ ) пройденной дистанции на 19 метров, что составляет 5% и обусловлено прогрессирующим ХОБЛ (табл. 3).

Статистически значимой динамики показателей спирометрии на фоне терапии розувастатином не обнаружено, в контрольной группе наблюдалось достоверное снижение ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, розувастатин у больных ХОБЛ обладает противовоспалительным, эндотелийпротективным, иммуномодулирующими эффектами, влияет на ключевые системные процессы развития ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, способен модифицировать клиническое течение ХОБЛ (снижение количества обострений, уменьшение выраженности симптомов, улучшение толерантности к физической нагрузке).

Полученные нами результаты согласуются с предшествующими работами, проведенными в разных странах, анализировавших применение статинов у больных ХОБЛ [20, 21, 25, 27–29].

С целью оптимальной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ необходимо включение ХОБЛ в шкалы стратификации сердечно-сосудистого риска.

Необходимо проведение крупных рандомизированных исследований по применению статинов

у больных ХОБЛ с/без сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Целесообразно сравнение эффектов различных режимов назначения статинов у больных ХОБЛ (препараты, доза, длительность приема) с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и замедления прогрессирования ХОБЛ.

Также остаются нерешенными вопросы об индивидуальных целевых значениях ХС-ЛПНП у больных ХОБЛ для снижения прогрессирования заболевания, не разработаны дополнительные критерии эффективности применения статинов у больных ХОБЛ.

## Заключение

Всем пациентам с ХОБЛ необходимо рассчитывать сердечно-сосудистый риск по общепринятой методике, определять показания к назначению статинов и индивидуальные целевые значения ХС-ЛПНП. Целесообразно включение розувастатина в схемы терапии больных ХОБЛ, так как розувастатин воздействует на ключевые системные механизмы прогрессирования ХОБЛ и сердечно-сосудистого повреждения, обладает противовоспалительным, антиоксидантным, эндотелийпротективным эффектами, способен модифицировать течение ХОБЛ и улучшать прогноз больных ХОБЛ.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Список литературы

1. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>.
2. Obrezan A.G., Kukol L.V. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular diseases in elderly and elderly people: problems of diagnosis of treatment (literature review). Bulletin of St. Petersburg State University. 2010; 2: 51–66. Russian [Обрезан А.Г., Куколь Л.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные кардиоваскулярные заболевания у лиц пожилого и старческого возраста: проблемы диагностики лечения (обзор литературы). Вестник СПбГУ. 2010;2:51–66].
3. Losano R., Naghavi M., Foreman K., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380 (9859): 2095–2128.
4. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., et al. Complex chronic comorbidities of COPD. Eur. Respir. J. 2008;31 (1): 204–212.
5. Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H., et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest. 2005;128 (4): 2099–2107.
6. Plywaczewski R., Maciejewski J., Bednarek M., et al. Causes of death in COPD patients in primary care setting — a 6-year follow-up. Pneumonol. Alergol. Pol. 2015;83 (3): 193–202.
7. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation. 2003;107 (11): 1514–1519.
8. Finkelstein J., Cha E., Scharf S.M., Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2009;4:337–349.
9. Mazza A., Zamboni S., Rubello D., et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular mortality in elderly subjects from general population. Blood Press. 2010;19 (2): 67–74.

10. Shibata Y., Inoue S., Igarashi A., et al. A Lower Level of Forced Expiratory Volume in 1 Second is a Risk Factor for all-Cause and Cardiovascular Mortality in a Japanese Population: The Takahata Study. *PLoS One*. 2013;8 (12): e83725.
11. MacNee W., Maclay J., McAllister D., et al. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorax. Soc.* 2008;5 (8): 824–833.
12. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127 (6): 1952–1959.
13. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2005;83 (1): 8–13.
14. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология*. 2007;2;114–117.
15. Smith M.C., Wrobel J.R. Epidemiology and clinic impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014;9:871–888.
16. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities in COPD. *Eur. Respir. J.* 2009;33 (5): 1165–1185.
17. Helmkink B.J. Statins for COPD: should we be looking at CRP? 2013. <http://sites.utexas.edu/pharmacotherapy-rounds/files/2015/09/helmink10-11-2013.pdf> Дата последнего доступа 03.02.2018.
18. Maclay J.D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD. *Chest*. 2013;143 (3): 798–807.
19. Eeden S. Van, Leipsic J., Paul Man S.F., et al. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2012;186 (1): 11–16.
20. Young R.P., Hopkins R., Eaton T.E. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2009;18 (114): 222–232.
21. Young R.P., Hopkins R.J. Update on the potential role of statins in chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Expert Rev. Respir. Med.* 2013;7 (5): 533–544.
22. Loukides S., Bartzioakas K., Vestbo J., et al. Novel anti-inflammatory agents in COPD: targeting lung and systemic inflammation. *Curr. Drug Targets.* 2013;14 (2): 235–245.
23. Cazzola M., Calzetta L., Page C., et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015;24 (137): 451–461.
24. Donath E., Chaudhry A., Hernandez-Aya L.F., et al. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2013;107 (9): 1385–1392.
25. Janda S., Park K., FitzGerald J. M., et al. Statins in COPD: a systematic review. *Chest*. 2009;136 (3): 734–743.
26. Blamond A.I., Batty G.N., DeBary V.A., et al. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int. J. Clin. Pract.* 2008;62 (9): 1373–1378
27. Manchini G.B., Etminan M., Zhang B., et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47 (12): 2554–2560.
28. Frost F.J., Petersen H., Tollestrup K., et al. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest*. 2007;131 (4): 1006–1012.
29. Dobler C.C., Wong K.K., Marks G.B. Association between statins and COPD: a systematic review. *BMC Pulm Med.* 2009;9:32.
30. De Loecker I, Preiser JC. Statins in the critically ill. *Ann. Intensive Care.* 2012;2 (1): 19.



# Сравнение эффектов антиаритмиков I класса этмозина и этацизина на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у крыс

**Попова Е.П.\***

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),  
Москва, Россия.

## **Автор**

**Попова Екатерина Петровна**, к.б.н., доцент кафедры фармакологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

## **Резюме**

### **Цель**

*Изучить изменение спектральных характеристик вариабельности ритма сердца под влиянием антиаритмиков I класса этмозина и этацизина у крыс.*

### **Материалы и методы**

*Использовали метод спектрального анализа вариабельности ритма сердца с помощью компьютерного комплекса «Астрокард» (Россия).*

### **Результаты**

*Установлено, что на фоне этмозина снижается доля очень медленных частот VLF и возрастают доли медленных LF и быстрых HF частот на 33% и 37% соответственно. Этацизин вызывает снижение общей мощности спектра на 81% и, как следствие, уменьшение мощностей всех отделов спектра: очень медленных VLF, медленных LF и быстрых HF на 83%, 73% и 87% соответственно. При анализе структуры спектра наблюдается уменьшение доли колебаний, соответствующих области высоких частот (HF) на 39% и увеличение низких частот (LF) на 17%.*

### **Выводы**

*Этмозин вызывает увеличение роли вегетативной нервной системы в регуляции сердечного ритма по сравнению с гуморальными, при этом соотношение симпатических и парасимпатических влияний не изменяется. Этацизин вызывает снижение вариабельности сердечного ритма у экспериментальных животных, тогда как*

*этмозин не изменяет вариабельность сердечного ритма. На фоне этацизина наблюдается увеличение симпатической активности на миокард.*

### Ключевые слова

*Вариабельность сердечного ритма, антиаритмические препараты I класса, этмозин, этацизин*

## Comparison of the effects of I class antiarrhythmics Ethmozine, Ethacizin on spectral characteristics of cardiac rhythm variability in rats

Popova E.P.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

### Author

**Ekaterina A. Popova**, Ph.D., assistant professor at the department of pharmacology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

### Summary

#### Objective

*To investigate the change of spectral characteristics of heart rate variability of outbred male rats under the influence of Class I antiarrhythmic drugs Ethmozine and Ethacizin.*

#### Materials and methods

*Heart rate variability was estimated using the method of spectral analysis assessed with the "Astrocard" equipment (Russia).*

#### Results

*We demonstrated that Ethmozine administration decreased the percentage of very low frequency (VLF) and increased the proportion of low (LF) and high (HF) frequency waves by 33% and 37%, respectively. Ethacizin decreased the total spectral power by 81% and consequently led to reduction of all spectral parts' amplitude: VLF, LF, HF oscillations were reduced by 83%, 73% and 87%, respectively. Analysis of spectral structure revealed the decrease of HF oscillations number by 37% and the increase of LF oscillations number by 17%.*

#### Conclusions

*Ethmozine increased the role of vegetative nervous system in cardiac rhythm regulation versus humoral factors without changing the interrelation between sympathetic and parasympathetic influences. Ethacizin decreased cardiac rhythm variability in our animal model, when ethmozine did not change heart rhythm variability. Ethacizin increased the influence of sympathetic nervous system on myocardium.*

#### Key words

*Variability of heart rate, class I antiarrhythmics, drug of class I, Ethmozine, Ethacizin*

### Список сокращений

BCP — вариабельность сердечного ритма;  
TP — полная мощность спектра;  
VLF — мощность спектра очень низких частот;

LF — мощность спектра низких частот;  
HF — мощность спектра высоких частот.

### Введение

В последнее время спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (BCP), позволяющий оценить влияние гуморальных и вегетативных факторов на хронотропную функцию сердца, привлекает всё большее внимание исследователей

благодаря своей высокой информативности и простоте [1, 2, 3, 4]. Исследования, посвящённые эффективному подбору препаратов для лечения многих заболеваний с помощью современных методов, таких как анализ BCP, а также дисперсионного картирования ЭКГ [4, 5, 6] вызывают большой интерес.

Сообщается об использовании спектральных показателей при назначении терапии гипертонической болезни, нарушений сердечного ритма, инфаркте миокарда и других заболеваний сердечно-сосудистой системы [6, 7, 8]. Применение данного метода в экспериментальных исследованиях получает в настоящее время всё большее развитие [1].

Хорошо известно, что при ишемии и инфаркте миокарда, а также при устойчивой желудочковой тахикардии наблюдается усиление влияния симпатической нервной системы на сердце [9]. Вместе с тем, установлено, что действие многих антиаритмических веществ ослабляется в условиях увеличения симпатических влияний на сердце. В эксперименте и клинике обнаружено, что на фоне инфузии изопроterenола антиаритмическое действие препаратов I класса [10, 11, 12] может ослабляться в значительной степени, а также извращаться. Известно, что анализ ВСР имеет важное значение в прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний. Антиаритмические вещества, как правило, входят в комбинированную терапию ишемии и инфаркта миокарда, а также используются самостоятельно при лечении различных нарушений ритма сердца.

Антиаритмические препараты этмозин и этацизин относятся к I классу по классификации Вауган-Вильямса, являются  $\omega$ -аминоацильными производными фенотиазина. Этмозин проявляет свойства подклассов IA и IB, не влияет на сократимость и проводимость миокарда, не снижает артериальное давление [13, 14], оказывает умеренное коронарорасширяющее, спазмолитическое, м-холинолитическое действие. Этмозин эффективен при экстрасистолиях, пароксизмальной тахикардии и мерцательной аритмии [15]. По кинетическим параметрам связывания с натриевыми каналами этмозин можно отнести к подклассу IC [16]. Однако этмозин блокирует натриевые каналы в инактивированном состоянии подобно препаратам IB подкласса [13, 17]. Этацизин уменьшает максимально воспроизводимую частоту сокращений предсердий и желудочков, эффективен на акониновой модели аритмии [18], а также значительно уменьшает число эктопических сокращений при экспериментальном инфаркте миокарда у собак [19], он способствует уменьшению зоны ишемии, а также увеличивает коронарный кровоток [17, 18]. Электрофизиологические исследования показали, что этацизин блокирует не только быстрый входящий натриевый ток, но и медленный входящий кальциевый ток [17, 19]. В клинике этацизин эф-

фективен при наджелудочковых и желудочковых аритмиях.

## Методы и методы

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния антиаритмических препаратов I класса этмозина и этацизина на спектральные характеристики ВСР у крыс.

Опыты проводили на беспородных крысах-самцах массой 170–200 г. Животных содержали в виварии по 10 особей в клетке, с необращённым 12-часовым режимом, при температуре 22–24 °C и влажности 60%, на стандартной диете.

У животных регистрировали ЭКГ с помощью электродов, закрепленных на грудной клетке специальной манжетой. Для регистрации ЭКГ использовали компьютерный комплекс «Поли-Спектр-Ритм» (Россия). ЭКГ регистрировали в течение 5 мин. Этмозин и этацизин вводили в дозе 2 мг/кг и 1 мг/кг соответственно в объеме 0,2 мл внутривентриально за 30 мин перед регистрацией ЭКГ. В контрольной серии животным вводили физиологический раствор внутривентриально в количестве 0,2 мл. После регистрации ЭКГ проводили спектральный анализ ВСР. В используемой программе реализована основная система спектрального анализа [20]. Рассчитывали следующие показатели [20, 21]:

- RRNN, мс — средняя длительность интервалов RR;
- TP, мс<sup>2</sup> — полная мощность спектра колебаний интервалов RR;
- VLF, мс<sup>2</sup> — мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот;
- LF, мс<sup>2</sup> — мощность спектра интервалов RR в области низких частот;
- HF, мс<sup>2</sup> — мощность спектра интервалов RR в области высоких частот;
- LFnorm, у.е. — мощность спектра интервалов RR в области низких частот в нормализованных единицах;
- HFnorm, у.е. — мощность спектра интервалов RR в области высоких частот в нормализованных единицах; (относительные значения каждой спектральной компоненты по отношению к общей мощности за вычетом VLF компоненты);
- %VLF — процент колебаний очень низкой частоты в общей мощности спектра;
- %LF — процент колебаний низкой частоты в общей мощности спектра;

• %HF — процент колебаний высокой частоты в общей мощности спектра.

Изучали характеристики ВСП у крыс в контрольной серии (при введении физиологического раствора) и на фоне введения препаратов этмозина и этацизина. Результаты обрабатывали статистическим методом однофакторного дисперсионного анализа. Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Ньюмена-Кейлса.

## Результаты и обсуждение

### Влияние этмозина на спектральные показатели ВСП у крыс.

Этмозин не вызывает достоверного изменения ТР (табл. 1).

На фоне этмозина происходит снижение мощности спектра VLF на 22 %, и повышение мощности LF на 64 % (рис. 1).

Наблюдается тенденция к повышению абсолютного значения мощности спектра HF. При анализе структуры спектра показано, что снижается доля VLF и возрастают доли LF и HF на 33 % и 37 % соответственно. Таким образом, при неизменной мощности спектра, характеризующей ВСП, на фоне этмозина уменьшается роль гуморальных факторов и возрастает влияние вегетативных. Соотношение между симпатическими и парасимпатическими влияниями существенно не изменяется. Этмозин не вызывает достоверного изменения ЧСС.

### 2. Влияние этацизина на спектральные показатели ВСП у крыс.

Этацизин вызывает снижение общей мощности спектра на 81 % и, как следствие, уменьшение мощностей всех отделов спектра: VLF, LF и HF на 83 %, 73 % и 87 % соответственно. При анализе структуры спектра наблюдается уменьшение доли колебаний, соответствующих HF на 39 % и увеличение LF на 17 %. Аналогичные изменения наблюдаются при анализе показателей мощностей спектров, выраженных в нормализованных единицах. Показатели, выраженные в нормализованных единицах, показывают изменения мощности спектра в области низких и высоких колебаний, и не учитывают изменения мощности спектра в области очень низких частот и, таким образом, отражают взаимные изменения симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. На фоне этацизина наблюдается увеличение мощности спектра в области низких частот на 8,6 % и сни-

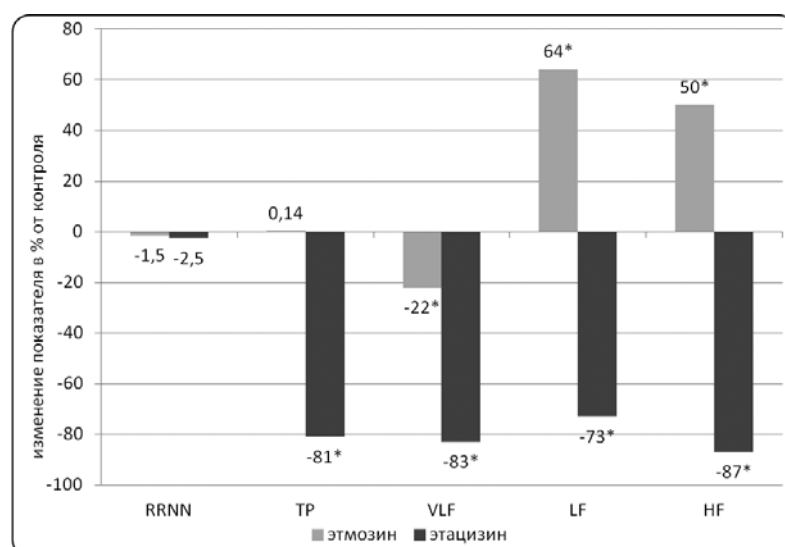
Таблица 1

### Изменение статистических параметров и спектральных характеристик variability сердечного ритма у крыс под влиянием этмозина (2 мг/кг, в/б) и этацизина (1 мг/кг, в/б) (n=10)

Показатели	Контрольная серия	Этмозин	Этацизин
<b>Статистические параметры</b>			
1. RRmin, мс	118,3±1,75	118,5±4,7	117,7±3,84
P*		>0,05	>0,05
2. RRmax, мс	156,8±9,3	162,3±11,7	149,9±12,9
P*		>0,05	>0,05
3. RRNN, мс	133,8±5,8	131,8±4,4	130,4±4,87
P*		>0,05	>0,05
4. CV, %	4,3±1,8	5,3±1,33	3,9±1,05
P*		>0,05	>0,05
<b>Спектральные характеристики</b>			
5. TP, мс <sup>2</sup>	277±15,5	277,4±79,3	53,19±10,9*
P*		>0,05	0,0001
6. VLF, мс <sup>2</sup>	205,5±16,3	160,9±53*	35,1±8,07*
P*		0,02	0,0001
7. LF, мс <sup>2</sup>	59,8±9,25	97,9±35,7*	16,4±4,3*
P*		0,004	0,0001
8. HF, мс <sup>2</sup>	12,5±4,25	18,7±8,6	1,6±0,56*
P*		>0,05	0,0001
9. LF norm, н.у.	82,8±1,8	83,9±4,8	89,9±4,9*
P*		>0,05	0,0001
10. HF norm, н.у.	17,2±1,8	16,1±4,8	9,8±4,37*
P*		>0,05	0,0001
11. LF/HF	4,9±0,7	5,6±1,7	10,6±3,8*
P*		>0,05	0,0001
12. %VLF	68,1±5,1	57,9±7,9*	65,9±5,9
P*		0,003	>0,05
13. %LF	26,4±4,1	35,1±7,3*	30,98±5,7
P*		0,004	>0,05
14. %HF	5,12±1,27	7±2,1*	3,1±0,98*
P*		0,026	0,0001

RRmin, мс — минимальная продолжительность интервала R-R;  
 RRmax, мс — максимальная продолжительность интервала R-R;  
 RRNN, мс — средняя длительность интервалов R-R;  
 CV, % — коэффициент вариации ряда интервалов R-R;  
 TP, мс<sup>2</sup> — полная мощность спектра колебаний ЧСС;  
 VLF, мс<sup>2</sup> — мощность спектра ЧСС в области очень низких частот;  
 LF, мс<sup>2</sup> — мощность спектра ЧСС в области низких частот;  
 LFnorm, у.е. — мощность спектра ЧСС в области низких частот в нормализованных единицах;  
 HF, мс<sup>2</sup> — мощность спектра ЧСС в области высоких частот;  
 HFnorm, у.е. — мощность спектра ЧСС в области высоких частот в нормализованных единицах;  
 LF/HF — соотношение мощностей спектра ЧСС в области низких и высоких частот;  
 %VLF — процент колебаний очень низкой частоты в общей мощности спектра;  
 %LF — процент колебаний низкой частоты в общей мощности спектра;  
 %HF — процент колебаний высокой частоты в общей мощности спектра.  
 \* достоверность отличий серии этмозина и этацизина от контрольных значений

жение мощности в области высоких частот на 43 %. Таким образом, этацизин вызывает выраженное снижение ВСП, повышение симпатических влияний на миокард и уменьшение роли блуждающего



**Рис. 1.** Влияние этмозина (2 мг/кг, в/б) и этацизина (1 мг/кг, в/б) на спектральные показатели ВСП у крыс (n=10).

RRNN — средняя длительность интервалов RR, мс;  
 TP — полная мощность спектра колебаний ЧСС, мс<sup>2</sup>;  
 VLF — мощность спектра ЧСС в области очень низких частот, мс<sup>2</sup>;  
 LF — мощность спектра ЧСС в области низких частот, мс<sup>2</sup>;  
 HF — мощность спектра ЧСС в области высоких частот, мс<sup>2</sup>;  
 \* — P<0,05

нерва в регуляции сердечного ритма. Этацизин не вызывает изменения ЧСС.

Этацизин вызывает значительное снижение ВСП у крыс, тогда как этмозин не изменяет этого показателя. Значительное уменьшение ВСП на фоне этацизина по сравнению с этмозином, по-видимому, связано с наличием у него способности блокировать кальциевые каналы. В литературе имеются данные о выраженном снижении ВСП под влиянием блокаторов кальциевого тока [6]. Следует отметить, что этацизин вызывает уменьшение влияния блуждающего нерва на сердце животных и увеличение симпатической активности. Влияние гуморальных факторов на регуляцию сердечного ритма на фоне этацизина значительно не изменяется. Этмозин вызывает на фоне снижения роли гуморальных факторов увеличение влияния вегетативной нервной системы на хронотропную

функцию сердца. При этом изменения соотношения симпатических и парасимпатических влияний не наблюдается.

## Заключение

Этацизин вызывает снижение ВСП у крыс в отличие от этмозина, на фоне которого этот показатель не изменяется.

На фоне этацизина отмечено увеличение симпатической активности на миокард у экспериментальных животных, роль гуморальных факторов в регуляции сердечного ритма значительно не изменяется.

На фоне этмозина наблюдается уменьшение влияния гуморальной регуляции сердечного ритма. Роль вегетативной нервной системы возрастает, при этом соотношение симпатических и парасимпатических влияний не изменяется.

## Литература

- Hedman A.E., Tahvanainen K.U. et al. Effects of sympathetic modulation and sympato-vagal interaction on heart rate variability in anesthetized dogs. *Act. Physiol. Scand.*, 1995;151:205–214.
- Silva L.E., Silva C.A., Salgado H.C., Fazan R. Jr. The role of sympathetic and vagal cardiac control on complexity of heart rate dynamics. *Am.J.Physiol.Heart.Circ.Physiol.* 2017;312 (3): 469–477.
- Joukar S., Dehesh M.M. The safety assessment of saffron (*Crocus sativus* L.) on sympathovagal balance and heart rate variability; a comparison with amiodarone. *Auton.Autacoid. Pharmacol.* 2015;35 (4): 46–50.
- Vaile J.C., Fletcher J., Al-Ani et al. Use of opposing reflex stimuli and heart rate variability to examine the effects of lipophilic and hydrophilic b-blockers on human cardiac vagal control. *Clin. Sci.*, 1999;97:585–593.
- Ciesielczyk K., Furgala A., Dobrek L., Juszcak K., Thor P. Altered sympathovagal balance and pain hypersensitivity in TNBS-induced colitis. *Arch.Med.Sci.* 2017;13 (1): 246–255.

6. Goloshchapov, O. A., Martynenko T. V., Rud S. S., etc. Multidirectional action of the calcium antagonist nifedipine and the beta-blocker propranolol on heart rate variability in patients with arterial hypertension and its use in clinical practice. *Vestnik of Arrhythmology*. 2000;19:42–45. Russian (Голощяпов О.А., Мартыненко Т.В., Рудь С.С. и др. Разнонаправленное действие антагониста кальция нифедипина и бета-блокатора пропранолола на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертензией и использование его в клинической практике. *Вестник аритмологии*. 2000;19:42–45).
7. Ivanov G. G., Leszczynski, S. P., Bulanov N. The method of dispersion mapping of ECG in the evaluation of the electrical activity of the Atria and ventricles. *Sechenovskiy Vestnik*. 2012; 4 (10): 21–27. Russian (Иванов Г.Г., Лещинский С.П., Буланова Н.А. Метод дисперсионного картирования ЭКГ в оценке электрической активности предсердий и желудочков. *Сеченовский Вестник*. 2012; 4 (10): 21–27).
8. Fleishman A. N., Filimonov S. N., Klimina N. In. A new method of selection of drugs for the treatment of arterial hypertension on the basis of spectral analysis of heart rate variability. *Therapeutic archive*. 2001;12:33–39. Russian (Флейшман А.Н., Филимонов С.Н., Климина Н.В. Новый способ подбора препаратов для лечения артериальной гипертензии на основе спектрального анализа вариабельности ритма сердца. *Тер. архив*. 2001;12:33–39).
9. Meredith J.T., Broughton A., Jennings G.L., Esler M.D. Evidence of selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N.Engl.J.Med*. 1991;325:618–624.
10. Sager P.T., Follmer C., Uppal P., Pruitt C., Godfrey R. The effects of b-adrenergic stimulation on the frequency-dependent electrophysiologic action of amiodarone and sotalolol in humans. *Circulation*. 1994;09:1811–1819.
11. Stramba-Badiale M., Lazzarotti M., Facchini M., Schwartz P.L. «Malignant arrhythmias and acute myocardial ischemia: Interaction between flecainide and autonomic nervous system. *Am.Heart.J*. 1994;128:973–82.
12. Sunguineti M.C., Jurkiewicz N.K., Scoff A., Siegl P.K. Isoproterenol antagonizes prolongation of refractory period by class III antiarrhythmic agent E-4031 in quinea pig myocytes. Mechanism of action. *Circ. Res*. 1991;68:77–84.
13. Jurevicius, I.A., Rosenstrauch L.V., Undrovinas A.I. Chikharev V.I., Yushmanova A. V. Action of a new antiarrhythmic drug of etmozin on the force of contraction, transmembrane action potential and fast sodium current incoming atrial muscle of the frog. *Cardiology*. 1978;9:118–125. Russian (Юрвичюс И.А., Розенштраух Л.В., Ундровинас А.И., Чихарев В.И., Юшманова А.В. Действие нового антиаритмического препарата этмозина на силу сокращения, трансмембранный потенциал действия и быстрый входящий натриевый ток предсердной мышцы лягушки. *Кардиология*. 1978;9:118–125).
14. Lown B. A symposium on Ethmozine (Morizidine HCl): A new antiarrhythmic agent. *An.J.Cardiol*. 1987;60:1–89.
15. Bunin Yu. A. Role of antiarrhythmic drugs of class IC in mono—and combination drug therapy of supraventricular arrhythmias. *Consilium Medicum*. 2012;(14): 81–87. Russian (Бунин Ю.А. Роль антиаритмических препаратов IC класса в моно- и комбинированной фармакотерапии наджелудочковых нарушений ритма сердца. *Consilium Medicum*. 2012;(14): 81–87).
16. Chen Y., Zhu JR., Li ZS. et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of ethmozine. *Clin Cardiol*. 1987;15:34–36.
17. Rosenstrauch L.V., Shuguev H.H. Results of Electrophysiological analysis of the effect on the myocardium of etmozin and etazizina—first antiarrhythmic drugs phenothiazine series. In the book. *Pharmacology of cardiotropic funds*, Moscow;1984: 25–26. Russian (Розенштраух Л.В., Шугушев Х.Х. Электрофизиологический анализ действия на миокард этмозина и этацизина—первых антиаритмических препаратов фенотиазинового ряда. В кн. *Фармакология кардиотропных средств*, Москва;1984:25–26).
18. Kaverina N. V. Senova Z. P., Lyskov V. V. Etazizin—pharmacological properties and prospects of clinical application. *Cardiology*. 1984;24 (5): 52–57. Russian (Каверина Н.В., Сенова З.П., Лысковцев В.В. Этацизин—фармакологические свойства и перспективы клинического применения. *Кардиология*. 1984;24 (5): 52–57).
19. Wang L., Sun L., Wang K., Jin Y., Liu Q., Xia Z. et al. Stimulation of Epicardial Sympathetic Nerves at Different Sites Induces Cardiac Electrical Instability to Various Degrees. *Sci Rep*. 2018;17:994.
20. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Working group of the European society of Cardiology and North American society of pacing and electrophysiology. *Vestnik of Arrhythmology*. 1999;11:53–78. Russian (Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. *Вестник Аритмологии*. 1999;11:53–78).
21. Inagaki H., Kuwahara W., Tsubone H. Effects of Psychological stress on Autonomic Control of Heart in Rats. *Exp.Anim*. 2004;53 (4): 373–378.



# Новая классификация АГ согласно клиническим рекомендациям 2017 ACC/AHA: мнения российских экспертов

## Резюме

*В материале\* представлены комментарии 7 ведущих экспертов из различных российских регионов по новому пересмотру классификации артериальной гипертонии (АГ) в рамках клинических рекомендаций, опубликованные в Journal of the American College of Cardiology и в журнале Hypertension (AHA journal). Внесено изменение в классификацию АГ, касающиеся уровней систолического артериального давления 130–139 мм рт. ст. и/или диастолического (ДАД) 80–89 мм рт. ст., которые теперь классифицируются как АГ 1 степени. В обновленном руководстве также указаны новые целевые значения артериального давления для пациентов, получающих лечение АГ. Мнения российских экспертов расходятся. Некоторые считают, что эти рекомендации не приемлемы для России и необходимо дождаться решения Европейского общества кардиологов. Наряду с этим новый пересмотр классификации рассматривается как положительный феномен для выявления и профилактики осложнений АГ.*

## Ключевые слова

*Артериальная гипертония, новая классификация, клинические рекомендации*

## New classification of arterial hypertension according to the ACC/AHA clinical guidelines-2017: opinions of Russian experts

### Summary

*This article includes 7 opinions of the leading experts of different regions of Russia related to new revision of arterial hypertension (AH) classification as part of clinical guidelines that have been published in the Journal of the American College of Cardiology and in the AHA Journal of Hypertension. These changes are related to the levels of systolic blood pressure (BP) 130–139 mm Hg and/or diastolic BP 80–89 mm Hg that are classified now as the Grade 1 AH. Updated guideline also contains new target values for patients undergoing AH treatment. Opinions of Russian experts differ. Some of them think that these guidelines are inappropriate for Russia, and that it is necessary to wait for the guidelines of the European Society of Cardiology. At the same time, this change of classification can be considered as a positive phenomenon for AH detection and prevention.*

### Key words

*Arterial hypertension, new classification, clinical guidelines*

## Список сокращений

ААС — Американская ассоциация сердца  
АГ — артериальная гипертензия

ДАД — диастолическое артериальное давление  
ИБС — ишемическая болезнь сердца

САД — систолическое артериальное давление

Одним из главных событий Конгресса Американской ассоциации сердца (ААС), состоявшейся в Анахайме (США) 11–15 ноября 2017 года, было представление нового пересмотра классификации артериальной гипертензии (АГ). В частности, в новом документе внесено изменение в классификацию АГ, касающиеся уровней систолического артериального давления (САД) 130–139 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) 80–89 мм рт. ст., которые теперь классифицируются как АГ 1 степени. В обновленном руководстве также указаны новые целевые значения АД для пациентов, получающих лечение АГ: 130/80 мм рт. ст.

Клинические рекомендации 2017 ACC/АНА Hypertension Guidelines	САД и ДАД, мм рт. ст.
Нормальное АД	<120 и < 80
Повышенное АД	120–129 и < 80
АГ 1 степени	130–139 или 80–89
АГ 2 степени	≥140 или ≥90

\* Клинические рекомендации опубликованы в Journal of the American College of Cardiology и в журнале Hypertension (АНА journal).

\* АГ 2 степени с более высокими цифрами АД должна относиться к более высокой категории.

Представленная классификация стала предметом широкой дискуссии. Российские эксперты также высказали свое мнение. Ниже приводятся комментарии академика РАН Оганова Р.Г. (Москва), профессоров Арабидзе Г.Г. (Москва), Кошельской О.А. (Томск), Барышниковой Г.А. (Москва), Канорского С.Г. (Краснодар), Жук В.С. (Санкт-Петербург) и Бунин Ю.А. (Москва).

### Академик РАН Оганов Рафаэль Гегамович (Москва)

Появление новой классификации АГ, представленной ААС, следует рассматривать как положительный феномен.

Она еще раз привлечет внимание к проблеме АГ и послужит обоснованием для новых исследований. Однако не следует торопиться внедрять эти рекомендации в повседневную деятельность врачей. Согласно существующим рекомендациям АГ широко распространена во всех странах, ее выявляемость и эффективность лечения низкие, побочные эффекты при лечении довольно частые.

Необходимо дождаться анализа и реакции европейских кардиологов, ВОЗ и др. международных организаций в отношении американских рекомендаций, а главное получить убедительные доказательства об эффективности и безопасности анти-

гипертензивной терапии согласно критериям новых рекомендаций, особенно у пожилых и больных с сочетанными заболеваниями.

### Профессор Арабидзе Григорий Гурамович (Москва)

Согласно новым критериям артериальной гипертензии ААС, предгипертония включена в систему артериальной гипертензии, предполагающая наблюдение кардиолога на более раннем этапе. Хотя, надо признать, что данный факт привел к увеличению почти на 15% количества пациентов с артериальной гипертензией в США. Так, согласно рекомендациям ААС и JNC7 2017, общая распространенность гипертензии среди взрослых в США составляет 45,6% (95% доверительный интервал [ДИ] 43,6%, 47,6%) и 31,9% (95% ДИ 30,1%, 33,7%) соответственно. При этом, по проведенному уже анализу (Paul Muntner, Robert M. Carey, Samuel Gidding, Daniel W. Jones, Sandra J. Taler, Jackson T. Wright Jr. and Paul K. Whelton. Potential U.S. Population Impact of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association High Blood Pressure Guideline) количество пациентов, которым будет рекомендована изначально медикаментозная терапия увеличивается незначительно, составляя 36,2% (95% ДИ 34,2%, 38,2%) и 34,3% (32,5%, 36,2%) взрослых американцев соответственно, т.е. на 1,9%. То же самое, думаю будет наблюдаться в нашей стране, так как на ранних стадиях преимущественный акцент делается на коррекции факторов риска и изменение образа жизни, т.е. вторичную профилактику. В России, пациенты, взятые под наблюдение на ранних этапах будут более привержены медикаментозной терапии только после неудачи профилактических и немедикаментозных методов на протяжении достаточно длительного времени. При этом, более агрессивное по целевым уровням лечение также уменьшит, надеюсь, количество осложнений и госпитализаций. Это доказано, например, результатами наблюдений в Шведском регистре [1].

### Профессор Кошельская Ольга Анатольевна (Томск)

Снижение уровня АД, при котором диагностируется АГ 1-й ст. (САД до 130–139 или ДАД — 80–89 мм рт. ст.) с устранением понятия «предгипертония» влечет за собой значительное и вряд ли оправданное увеличение в популяции распространенности пациентов с АГ — по самым скромным подсчетам

не менее чем на 1/3, а обозначение уровня АД 120–129 и менее 80 мм рт. ст. как «повышенное АД» (вместо прежнего термина «предгипертония») вызывает большое недоумение, поскольку вносит терминологическую путаницу и не является в должной мере обоснованным. Применение рекомендуемого подхода к оценке уровня АД будет сопровождаться увеличением распространенности АГ в 2–3 раза среди лиц моложе 45 лет, а в возрастной группе старше 55 лет АГ должна будет выявляться не менее чем у 75% мужчин.

Поскольку авторы рекомендаций свидетельствуют, что медикаментозная терапия до достижения АД менее 130/80 мм.рт. ст. по-прежнему целесообразна только у лиц с наличием повышенного и высокого кардиоваскулярного риска, предлагаемое понижение значений АД, при котором диагностируется его «повышенный уровень» и АГ 1-й степени, по крайней мере в первичной профилактике, может, с одной стороны, служить мотивацией для пациента к ведению здорового образа жизни, с другой — для ряда пациентов не исключает негативного влияния на их психологический статус. В этой связи крайне важной представляется по настоящему корректная оценка степени сердечно-сосудистого риска, которая, как известно, проводится в США с использованием калькулятора, не применимого в РФ.

Недоумение вызывает также провозглашаемые абсолютно единые, универсальные требования по достижению целевого АД — менее 130/80 мм. рт. ст., в том числе у пожилых, и без каких-либо различий у лиц с наличием или отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидных состояний. Хотя эксперты, готовившие рекомендации, свидетельствуют, что последние обоснованы наличием большой доказательной базы, включая результаты исследования SPRINT [2], именно последнее обстоятельство является весьма сомнительным, поскольку, как известно, в нем применялся исключительно внеофисный метод контроля АД, что ведет к существенному «занижению» показаний АД, в сравнении с его офисными измерениями. Кроме того, провозглашаемые принципы единых критериев к достижению целевого АД противоречат результатам ряда современных мета-анализов, включая и самый последний, где установлены различия в ассоциации достигающегося уровня АД на фоне антигипертензивной терапии со снижением риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности при первичной и вторичной профилактике в за-

висимости от исходных значений АД [3]. Имеются также данные о том, что пациенты с сахарным диабетом не получают никакой выгоды для выживаемости и сердечно-сосудистого прогноза, если антигипертензивная терапия преследует цель снижения систолического АД ниже 130 мм.рт. ст. (в сравнении с его уровнем ниже 140 мм. рт. ст.) или если медикаментозное лечение назначается при исходном уровне АД ниже 140 мм. рт. ст. (в сравнении с его уровнем более 140 мм. рт. ст.), при этом установлен даже значимый рост риска смертности за счет коронарных осложнений [3].

Интенсификация медикаментозной терапии, предполагаемая с учетом рекомендуемых критериев оценки уровня АД и снижения его целевых значений, будет иметь место все же у многих пациентов (приблизительно, у 1/3), что может вести к неоправданным финансовым затратам и потенциальному росту побочных явлений более агрессивной антигипертензивной терапии.

С учетом изложенного, считаю использование предлагаемых критериев оценки АД в РФ необоснованным и нецелесообразным.

Удовлетворение в рекомендациях вызывает акцент на повышении точности измерения АД, необходимости контроля внеофисного АД и важности немедикаментозных методов лечения.

### **Профессор Барышникова Галина Анатольевна (Москва)**

Новый пересмотр классификации не является неожиданностью, это отголосок результатов исследования SPRINT [2]. У этого подхода, наверняка, найдутся как сторонники, так и противники. Ведь мы это уже проходили, когда в 2007 году в группах высокого и очень высокого риска рекомендовали снижение АД <130/80 мм.рт. ст., а потом от этого отказались. И европейское общество кардиологов в 2013 году подчеркнула, что только немедикаментозное лечение может применяться при высоком нормальном давлении. Мы в России по старым-то критериям достигаем целевого уровня у 22–24% гипертоников, при ужесточении критериев — достижение целевого уровня окажется вообще непосильной задачей у большинства больных. Их сегодня бывает трудно убедить в необходимости лечения, когда АД выше 160 мм. рт. ст., что уж говорить про 130 мм. рт. ст. Поэтому на этапе регипертензии — только немедикаментозные методы лечения.

На мой взгляд, можно приветствовать более широкое использование фиксированных комбинаций (включая больных низкого и среднего сердечно-сосудистого риска) для обеспечения более высокой приверженности терапии, обязательно традиционное поэтапное снижение, с учетом индивидуальной переносимости, особенно у пожилых больных.

Другое дело, что в свете результатов SPRINT— не надо бояться снижения АД ниже 125–130 мм рт. ст., не торопиться уменьшать дозы и количество применяемых в составе фиксированных комбинаций компонентов при условии хорошей переносимости этого уровня АД больным.

Я — сторонник взвешенного подхода, интересно было бы узнать мнение экспертов Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии.

### **Профессор Канорский Сергей Григорьевич (Краснодар)**

Достаточно давно известно, что по данным популяционных наблюдений риск сердечно-сосудистых осложнений линейно возрастает при повышении АД от уровня 115/75 мм рт. ст. (Lewington S. et al., 2002). Эти данные противоречили результатам многочисленных рандомизированных исследований антигипертензивной терапии, в которых при снижении систолического артериального давления менее 130 мм рт. ст. развивался J-образный феномен — риск сердечно-сосудистых осложнений вновь возрастал. Однако в исследовании SPRINT [2] все же удалось избежать развития J-образного феномена. Согласно мнению некоторых экспертов, это произошло из-за использования в SPRINT инновационного способа измерения артериального давления (автоматизированный осциллометрический монитор), занижавшего показатели по сравнению с традиционным офисным измерением. Новая американская классификация АГ (2017 года) устраняет противоречие между популяционными наблюдениями и задачами современной антигипертензивной терапии. Однако, для клинициста важен учет индивидуальной переносимости пациентами более низких уровней артериального давления.

### **Профессор Жук Вадим Сергеевич (Санкт-Петербург)**

То, с чем мы столкнулись является закономерным развитием рекомендаций, которые всколыхнули мир в 2014 году. Речь идет об Американском до-

кументе JNC8. Тогда исчезла 3 степень и уровень выше 160/90 стал последним в классификации АГ.

Новый посыл от 11–15 ноября из Анахайма (Калифорния) заставляет эмоциональную оценку «качаться как клён на ветру» — от попытки рационального принятия, до ощущения полной нереальности. Неизвестно какую цель ставят Американские эксперты, признавая треть пока здоровых людей больными артериальной гипертензией! Не хочется думать, что причина лежит в плоскости проводимых там реформ системы здравоохранения, финансировании или вливаниях в фармацию. Будем верить, что цели благие, однако на чем они основываются пока не совсем понятно. Если такое решение основывается на данных, полученных в ходе исследования SPRINT [2] и ему подобных, то стоит вспомнить, что результаты измерения давления были получены при внеофисном измерении, что отличается от обычной клинической практики. Кроме того, разве даже более 9000 пациентов могут отразить состояние популяционных показателей во всем их разнообразии?

При консультировании пациента легко ли будет ему сказать, что АД 130/80 мм рт. ст. надо считать болезнью и более того лечить? Но если более спокойно посмотреть на документ, то ситуация в некоторых моментах перестанет казаться столь радикальной. Так, например, целевое и пороговое АД разделены. Что это дает? Несмотря на то, что в качестве целевого АД для всех определено значение АД < 130/80 мм рт. ст., для лиц без риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и у пациентов после лакунарного инсульта, и для его вторичной профилактики остались старые пороговые значения (140/90 мм рт. ст.).

На сегодняшний день рекомендованная в документе шкала оценки риска не валидирована на европейской, в том числе отечественной, популяции.

Другим аспектом, требующим осмысления, является определение пороговых и целевых уровней АД у пациентов старшего возраста (>75 лет или 80 или 85 лет), да и к молодым и здоровым людям, у которых от разных состояний давление в определенные периоды времени может быть 130/80 мм рт. ст. или немного выше.

### **Профессор Бунин Юрий Андреевич (Москва)**

В связи с этим применение антигипертензивных препаратов для снижения АД рекомендуется уже при уровне САД 130 мм рт. ст. и выше или ДАД

80 мм рт. ст. и выше в случаях наличия у больного сердечно-сосудистых заболеваний (вторичная профилактика) или 10-летнего риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (смертность от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, фатальный и нефатальный инсульт) по шкале ASCVD. При отсутствии вышеперечисленных показателей медикаментозное лечение начинается при уровне САД 140 мм рт. ст. и выше или ДАД 90 мм рт. ст. и выше. Таким образом, становится понятным, что категория лиц, требующих медикаментозной терапии АГ, существенно увеличивается.

К антигипертензивным препаратам первой линии отнесены только тиазидовые диуретики, ди-

гидропиридиновые и недигидроперидиновые антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и сартаны. Остальные антигипертензивные препараты, включая бета-адреноблокаторы, предложено отнести к препаратам второй линии. У больных с АГ 1-й степени рекомендуется начинать медикаментозное лечение с одного препарата первой линии, а при 2-й степени АГ — с двух препаратов первой линии.

В заключении рекомендаций дан подробный алгоритм по использованию антигипертензивных препаратов при различных коморбидных состояниях (ИБС, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, деменция, сахарный диабет, инсульт и др.).

### Список литературы

1. Adamsson Eryd S., Gudbjörnsdottir S., Manhem K., Rosengren A., et al. Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease: national population based cohort study. *BMJ* 2016;354: 4070.
2. Berlowitz DR, Foy CG, Kazis LE, Bolin LP, Conroy MB, Fitzpatrick P, Gure TR, Kimmel PL, Kirchner K, Morisky DE, Newman J, Olney C, Oparil S, Pajewski NM, Powell J, Ramsey T, Simmons DL, Snyder J, Supiano MA, Weiner DE, Whittle J; SPRINT Research Group. Effect of Intensive Blood-Pressure Treatment on Patient-Reported Outcomes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 24;377 (8): 733–744.
3. Brunstroem M., Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels. *JAMA intern Med.* published online November 13, 2017. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.6015

## Итоги III Межрегиональной научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов (Саранск)

28–29 ноября 2017 года в Саранске состоялась III межрегиональная научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов, которая была организована при содействии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Представительства Президента Российской Федерации в Приволжском федеральном округе, Министерства здравоохранения Республики Мордовия, Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, Национального исследовательского Мордовского государственного университета, Мордовского республиканского общества врачей-терапевтов и Фонда Кардиопрогресс. Конференция была приурочена к 50-летию Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета.

На церемонии открытия конференции выступили академик РАН профессор Р.Г. Оганов, проректор по научной работе Национального исследовательского Мордовского государственного университета профессор П.В. Сенин, директор Медицинского института, член-корреспондент РАН, профессор Л.А. Балыкова.

Начальник отдела лечебно-профилактической помощи Министерства здравоохранения Республики Мордовия Н.П. Кулькова в приветствии участникам конференции рассказала о первоочередных задачах, стоящих перед врачебным сообществом республики и высшим медицинским образованием, а также об эффективности проводимых в республике мероприятий по снижению смертности от сердечно-сосудистых и других социально значимых заболеваний.

В рамках конференции состоялся обстоятельный разговор о медицинском сопровождении спортсменов, необходимости повышения эффективности первичной профилактики неинфекционных заболеваний. В лекциях, мультidisциплинарных симпозиумах и клинических разборах, ориентированных на нужды здравоохранения и подготовленных на основе интеграции медицинской науки и практики, были освещены вопросы совершенствования диагностики и лечения пациентов кардиологического и терапевтического профиля с акцентом на коморбидную патологию и профилактику факторов риска развития заболеваний.

В конференции приняли участие свыше 500 врачей Республики Мордовия и других регионов России (Москвы, С.-Петербурга, Н. Новгорода, Ульяновска, Казани, Пензы, Рязани), а также из Казахстана (Актобе).

Двухдневная научная программа включила более 30 докладов и лекций ведущих экспертов Российской Федерации. Тематика конференции, помимо освещения проблем кардиологической патологии, включала вопросы спортивной медицины, гастроэнтерологии и гепатологии, нефрологии, пульмонологии, профилактики хронических неинфекционных заболеваний, коморбидности соматической патологии и кардиореабилитации. Большой интерес вызвали клинические лекции ведущих профессоров по актуальным вопросам кардиологии — академика Р.Г. Оганова, члена-корреспондента РАН Л.А. Балыковой, профессоров Г.А. Барышниковой, Е.В. Колпакова, А.М. Шутова, Д.И. Садыковой, С.В. Дударенко, А.Н. Максудовой, О.Н. Сисиной и др.

В рамках конференции проводился симпозиум молодых ученых с международным участием. Представленные научные доклады были посвящены проблемам кардиологии, гастроэнтерологии, эндокринологии, иммунопатологии опухолевых заболеваний. Жюри оценило высокий уровень представленных научных докладов. Победители были награждены дипломами. Впервые в рамках конференции состоялся симпозиум «Сестринское дело в клинике внутренних болезней», собравший интересных докладчиков не только из Саранска, но и из С.-Петербурга, Н.Новгорода, Астрахани, Пензы.

К конференции опубликован сборник научных трудов, являющийся приложением журнала «Кардиваскулярная терапия и профилактика». Сборник тезисов доступен на официальном сайте Фонда Кардиопрогресс [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru).

Работа конференции была освещена в региональных СМИ, опубликованы репортажи и информация в профильных медицинских изданиях, а также портале Минздрава.

## Отчет о проведенном образовательном мероприятии «III Межрегиональная научно-практическая конференция терапевтов и кардиологов»

1. Форма учета присутствия обучающихся: *ручная запись на стойке. При выходе обучающийся предоставлял этот бейдж и документ, удостоверяющий его личность на стойку регистрации, и фиксировалось время его выхода.*

2. Количество обучившихся и процент от запланированной первоначальной их численности — 500 слушателей (100%)

3. Анализ результатов проведенного анкетирования обучающихся на предмет:

**а. полного выполнения** заявленной **Программы ОМ:**

i. по структурным элементам и тематике, *полное выполнение 100%*

ii. по продолжительности ОМ, *полное выполнение 100%*

iii. по составу преподавателей; *полное выполнение 100%*

**б. удовлетворенности содержанием** отдельных структурных элементов и тематики Программы ОМ. Слушатели удовлетворены содержанием как программы в целом, так и отдельных элементов программы. 93% слушателей оценили содержание УМ, из них 20% на «хорошо» и 73% на «отлично».

30.11.2017 г.

## Юбилей президента Фонда Кардиопрогресс академика Р.Г. Оганова

9 декабря 2017 года исполнилось 80 лет известному российскому кардиологу, ученому, клиницисту, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, заслуженному деятелю науки РФ, лауреату Государственной премии РСФСР, лауреату премии Правительства РФ, почетному президенту Российского кардиологического общества, главному редактору нашего журнала Оганову Рафаэлю Гегамовичу.

Р.Г. Оганов родился в рабочей семье в г. Москве. Он прошел большой жизненный и творческий путь от клинического ординатора до академика РАМН, ученого, врача и педагога, широко известного в России и за рубежом.

В 1966 г, окончив с отличием лечебный факультет 2 Московского медицинского института, обучался в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии, возглавляемой академиком П.Е. Лукомским. Впоследствии, будучи ассистентом кафедры, приобрел хороший клинический и педагогический опыт. Во время работы на кафедре научные интересы Рафаэля Гегамовича были посвящены изучению симпатоадреналовой системы и нарушений углеводного обмена при инфаркте миокарда и других формах ишемической болезни сердца. Полученные результаты послужили основой его кандидатской и докторской диссертаций.

С 1976 г. работал во ВКНЦ АМН СССР, сначала в должности ученого секретаря, а с 1982 г. — директора Института профилактической кардиологии. С 1988 и по 2011 год он принял участие в создании и возглавил Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Благодаря усилиям Рафаэля Гегамовича в Советском Союзе был создан научно-исследовательский центр, основной задачей которого стали изучение и анализ эпидемиологической ситуации в стране, и на этой основе, разработка и внедрение профилактических программ для снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых

и других хронических неинфекционных заболеваний.

В 1997 г. был избран членом-корреспондентом, а в 2000 г. действительным членом РАМН, в настоящее время медицинское отделение представлено в РАН, член президиума ВАКа Минобрнауки России с 2012 по 2017 гг.

Круг научных интересов академика Р.Г. Оганова очень широк и разнообразен. Выполненные под его руководством научные исследования, позволили в СССР и потом в РФ получить данные о распространенности основных сердечно-сосудистых заболеваний, и их факторов риска. Впервые были разработаны программы, позволяющие прогнозировать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 5–10 лет вперед и, на основе динамики факторов риска, оценивать эффективность профилактических вмешательств. Успешно проводились исследования, в которых изучалась распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди детей, школьников и студентов, что позволило разработать и в процессе длительного наблюдения апробировать профилактические программы по формированию здорового образа жизни в детском и подростковом возрасте.

Основываясь на эпидемиологических исследованиях, выполненных под руководством академика Р.Г. Оганова в России были созданы и претворены в жизнь крупные кооперативные программы не только по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, но и по интегрированной профилактике неинфекционных заболеваний, основанной на общности факторов риска, такие как MONICA (координатор 1983–2001), межправительственная Россия-США кооперативная программа по «Эпидемиологии и профилактике сердечно-сосудистых и легочных заболеваний» (координатор, 1988–1998), программа СИНДИ (координатор, 1991–2006), получившие широкую известность в нашей стране и признание за рубежом. Результаты этих

исследований и в настоящее время активно используются при проведении научных исследований, а также в практическом здравоохранении при организации профилактических программ на национальном и региональном уровне.

Обладая высоким научным профессионализмом, мастерством, глубоким чувством долга и ответственности Рафаэль Гегамович Оганов по праву пользуется влиянием и уважением в научном и медицинском мире, достойно представляет отечественную медицинскую науку на международном уровне. Признанием международного авторитета Р.Г. Оганова его крупномасштабных, эпидемиологических работ Центра служит включение его в состав Координационного комитета по созданию новой Европейской модели оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, SCORE, которая в настоящее время получила дальнейшее развитие и широко используется в России и странах Европы. Академик Р.Г. Оганов член Европейского общества кардиологов, с 1991 г., член Американского колледжа кардиологов с 2010 г.

Академиком Р.Г. Огановым создана и плодотворно функционирует научная школа эпидемиологии неинфекционных заболеваний и профилактической медицины, в том числе и организационная структура в практическом здравоохранении. Он — автор и соавтор более 680 научных работ, опубликованных в центральных медицинских журналах в России и за рубежом, автор и соавтор 8 патентов, 16 книг и монографий, наиболее значимыми из которых являются «Preventive Cardiology» 1985, «Кардиология» 2004, «Болезни сердца» 2006. «Кардиология: национальное руководство» 2007, «Руководство по медицинской профилактике» 2007, «Профилактическая Кардиология (Руководство для врачей)» 2007, «Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома» 2007, «Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей» 2010, «Постпрандиальная гипергликемия — мишень для профилактики сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета: (пособие для врачей)» 2010, «Школа здоровья. Ишемическая болезнь сердца: руководство для врачей» 2011, «Школа здоровья. Ишемическая болезнь сердца: материалы для пациентов» 2011, «Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины (Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей)» 2011.

Под его руководством подготовлены и защищены 16 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Академик Р.Г. Оганов имеет самые высокие индексы научного цитирования в отечественных и международных базах: РИНЦ, WoS, Scopus.

Высокое чувство долга и ответственность, честность, требовательность, богатая научная эрудиция в сочетании с большим клиническим опытом — это качества, характерные для Рафаэля Гегамовича Оганова, и, благодаря которым, он заслуженно пользуется уважением своих учеников, сотрудников, медицинской общественности России и международным признанием.

Опыт ученого, клинициста, руководителя и хорошие организаторские способности академика РАМН Р.Г. Оганова были востребованы не только в рамках ГНИЦПМ. Благодаря его энергии, высокой научной эрудиции и человеческим качествам были достигнуты большие успехи в творческом объединении кардиологов России. Не случайно он три срока (12 лет) занимал пост президента Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Он — главный редактор журналов «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» (International Heart and Vascular Disease Journal), заместитель главного редактора журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», член редколлегии журналов «Профилактическая Медицина», «Кардиология».

Р.Г. Оганов награжден Орденом «Знак почета», медалями ВДНХ.

Обладая высокой внутренней культурой, личным обаянием, доброжелательностью, активной жизненной позицией, чувством справедливости и ответственности за судьбы людей он успешно продолжает лучшие традиции отечественной медицины. Свой юбилей он встречает полным сил, творческих замыслов и планов. Сейчас Р.Г. Оганов является главным научным сотрудником и руководителем отдела профилактики коморбидных состояний Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, председателем международной группы экспертов по неинфекционным заболеваниям Партнерства Северное Измерение в области Здравоохранения и Социального Благополучия.

Фонд Кардиопрогресс и редколлегия Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний поздравляют глубокоуважаемого Рафаэля Гегамовича Оганова с юбилеем, от всей души желают ему долгих лет здоровой и творческой жизни.



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

## Требования при подаче статей для публикации

(версия 2017 года)

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

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

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

Журнал придерживается политики открытого доступа: все материалы бесплатны для читателей и организаций. Пользователи могут читать, выгружать, копировать, передавать, распечатывать, изучать, ссылаться на полнотекстовые версии

статей в журнале без запроса на разрешение от издательства или автора. Данная политика находится в соответствии с принципами Будапештской Инициативы по Открытому Доступу (Budapest Open Access Initiative; BOAI).

### **1. Правила подачи/издательская политика**

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

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

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

1.4. Автор (ы), направляя рукопись в Редакцию, соглашается (ются) с тем, что Редакции переходят 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 том числе 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 данной 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 данных Автором (ами) гарантий.

1.8. За Автором (ами) сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов со 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 публикуется.

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 имеет право направить 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 могут быть направлены 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. Научное редактирование, сокращение и исправление рукописи, изменение дизайна графиков, рисунков и таблиц направлено на 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 биомедицинских журналах: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций». Необходимую информацию можно найти на сайте «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний» [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru), в разделе Для авторов.

1.15. Следование стандартам, изложенным в этом документе, приведет к более быстрому рассмотрению, редактированию и публикации рукописей, принятых к публикации. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

## **2. Общие рекомендации для представления оригинальных научных работ**

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

2.2. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman размером 12 пунктов с двой-

ным 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 стандартных страниц; обзоров и лекций — 25 страниц.

2.3. Рукопись должна быть организована следующим образом:

- 1) титульный лист;
- 2) структурированное резюме и ключевые слова;
- 3) 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:

- 1) Введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования);
- 2) Материал и методы;
- 3) Результаты исследования;
- 4) 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, основанные на описании результатов неконтролируемых исследований, 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. Кроме того, 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 сопро-

водительном 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 том числе 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 имена авторов полностью (фамилия, имя, отчество; ученые степени и звания, должности по основному месту работы и совместительству, в том числе 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 статьи.

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 и использовать только общепринятые в научной

литературе слова. Строго не рекомендуется применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

#### **7.4. Текст**

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

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

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

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

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

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

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

#### **7.5. Статистика**

7.5.1. Все публикуемые материалы могут быть рассмотрены на соответствие и точность статистических методов и статистическую интерпретацию результатов. В разделе Методы должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез. При использовании бо-

лее 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 список 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 данных 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 литературы часто не имеют тома или сквозной нумерации страниц в течение года. В этом случае в скобках следует указывать номер выпуска.*

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

### **Главы в книге**

Swanton RH, Banerjee S. Cardiac Failure. In: Swanton RH, Banerjee S, eds. Swanton's Cardiology:

A concise guide to clinical practice Sixth Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. pp. 255–309.

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

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

*В ссылке на главу в книге сначала следует указывать авторов соответствующей главы, затем название главы. Далее следует указать «В кн.:» или «In:», потом редакторов (титовых авторов) книги, ее название, номер издания, издательство, город выпуска, год и страницы, относящиеся к соответствующей главе.*

*Обратите внимание на пунктуацию. Нет никаких кавычек.*

*В российских источниках города издания Москва и Санкт-Петербург могут обозначаться коротко буквами М и СПб, соответственно.*

### **Книга**

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

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

### **Веб-сайты**

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

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

## **7.8. Графики, схемы, рисунки**

7.8.1. Графики, схемы и рисунки принимаются в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS

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

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

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

7.8.4. Все используемые сокращения должны быть определены или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды. Все используемые символы (стрелки, окружности и т. п.) должны быть объяснены.

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

## 8. Порядок рецензирования рукописей

8.1. Рецензирование статей осуществляется членами редакционного совета и редакционной коллегии, а так же приглашенными рецензентами — ведущими специалистами в соответствующей отрасли медицины России и других стран. Решение о выборе того или иного рецензента для проведения экспертизы статьи принимает главный редактор, заместитель главного редактора, научный редактор, заведующий редакцией. Срок рецензирования составляет 4 недели, но по просьбе рецензента он может быть продлен.

8.2. Каждый рецензент имеет право отказаться от рецензии в случае наличия явного конфликта интересов, отражающегося на восприятии и интерпретации материалов рукописи. По итогам рассмотрения рукописи рецензент даёт рекомендации о дальнейшей судьбе статьи (каждое решение рецензента обосновывается):

- статья рекомендуется к публикации в настоящем виде;
- статья рекомендуется к публикации после исправления отмеченных рецензентом недостатков;
- статья нуждается в дополнительном рецензировании другим специалистом;
- статья не может быть опубликована в журнале.

8.3. Если в рецензии содержатся рекомендации по исправлению и доработке статьи, редакция журнала направляет автору текст рецензии с предложением учесть их при подготовке нового варианта статьи или аргументировано (частично или полностью) их опровергнуть. Доработка статьи не должна занимать более 2 месяцев с момента отправки электронного сообщения авторам о необходимости внесения изменений. Доработанная автором статья повторно направляется на рецензирование.

8.4. В случае отказа авторов от доработки материалов, они должны в письменной или устной форме уведомить редакцию о своем отказе от публикации статьи. Если авторы не возвращают доработанный вариант по истечении 3 месяцев со дня

отправки рецензии, даже при отсутствии сведений от авторов с отказом от доработки статьи, редакция снимает её с учета. В подобных ситуациях авторам направляется соответствующее уведомление о снятии рукописи с регистрации в связи с истечением срока, отведенного на доработку.

8.5. Если у автора и рецензентов возникли неразрешимые противоречия относительно рукописи, редколлегия вправе направить рукопись на дополнительное рецензирование. В конфликтных ситуациях решение принимает главный редактор на заседании редакционной коллегии.

8.6. Решение об отказе в публикации рукописи принимается на заседании редакционной коллегии в соответствии с рекомендациями рецензентов. Статья, не рекомендованная решением редакци-

онной коллегии к публикации, к повторному рассмотрению не принимается. Сообщение об отказе в публикации направляется автору по электронной почте.

8.7. После принятия редколлегией журнала решения о допуске статьи к публикации редакция информирует об этом автора и указывает сроки публикации.

8.8. Наличие положительной рецензии не является достаточным основанием для публикации статьи. Окончательное решение о публикации принимается редакционной коллегией. В конфликтных ситуациях решение принимает главный редактор.

8.9. Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение 3 лет.



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.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru)

Контактный телефон: 007 965 236 1600

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

Москва, Россия