

ISSN 2226-6704 (Print)  
ISSN 2411-6564 (Online)

2019 год

Архивъ  
• внутренней •  
медицины

The Russian Archives  
of Internal Medicine

ТОМ 9

№ 5



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

**Адашева Татьяна Владимировна** — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)  
**Айнабекова Баян Алькеновна** — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Астана)  
**Ватутин Николай Тихонович** — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)  
**Виноградский Борис Викторович** — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)  
**Гендлин Геннадий Ефимович** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
**Дворецкий Леонид Иванович** — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)  
**Заугольникова Татьяна Васильевна** — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)  
**Карабиненко Александр Александрович** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
**Карпов Игорь Александрович** — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)  
**Малявин Андрей Георгиевич** — д.м.н., проф., МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)  
**Матвиевский Александр Сергеевич** — к.м.н., доцент, Общая больница Тампы, (Тампа, США)  
**Медведев Владимир Эрнстович** — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)  
**Михин Вадим Петрович** — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)  
**Никитин Игорь Геннадиевич** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
**Никифоров Виктор Сергеевич** — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)  
**Сайфутдинов Рустам Ильхамович** — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)  
**Сталяк Михаил Евгеньевич** — д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)  
**Ткачева Ольга Николаевна** — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
**Хохлачева Наталья Александровна** — д.м.н., профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)  
**Чесникова Анна Ивановна** — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)  
**Ягода Александр Валентинович** — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)  
**Якушин Сергей Степанович** — д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

**Бойцов Сергей Анатольевич** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)  
**Васюк Юрий Александрович** — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)  
**Игнатенко Григорий Анатольевич** — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)  
**Мазуров Вадим Иванович** — д.м.н., профессор, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)  
**Малеев Виктор Васильевич** — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)  
**Насонов Евгений Львович** — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)  
**Никитин Юрий Петрович** — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)  
**Скворцова Вероника Игоревна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)  
**Терентьев Владимир Петрович** — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)  
**Трошина Екатерина Анатольевна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)  
**Тюрин Владимир Петрович** — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
**Хохлов Александр Леонидович** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)  
**Шляхто Евгений Владимирович** — д.м.н., профессор, академик РАН, ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»  
 107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185  
 Тел.: (495) 777-41-17  
 E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна  
 o\_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185  
 Тел.: (495) 777-41-17

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент,  
 РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Аймалетдинова Аделя  
 reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

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

Свидетельство о регистрации  
 ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)  
 ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»  
 ООО «Сам Полиграфист»  
 г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5  
 www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией  
 Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-5



THE RUSSIAN ARCHIVES  
 OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ОКТАБРЬ 2019 (№ 5(49))

## THE EDITORIAL BOARD

**EDITOR-IN-CHIEF** — **Ilchenko Ludmila Yurievna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF** — **Bylova Nadezda Alexandrovna** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

## The Editorial Board

**Adasheva Tatyana Vladimirovna** — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)  
**Ayanabekova Bayan Alkenovna** — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Astana)  
**Vatutin Nikolay Tikhonovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)  
**Vinogradsky Boris** — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)  
**Gendlin Gannadiy Efimovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Dvoretzky Leonid Ivanovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)  
**Zaugolnikova Tatyana Vasilievna** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)  
**Karabinenko Alexandr Alexandrovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Karpov Igor Aleksandrovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)  
**Maliavin Andrey Georgievich** — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)  
**Matveevskii Alexander S.** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)  
**Medvedev Vladimir Ernstovich** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)  
**Mikhlin Vadim Petrovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)  
**Nikitin Igor Gennadievich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Nikiforov Victor Sergeevich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)  
**Sayfutdinov Rustam Ilkhamovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)  
**Statsenko Mikhail Evgenyevich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)  
**Tkachyova Olga Nikolaevna** — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Hohlacheva Natalia Alexandrovna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)  
**Chesnikova Anna Ivanovna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)  
**Yagoda Alexander Valentinovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)  
**Yakushin Sergey Stepanovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

## EDITORIAL COUNCIL

**Boitsov Sergey Anatolievich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)  
**Vasyuk Yury Alexandrovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)  
**Ignatenko Grigory Anatolievich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)  
**Mazurov Vadim Ivanovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)  
**Maleev Victor Vasilyevich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)  
**Nasonov Evgeny Lvovich** — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)  
**Nikitin Yury Petrovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)  
**Skvortsova Veronika Igorevna** — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)  
**Terentyev Vladimir Petrovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)  
**Troshina Ekaterina Anatolievna** — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)  
**Tyurin Vladimir Petrovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)  
**Khokhlov Alexander Leonidovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)  
**Shlyakhto Evgeny Vladimirovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.



THE RUSSIAN ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

OCTOBER 2019 (№ 5(49))

## FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B

info@medarhive.ru

## CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Chernova Olga Alexandrovna

o\_chernova@medarhive.ru

## JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B

Phone: +7(495)777-41-17

## SCIENTIFIC CONSULTANTS

Fedorov Ilya Germanovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

## PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

## ADVERTISING

Aymaletdinova Adelya

reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961, 26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»

Moscow, Volgograd Prospect, 42-5

www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-5

# СОДЕРЖАНИЕ

## ЛЕКЦИИ

*Е.В. Резник, И.Г. Никитин*

Алгоритм ведения больных с артериальной гипертонией при метаболическом синдроме .... 327

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Г.А. Игнатенко, Г.Г. Тарадин,  
Н.Т. Ватутин, И.В. Канишева*

Современные взгляды на антикоагулянтную и тромболитическую терапию острой легочной эмболии ..... 348

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Е.А. Трошина, А.А. Рыбакова,  
С.И. Куцев, Н.М. Платонова,  
Е.А. Панфилова, П.О. Османова*

Информативность эпидемиологических показателей в оценке йодной обеспеченности населения (на примере регионов Российской Федерации) ..... 367

*Н.В. Высоцкая, В.В. Ли, Н.Ю. Тимофеева,  
В.С. Задионченко, Т.В. Адашева*

Взаимосвязь между параметрами внутрисердечной гемодинамики и показателями функционального состояния лёгких у больных хронической обструктивной болезнью лёгких ..... 373

*Н.П. Кириленко, В.Л. Красненков,  
А.В. Соловьёва, О.М. Королёва,  
Т.Ю. Буканова, Н.Н. Ильина,  
Н.Д. Баженов*

Технология мобильного здравоохранения: организационно-медицинская и фармакоэпидемиологическая профилактика болезней системы кровообращения в условиях доврачебного приёма ..... 382

*Е. А. Праскурничий,  
И. Е. Минюхина*

Характеристика показателей сосудистой жесткости и процесса ремоделирования левого желудочка при артериальной гипертензии у больных, получающих заместительную почечную терапию ..... 391

## РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

*Е.В. Ефремова, А.В. Васильев,  
А.М. Шутков, А.С. Подусов,  
И.Ю. Трошина, А.А. Тимофеев*

Случай синдрома Гийена-Барре у больного легочным гистиоцитозом из клеток Лангерганса ..... 399

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

# CONTENT

## LECTURES

- E. V. Reznik, I. G. Nikitin*  
Hypertension management in metabolic syndrome ..... 327

## REVIEW ARTICLES

- G.A. Ignatenko, G.G. Taradin, N.T. Vatutin, I.V. Kanisheva*  
Current view on anticoagulant and thrombolytic treatment of acute pulmonary embolism ..... 348

## ORIGINAL ARTICLE

- E.A. Troshina, A.A. Rybakova, S.I. Kutsev, N.M. Platonova, E.A. Panfilova, P.O. Osmanova*  
Epidemiological indicator value in the iodine availability assessment — evidence from the regions of the Russian Federation ..... 367

- N.V. Vysotskaya, V.V. Lee, N.Yu. Timofeeva, V.S. Zadionchenko, T.V. Adasheva*  
The association between intracardiac hemodynamics and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease ..... 373

- N.P. Kirilenko, V.L. Krasnenkov, A.V. Solovyova, O.M. Korolyova, T.Yu. Bukanova, N.N. Ilyina, N.D. Bazhenov*  
Mobile health technology: organizational, medical and pharmacoepidemiological approaches for CSD prevention in pre-primary care ..... 382

- Ye.A. Praskurnichiy, I.E. Minyukhina*  
Vascular stiffness and left ventricle remodeling in patients with hypertension receiving renal replacement therapy ..... 391

## ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- E.V. Efremova, A.V. Vasil'chev, A.M. Shutov, A.S. Podusov, I.Yu. Troshina, A.A. Timofeev*  
Lofgren's syndrome: clinical case ..... 399

SINCE 2016, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2019):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

**Е.В. Резник\*, И.Г. Никитин**Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

# АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

**E.V. Reznik\*, I.G. Nikitin**Faculty of General Medicine, 2nd Department of Internal Medicine, Advanced Course,  
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## HYPERTENSION MANAGEMENT IN METABOLIC SYNDROME

**Резюме:**

Артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в мире и нашей стране. Метаболический синдром (синонимы: синдром X, синдром инсулинорезистентности, кардиометаболический синдром) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентностью) и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена. Артериальная гипертензия является неотъемлемым компонентом метаболического синдрома. Тяжесть артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений. У больных с метаболическим синдромом вероятность поражения сердца и мозга увеличивается в 5 раз, почек — в 3 раза, сосудов — в 2 раза. Наличие сахарного диабета снижает вероятность достижения эффективного контроля артериального давления в 1,4 раза, гиперхолестеринемии — в 1,5 раза, ожирения — в 1,7 раз. При наличии любых 3 факторов эффективность лечения снижается в 2 раза. В статье с позиций современных рекомендаций представлены подходы к ведению пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, особенности немедикаментозной терапии, целевые уровни артериального давления, выбор препаратов в соответствии с данными доказательной медицины.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболический синдром, синдром X, комбинированная терапия, риск сердечно-сосудистых событий, суточное мониторирование артериального давления, домашнее мониторирование артериального давления, препараты выбора, коморбидность, гипертонический криз

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

**Источники финансирования**

Статья выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Статья получена 01.01.2019 г.

Принята к публикации 31.05.2019 г.

**Для цитирования:** Резник Е.В., Никитин И.Г. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(5): 327-347. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-327-347

**Abstract:**

Hypertension is one of the key risk factors for cardiovascular morbidity and mortality. Metabolic syndrome (synonyms: syndrome X, insulin resistance syndrome) is characterized by increased visceral fat mass, decreased sensitivity of peripheral tissues to insulin (insulin resistance) and hyperinsulinemia, which cause disorders of carbohydrate, lipid, and purine metabolism. Hypertension is an integral component of the metabolic syndrome. The severity of hypertension in patients with metabolic syndrome is higher in comparison with patients without metabolic disorders. In patients with metabolic syndrome, the probability of cardiac and brain damage increases fivefold, kidney damage threefold, and the vessels twofold. The presence of diabetes reduces the likelihood of achieving effective control of blood pressure by 1.4 times, hypercholesterolemia — by 1.5 times, obesity — by 1.7 times. In the presence of any three factors, the effectiveness of treatment is reduced twofold. In this article, approaches to the management of patients with

\*Контакты: Елена Владимировна Резник, e-mail: elenaresnik@gmail.com

\*Contacts: Elena V. Reznik, e-mail: elenaresnik@gmail.com

hypertension and metabolic syndrome, aspects of non-drug therapy, target blood pressure levels, and the choice of drugs are presented in accordance with evidence-based medicine and current recommendations.

**Key words:** *hypertension, metabolic syndrome, syndrome X, combination therapy, risk of cardiovascular events, 24-hour blood pressure monitoring, home blood pressure monitoring, drugs of choice, comorbidity, hypertensive crisis*

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Source of financing

The article is written as part of the state task of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Article received on 01.01.2019 г.

Accepted for publication on 31.05.2019 г.

**For citation:** Reznik E.V., Nikitin I.G. HYPERTENSION MANAGEMENT IN METABOLIC SYNDROME. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(5): 327-347. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-327-347

β-АБ — бета-адреноблокаторы, АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДМАД — измерение АД в домашних условиях, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КМС — кардиометаболический синдром, МС — метаболический синдром, МТ — медикаментозная терапия, ПОМ — поражение органов-мишеней, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СНС — симпатическая нервная система, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений

## Введение

Артериальная гипертония (АГ) является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В настоящее время более 1 млрд жителей нашей планеты страдают АГ [15]. Распространенность АГ среди взрослого населения планеты составляет 30-45%, в России 40-47% [6]. По мере старения населения и распространения малоподвижного образа жизни к 2025 году ожидается колоссальный рост числа пациентов с АГ до 1,5 млрд человек [15].

В конце прошлого столетия для людей, имеющих несколько факторов риска, объединенных одной патогенетической основой, была предложена концепция метаболического синдрома (МС; его синонимы: синдром X, синдром инсулинорезистентности) [1]. МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентностью) и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и АГ [1, 6]. Распространенность МС среди взрослого населения планеты составляет 10-30%, в России 20-35%, причем у женщин он встречается в 2,5 раза чаще и с возрастом число больных увеличивается [1]. АГ является неотъемлемым компонентом метаболического синдрома [1]. Сочетание нарушений углеводного, липидного и пуринового обменов с АГ увеличивает смертность, поэтому МС также называют смертельным квартетом. Поскольку наличие МС повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 3-6 раз, преемником и еще одним его синонимом является понятие «кардиометаболический синдром» (КМС) [5]. Тяжесть АГ у больных с МС выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений. У больных с МС вероятность поражения сердца и мозга увеличивается

в 5 раз, почек — в 3 раза, сосудов — в 2 раза [6]. Наличие сахарного диабета (СД) снижает вероятность достижения эффективного контроля артериального давления (АД) в 1,4 раза, гиперхолестеринемии — в 1,5 раза, ожирения — в 1,7 раз. При наличии любых 3 факторов риска эффективность лечения снижается в 2 раза [6]. В связи с этим крайне актуальной задачей является лечение АГ у больных с МС. Этому вопросу посвящена наша статья.

## Критерии диагностики кардиометаболического синдрома

В настоящее время существует как минимум 7 альтернативных наборов критериев диагностики МС: WHO-World Health Organization; EGIR-European Group for the Study of Insulin Resistance; NCEP-ATP III-National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; AACE-American Association of Clinical Endocrinologists; IDF-International Diabetes Federation; Международного института метаболического синдрома; «Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома ВНОК». При этом недостаточно прогностических данных, касающихся преимуществ различных критериев диагностики МС [1]. В соответствии с Российскими рекомендациями, **основным критерием диагностики МС/КМС** является центральное (абдоминальное, АО) ожирение, при котором объем талии (ОТ) > 80 см у женщин и >94 см у мужчин [1].

### Дополнительные критерии диагностики МС:

1. Уровень АД >140 и 90 мм рт.ст. или лечение АГ гипотензивными препаратами
2. Повышение уровня триглицеридов (ТГ) >1,7 ммоль/л

3. Снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин
4. Повышение содержания холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) >3,0 ммоль/л
5. Нарушенная гликемия натощак (НГН) — глюкоза в плазме крови натощак >6,1 и < 7,0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) — нагрузке 75 г безводной глюкозы — составляет менее 7,8 ммоль/л
6. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — глюкоза в плазме крови через 2 часа после ПГТТ в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л.
7. Комбинированное нарушение НГН/НТГ — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq$  6,1 и < 7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ  $\geq$  7,8 и < 11,1 ммоль/л.

Наличие у пациента абдоминального ожирения и любых двух дополнительных критериев служит основанием для диагностики КМС [4].

## Патогенез артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом

Описано несколько патогенетических механизмов, с помощью которых инсулинорезистентность приводит к развитию АГ. Во-первых, она способствует активации симпатической нервной системы (СНС): при повышении концентрации инсулина в крови выявлено дозозависимое увеличение в ней норадреналина. Это приводит к вазоконстрикции, повышению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), повышению сердечного выброса. Кроме того, инсулин на 30-40% увеличивает реабсорбцию натрия почками, в связи с чем при гиперинсулинемии, сопровождающей инсулинорезистентность при МС, отмечается антинатрийуретический эффект с увеличением задержки воды, повышением объема циркулирующей крови (ОЦК) и АД [3].

## Особенности клинической картины АГ при МС

Особенностями АГ при МС являются: частая рефрактерность к терапии, раннее поражение органов-мишеней — развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), быстро приводящей к дисфункции миокарда, почечной гиперфильтрации и альбуминурии, снижение эластичности аорты и артерий [1]. Тяжесть АГ у больных с КМС напрямую зависит от его компонентов. У больных с КМС вероятность пора-

жения сердца и мозга увеличивается в 5 раз, почек — в 3 раза, сосудов — в 2 раза по сравнению с больными без метаболических нарушений [6]. По данным суточного мониторирования АД (СМАД), у больных АГ и МС более выражены нарушения суточного ритма АД, более высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенная вариабельность по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений [4].

## Диагностика артериальной гипертензии

Диагностика АГ при МС проводится в соответствии с принципами диагностики АГ при всех других состояниях. Основные методы выявления АГ — офисное измерение АД по методу Короткова, измерение АД в домашних условиях (ДМАД, синоним — самоконтроль АД — СКАД) и СМАД [4]. Для своевременной и точной диагностики АГ необходимо строго соблюдать правила измерения АД.

### Правила измерения АД:

- АД в положении сидя измеряют утром в одно и то же время
- АД следует измерять на одной и той же руке, используя точно откалиброванный тонометр
- Необходимо применять манжету соответствующего размера и отмечать использование манжеты иного размера и все другие изменения процедуры измерения АД
- Пациент при измерении АД должен сидеть, его рука должна лежать на подлокотнике примерно на уровне сердца
- Перед измерением АД пациенту следует отдыхать не менее 5 минут
- Пациенты не должны курить или употреблять содержащие кофеин напитки по меньшей мере за 30 мин до измерения АД
- Повторное измерение АД производится через 3-5 мин
- Если различие АД при этих двух измерениях составит <5 мм рт.ст. — производится третье измерение АД, и средняя величина между тремя измерениями заносится в индивидуальную карту больного
- Если различие АД при первых двух измерениях составит >5 мм рт.ст., то измерения необходимо повторить после не менее чем 15-минутного отдыха пациента
- При первом посещении пациента АД измеряется на обеих руках в положении стоя и сидя
- Манжету для измерения АД накладывают на руку с наибольшим значением АД при наличии значимых различий этого показателя на руках [1].

В соответствии с новыми Американскими рекомендациями 2017 года, АГ должна диагностироваться при АД  $>130/80$  мм рт.ст. (Таблица 1) [14]. Это основано на результатах исследования SPRINT, согласно которым достижение целевых значений АД ниже  $120/80$  мм рт.ст. сопровождается снижением риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [14]. В связи с этим нормальным предложено считать АД  $<120/80$ , повышенным —  $120-129/80$ , АГ 1 степени  $130-139/80-89$ , АГ 2 степени  $\geq 140/90$  мм рт.ст. [14].

При использовании новых Американских критериев диагностики распространенность АГ в США выросла с 32% до 46%, в абсолютных цифрах — с 72,2 до 103,3 млн человек, т.е. на 31,1 млн человек [13]. Поскольку критерии начала терапии в этих рекомендациях были пересмотрены менее радикально, необходимость назначения медикаментозной терапии (МТ) увеличилась только у 4,2 млн человек [8]. В связи с этим при разработке Европейских рекомендаций 2018 года после продолжительных дискуссий было решено, что нецелесообразно диагностировать АГ огромному количеству пациентов без назначения МТ. Соответственно, классификация АД и определение АГ в этих рекомендациях не изменилась по сравнению с рекомендациями 2013 года [12, 14, 15]. Согласно Европейским рекомендациям, нормальным считается АД  $<130/85$ , высоким нормальным

(ВНАД) —  $130-139/85-89$ , АГ 1 степени  $140-159/90-99$ , АГ 2 степени  $160-179/100-109$ , АГ 3 степени —  $\geq 180/110$  мм рт.ст. Таким образом, АГ — это повышение офисного систолического АД (САД)  $\geq 140$  и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст. [15].

Кроме офисного измерения АД, для первичной диагностики АГ могут использоваться ДМАД и СМАД [12, 14]. Нормы АД по данным СМАД и ДМАД и критерии диагностики АГ несколько отличаются от офисных цифр АД. В соответствии с Европейскими рекомендациями, диагностировать наличие АГ необходимо при средних значениях суточного АД при СМАД  $\geq 130/80$  мм рт.ст. или средних значениях АД при ДМАД  $\geq 135/85$  мм рт.ст. (Табл. 2) [12, 15]. В соответствии с Американскими рекомендациями, диагностировать наличие АГ необходимо при средних значениях суточного АД при СМАД  $\geq 125/75$  мм рт.ст. или средних значениях АД при ДМАД  $\geq 130/80$  мм рт.ст. При классификации степеней АГ в настоящее время целесообразно использовать офисные значения АД.

Преимуществом ДМАД является то, что оно позволяет проанализировать АД в течение длительного времени в привычных для пациента условиях. Очень важно, чтобы пациент или его родственники были обучены правилам измерения АД, прибор для измерения был откалиброван, размер манжетки правильно подобран. В настоящее время не рекомендуется использовать аппараты для измерения АД на

**Таблица 1.** Классификация офисных показателей АД и определение степени АГ в соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018, ACC/AHA 2017 [4, 14, 15]

**Table 1.** Classification of office blood pressure and determining the degree of hypertension in accordance with the 2018 ESC / ESH, and 2017 ACC / AHA recommendations [4, 14, 15]

Классификация АД/ Blood Pressure Classification	2018 ESC/ESH			Классификация АД/ Blood Pressure Classification	2017 ACC/AHA		
	САД, мм рт.ст./ SBP, mm Hg		ДАД, мм рт.ст./ DBP, mm Hg		САД, мм рт.ст./ SBP, mm Hg		ДАД, мм рт.ст./ DBP, mm Hg
Оптимальное/Optimal	$<120$	и/and	$<80$				
Нормальное/Normal	120-129	и/или/ and/or	80-84	Нормальное/Normal	$<120$	и/and	$<80$
Высокое нормальное/ High normal	130-139	и/или/ and/or	85-89	Повышенное/ High normal	120-129	и/and	$<80$
АГ 1 степени/ Grade 1 hypertension	140-159	и/или/ and/or	90-99	АГ 1 степени/ Grade 1 hypertension	130-139	или/or	80-89
АГ 2 степени/ Grade 2 hypertension	160-179	и/или/ and/or	100-109	АГ 2 степени/ Grade 2 hypertension	$\geq 140$	или/or	$\geq 90$
АГ 3 степени/ Grade 3 hypertension	$\geq 180$	и/или/ and/or	$\geq 110$				
Изолированная систолическая АГ/ Isolated systolic hypertension	$\geq 140$	и/and	$<90$				

**Примечание:** категория АД определяется по наивысшему значению, не важно — систолическому или диастолическому; изолированной систолической АГ следует присваивать степень 1, 2 или 3 в зависимости от САД;

АД — артериальное давление, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, АГ — артериальная гипертензия; ACC — Американская коллегия кардиологов, АНА — Американская ассоциация сердца, ESH — Европейское общество по гипертензии, ESC — Европейское общество кардиологов

**Note:** BP category is defined according to seated clinic BP and by the highest level of BP, whether systolic or diastolic. Isolated systolic hypertension is graded 1, 2, or 3 according to SBP values in the ranges indicated;

BP — blood pressure; SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic BP, ACC — American College of Cardiology, AHA — American Heart Association, ESH — European Society of Hypertension, ESC — European Society of Cardiology

**Таблица 2.** Определение АГ по офисным значениям АД, СМАД, ДМАД в соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018, ACC/AHA 2017 [4, 12, 14, 15]

**Table 2.** Hypertension diagnosis based on office BP, 24-hour BPM, home BPM in accordance with the 2018 ESC/ESH and 2017 ACC/AHA recommendations

Категория/ Category	2018 ESC/ESH			2017 ACC/AHA		
	САД, мм рт.ст./ SBP, mm Hg		ДАД, мм рт.ст./ DBP, mm Hg	САД, мм рт.ст./ SBP, mm Hg		ДАД, мм рт.ст./ DBP, mm Hg
Офисное АД/ Office BP	≥140	и/или/ and/or	≥90	≥130	и/или/ and/or	≥80
ДМАД/ Home BP, mean	≥135	и/или/ and/or	≥85	≥130	и/или/ and/or	≥80
СМАД/ 24-hour BPM:						
Дневное (бодрствование)/ Daytime (or awake), mean	≥135	и/или/ and/or	≥85	≥130	и/или/ and/or	≥80
Ночное (сон)/ Nigh (or asleep), mean	≥120	и/или/ and/or	≥70	≥110	и/или/ and/or	≥65
Суточное/24-hour, mean	≥130	и/или/ and/or	≥80	≥125	и/или/ and/or	≥75

**Примечание:** СМАД — суточное мониторирование АД; ДМАД — измерение АД в домашних условиях  
**Note:** BP — blood pressure; SBP — systolic BP, DBP — diastolic BP

запястье за исключением тучных пациентов, у которых сложно подобрать манжетку на плечо.

СМАД позволяет определить суточную вариабельность АД и определить наличие или отсутствие ночного снижения АД. В норме в ночные часы АД снижается на 10-20 мм рт.ст. Пациенты с нормальным ночным снижением АД называются дипперами. Пациенты, у которых нет адекватного снижения АД в ночные часы, называются — нондипперы. Основными причинами отсутствия снижения АД являются синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), ожирение, большое количество соли в диете, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек (ХБП), пожилой возраст, ортостатическая гипотензия и нарушение автономной регуляции. Правда надо учитывать, что эффект снижения АД в ночное время имеет не 100% воспроизводимость. К примеру, нарушение сна может привести к отсутствию снижения АД в ночное время. По данным исследований, цифры АД, полученные по данным СМАД, в большей степени коррелируют с прогнозом пациентов (риск смерти, инсульта и других ССЗ), чем измерения на приеме у врача. Более того, измерение АД в ночное время имеет максимальную корреляцию с прогнозом пациентов.

## Оценка степени риска при АГ

Свыше 20 лет основные международные документы по АГ акцентируют внимание на том, что лечение ее должно проводиться с учетом индивидуального ССР [10, 15]. В Европейских рекомендациях 2018 г. к ранее задокументированным факторам риска добавлено повышение уровня мочевой кислоты (которое

нередко встречается у больных с МС), ранняя менопауза и частота сердечных сокращений >80 ударов в минуту (Табл. 3). В новых и Европейских, и Американских рекомендаций в качестве факторов риска указаны малоподвижный образ жизни и низкий социально-экономический уровень человека. В Американских рекомендациях в числе факторов риска указаны также нездоровая диета и СОАС [12, 14, 15]. Для оценки индивидуального СС риска ESC/ESH рекомендуют использовать традиционную систему SCORE ([https://www.escardio.org/static\\_file/escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf](https://www.escardio.org/static_file/escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf)), которая позволяет рассчитать риск развития смертельного СС события в течение 10 лет на основании 5 факторов риска: пол, возраст, САД, общий холестерин крови и курение. Независимо от значений SCORE, к пациентам высокого или очень высокого риска относятся больные с наличием диагностированного СС заболевания, ХБП, СД, ГЛЖ или выраженным повышением какого-либо фактора риска (например, общего холестерина ≥8 ммоль/л, ХС ЛПНП ≥6 ммоль/л или АД ≥180/110 мм рт.ст.) (Табл. 4) [15].

В Американских рекомендациях для оценки индивидуального 10-летнего риска развития атеросклеротического СС заболевания предложен калькулятор, доступный по ссылке: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator>, производящий оценку на основании большого количества факторов риска: пола, возраста, расовой принадлежности, САД, ДАД, общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, наличия СД, курения, приема гипотензивной терапии, статинов, аспирина [14].

У большинства пациентов с МС риск высокий и очень высокий, что требует безотлагательного начала необходимой терапии.

**Таблица 3.** Факторы риска у пациентов с АГ по ACC/AHA 2017, ESC/ESH 2018 [4, 12, 14, 15]  
**Table 3.** Risk factors in patients with hypertension in accordance with 2018 ESC/ESH and 2017 ACC/AHA [4, 12, 14, 15]

ACC/AHA 2017	ESC/ESH 2018
Мужской пол/ Male	Мужской пол/ Male
Возраст/ Age	Возраст (≥55 лет у мужчин, ≥65 лет у женщин)/ Age (≥55 years in male, ≥65 years in female)
Курение — текущее или в анамнезе/ Smoking (current or past history)	Курение — текущее или в анамнезе/ Smoking (current or past history)
Дислипидемия, гиперхолестеринемия/ Dyslipidemia, hypercholesterolemia	Общий холестерин и холестерин ЛПВП/ Total cholesterol and HDL-C  Повышение уровня мочевой кислоты в крови/ Blood uric acid
Сахарный диабет/ Diabetes mellitus	Сахарный диабет/ Diabetes mellitus
Ожирение или избыточная масса тела/ Overweight or obesity	Ожирение или избыточная масса тела/ Overweight or obesity
Отягощенный семейный анамнез/ Family history of premature CVD	Отягощенный семейный анамнез по раннему развитию ССЗ (у мужчин <55 лет и женщин <65 лет)/ Family history of premature CVD (men aged <55 years and women aged <65 years), family or parental history of early-onset hypertension  Ранняя менопауза/ Early menopause
Малоподвижный образ жизни/ Sedentary lifestyle	Малоподвижный образ жизни/ Sedentary lifestyle
Психологический стресс, низкий социально- экономический уровень/ Psychological stress, low socioeconomic level	Психосоциальные и социально-экономические факторы/ Psychosocial and socioeconomic factors  ЧСС >80 ударов в минуту/ Heart rate (resting values >80 beats/min)
Нездоровая диета/ Unhealthy diet	
Обструктивное апноэ во сне/ Obstructive sleep apnea	

**Примечание:** ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений  
**Note:** CVD — cardiovascular diseases, HDL-C — high density lipoprotein cholesterol

## Лечение АГ

Лечение АГ у больных с КМС — не простая задача. Наличие СД снижает вероятность достижения эффективного контроля АД в 1,4 раза, гиперхолестеринемии — в 1,5 раза, ожирения — в 1,7 раз. При наличии любых 3 факторов эффективность лечения снижается в 2 раза [6].

## Немедикаментозная терапия АГ

Краеугольным камнем в лечении МС, в том числе при наличии АГ, являются немедикаментозные методы, которые предполагают изменение образа жизни, в том числе правильное питание, отказ от вредных привычек, повышение физической активности, снижение веса до достижения нормального веса (Табл. 5) [15]. ACC/AHA рекомендует пациентам с АГ диету DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) и повышенное содержание калия, кроме больных с ХБП и получающих препараты, уменьшающие выведение калия [14].

Эффект воздействий для снятия стресса потребления чеснока, темного шоколада, чая или кофе недостаточно доказан. Поведенческая терапия, включая управляемое дыхание, йогу, трансцендентальную медитацию и биологическую обратную связь, не имеют убедительных доказательств в отношении долгосрочного снижения АД [14].

Немедикаментозная терапия АГ рекомендуется всем пациентам, независимо от цифр АД [14, 15]. Особо важное значение это имеет у пациентов с МС, т.к. снижение веса само по себе приводит к снижению АД [3].

## Медикаментозная терапия АГ

Принципы медикаментозной терапии у больных с АГ и МС такие же, как и у всех больных с АГ [3]. Главными практическими вопросами гипотензивной терапии являются:

1. Начало медикаментозной терапии
2. Целевые цифры АД
3. Выбор препаратов для контроля АД

**Таблица 4.** Оценка СС риска у больных с АГ по ESC/ESH 2018 [15]  
**Table 4.** Evaluation of cardiovascular risk in patients with hypertension by 2018 ESC / ESH [15]

Степень ССР/ Risk category	Наличие любого 1 критерия/ People with any of the following
<b>Очень высокий/ Very high risk</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>ИБС: ОКС, инфаркт миокарда (ОИМ, ПИКС), реваскуляризация коронарных и других сосудов/ IHD: acute myocardial infarction, postinfarction cardiosclerosis, acute coronary syndrome, coronary or other arterial revascularization, stroke, and TIA</li> <li>Перенесенный ишемический церебральный инсульт, ТИА/History of ischemic stroke, TIA</li> <li>СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>(ХБП 4-5 ст)/eGFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (4–5 stage CKD)</li> <li>Наличие значимых (≥50% стенозирования) бляшек в коронарных и/или сонных артериях/ Significant (≥50% stenosis) plaques in the coronary and / or carotid arteries</li> <li>Аневризма аорты/Aortic aneurysm</li> <li>СД при наличии ≥ 1 фактора риска или поражении органов- мишеней (ГЛЖ, ХБП и др.)/ Diabetes mellitus with target organ damage, e.g. proteinuria or a with a major risk factor such as grade 3 hypertension or hypercholesterolaemia</li> <li>Заболевание периферических артерий/Peripheral artery disease</li> <li>10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE ≥10%/ A calculated 10-year SCORE of ≥10%</li> </ol>
<b>Высокий/ High risk</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Значительно выраженный один фактор риска (например, общий ХС ≥8 ммоль/л, ХС ЛПНП ≥6 ммоль/л или уровень АД ≥180/110 мм рт.ст.)/ Significantly pronounced one risk factor (for example, total cholesterol ≥8 mmol/l, LDL cholesterol ≥6 mmol/l or blood pressure level ≥180/110 mm Hg)</li> <li>СД без ФР и ПОМ/ Diabetes mellitus without target organ damage and without a major risk factor who may be at moderate-risk</li> <li>ГЛЖ/ LV hypertrophy</li> <li>СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП 3 стадии)/eGFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (4–5 stage CKD)</li> <li>10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE ≥ 5%, но &lt;10%/ A calculated 10-year SCORE of 5-10%</li> </ol>
<b>Умеренный/ Moderate risk</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE ≥1%, но &lt;5%/ A calculated 10-year SCORE of ≥1% to &lt;5%</li> <li>АГ 2 степени/Grade 2 hypertension</li> <li>Пациенты среднего возраста/Many middle-aged people belong to this category</li> </ol>
<b>Низкий/ Low risk</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE &lt;1%/ A calculated 10-year SCORE of &lt;1%</li> </ol>

**Примечание:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПОМ — поражение органов-мишеней, СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ФР — фактор риска  
**Note:** BP — blood pressure, LV — left ventricle; IHD — ischemic heart disease; LDL — low-density lipoproteins, eGFR — estimated glomerular filtration rate; TIA — transient ischemic attack

**Таблица 5.** Немедикаментозная терапия АГ при МС [15]  
**Table 5.** Non-drug therapy for hypertension with MS [15]

Рекомендации/ Recommendation	Класс/ Class	Уровень/ Level
Уменьшение соли <5 г в день/Salt restriction to <5 g per day is recommended	I	A
Уменьшение употребления алкоголя/ It is recommended to restrict alcohol consumption to: Менее 14 алкогольных единиц (АЕ; 1 АЕ = 125 мл вина или 250 мл пива) в неделю для мужчин; менее 8 единиц в неделю для женщин * • Less than 14 units per week for men • Less than 8 units per week for women (1 unit = 125 ml wine or 250 ml bear) *	I	A
Избегать запоев/ Avoid binge drinking	III	C
Увеличить потребление овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов, ненасыщенных жирных кислот (оливковое масло), нежирных молочных продуктов и уменьшить потребление красного мяса/ Increased consumption of vegetables, fresh fruits, fish, nuts, and unsaturated fatty acids (olive oil); low consumption of red meat; and consumption of low-fat dairy products are recommended	I	A
Контроль массы тела (нормальный ИМТ около 20-25 кг/м <sup>2</sup> и ОТ <94 см у мужчин и <80 см у женщин) для профилактики ожирения (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> или ОТ >102 см у мужчин и >88 см у женщин), снижения АД и СС риска/ Body-weight control is indicated to avoid obesity (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> or waist circumference >102 cm in men and >88 cm in women), as is aiming at healthy BMI (about 20–25 kg/m <sup>2</sup> ) and waist circumference values (<94 cm in men and <80 cm in women) to reduce BP and CV risk	I	A
Регулярные аэробные нагрузки (минимум 30 мин динамических упражнений на 5-7 дней в неделю)/ Regular aerobic exercise (e.g. at least 30 min of moderate dynamic exercise on 5–7)	I	A
Отказ от курения, поддерживающая терапия и направление для участия в программах по прекращению курения/ Smoking cessation, supportive care, and referral to smoking cessation programs are recommended	I	B

\***Примечание:** АСС/АНА рекомендует менее 2 «дринков» (1 «дринк» = 14 г этилового спирта, что соответствует 5 oz вина (обычно 12%), 12 oz пива (обычно 5%) и 1,5 oz очищенного спирта (обычно 40%) в день для мужчин; менее 1 «дринка» в день для женщин [14].  
**Note:** АСС / АНА recommends less than 2 «drinks» (1 «drink» = 14 g of ethanol, which corresponds to 5 oz of wine (usually 12%), 12 oz of beer (usually 5%) and 1.5 oz of purified alcohol (usually 40%) per day for men, less than 1 «drink» per day for women [14].

## Начало медикаментозной гипотензивной терапии при АГ и МС

В соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018 года, медикаментозная терапия (МТ) может быть рассмотрена при высоком нормальном АД (ВНАД — 130-139/85-89 мм рт.ст.) при очень высоком ССР за счет диагностированных ССЗ, особенно ИБС (Табл. 6) [15]. Однозначно МТ (оп-

тимальная комбинация из двух гипотензивных препаратов) должна быть рекомендована больным с высоким или очень высоким риском или поражением органов-мишеней (ПОМ) при АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. Следовательно, большинство пациентов с МС нуждаются в МТ. Пациентам с АД 140-159/90-99 мм рт.ст. без ПОМ с низким или умеренным риском без ПОМ рекомендована монотерапия при неэффективности изменения образа жизни (Рис. 1) [15].

**Таблица 6.** Когда начинать медикаментозную терапию при АГ [4, 12, 14, 15]  
**Table 6.** Drug therapy start in hypertension [4, 12, 14, 15]

	2017 ACC/AHA	2018 ESC/ESH
АД 130-139/85-89 BP 130-139/85-89	МТ рекомендована при очень высоком риске ( $\geq 10\%$ ) DT recommended at very high risk ( $\geq 10\%$ )	МТ может быть назначена больным с очень высоким СС риском, установленном в связи с наличием ССЗ, особенно ИБС*/DT can be assigned to patients with very high CVR, established in connection with the presence of CVD*, especially CHD
ССР CVR	МТ с целью первичной профилактики рекомендована <ul style="list-style-type: none"> <li>• Больным с очень высоким (<math>\geq 10\%</math>) риском при среднем САД <math>\geq 130</math> мм рт.ст. и среднем ДАД <math>\geq 80</math> мм рт.ст.</li> <li>• Больным с риском <math>&lt; 10\%</math> МТ рекомендована при среднем САД <math>\geq 140</math> мм рт.ст. и среднем ДАД <math>\geq 90</math> мм рт.ст.</li> </ul> DT for primary prevention is recommended <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with very high (<math>\geq 10\%</math>) risk with mean SBP <math>\geq 130</math> mmHg and average DBP <math>\geq 80</math> mmHg</li> <li>• Patients* at risk <math>&lt; 10\%</math> are recommended with mean SBP = 140 mmHg and average DBP = 90 mmHg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При высоком/очень высоком СС риске или ПОМ** МТ рекомендована при АД 140-159/90-99 мм рт.ст.</li> <li>• При низком/умеренном риске при АД 140-159/90-99 мм рт.ст. без ПОМ рекомендуется монотерапия при неэффективности изменения образа жизни</li> <li>• МТ рекомендована при любом ССР при АД <math>\geq 160/100</math> мм рт.ст.</li> <li>• At high/very high CV risk or TOD ** DT recommended for BP 140-159/90-99</li> <li>• Low/moderate risk at BP 140-159/90-99 mmHg without TOD it is recommended that monotherapy with inefficiency change of the LF.</li> <li>• DT* recommended for any with risk if BP = 160/100 mmHg</li> </ul>
Цифры АД BP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• МТ с целью вторичной профилактики СС событий рекомендована больным с ССЗ и средним САД <math>\geq 130</math> мм рт.ст. и средним ДАД <math>\geq 80</math> мм рт.ст.</li> <li>• Остальным — при САД <math>\geq 140</math> мм рт.ст., ДАД <math>\geq 90</math> мм рт.ст.</li> <li>• DT for secondary prevention of CV events is recommended for patients with CVD and mean SBP = 130 mmHg and average DBP = 80 mmHg</li> <li>• Rest — when SAD <math>\geq 140</math> mmHg, DBP <math>\geq 90</math> mmHg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• МТ рекомендована немедленно при АД <math>\geq 160/100</math> мм рт.ст. при любой степени риска и при АД 140-159/90-99 мм рт.ст. при высоком/очень высоком риске или ПОМ.</li> <li>• При АД 140-159/90-99 мм рт.ст. с низким и умеренным риском без ПОМ рекомендуется монотерапия при неэффективности изменения образа жизни</li> <li>• DT is recommended immediately at BP = 160/100 mmHg at any risk and at BP 140-159/90-99 mmHg at high/very high risk or TOD</li> <li>• With BP 140-159/90-99 mmHg with low and moderate risk without TOD, monotherapy is recommended if inefficiency change of the LF</li> </ul>
Пожилой и старческий возраст Elderly and senile age	МТ у больных пожилого и старческого возраста не отличается от терапии общей популяции, даже в возрасте $> 80$ лет, но необходимо учитывать риск ортостатической гипотензии и падений DT in elderly and senile patients does not differ from therapy in the General population, even at the age of $> 80$ years, but it is necessary to take into account the risk of orthostatic hypotension and falls	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сохранным пациентам <math>&gt; 65</math>, но <math>&lt; 80</math> лет МТ рекомендуется при АД <math>&gt; 140/90</math> мм рт.ст. при ее хорошей переносимости</li> <li>• Сохранным пациентам старше 80 лет МТ рекомендуется при САД <math>\geq 160</math> мм рт.ст.</li> <li>• For safe patients <math>&gt; 65</math>, for <math>&lt; 80</math> years, DT is recommended for BP <math>&gt; 140/90</math> mmHg with its good tolerability</li> <li>• Safe patients over 80 years of age DT is recommended for SBP <math>\geq 160</math> mmHg</li> </ul>

**Примечание:** \*Установленное ССЗ — цереброваскулярная болезнь: ишемический, геморрагический инсульт, ТИА; ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация миокарда; атеросклеротические бляшки при визуализирующих методах исследования; сердечная недостаточность, включая СНсФВ; заболевание периферических сосудов; фибрилляция предсердий

\*\*К ПОМ относятся: пульсовое АД (у пожилых)  $\geq 60$  мм рт.ст.; каротидно-фemorальная СПВ  $> 40$  м/сек, лодыжечно-плечевой индекс  $< 0,9$ , ГЛЖ при ЭКГ индекс Соколова-Лайона  $> 3,5$  мВ, RaVL  $> 1,4$  мВ; индекс Корнелла  $> 244$  мВхсек, ГЛЖ при ЭхоКГ: ИММЛЖ:  $> 115$  г/м<sup>2</sup> у мужчин, 95 г/м<sup>2</sup> у женщин, альбуминурия (30–300 мг в сутки) или соотношение альбумина к креатинину (30–300 мг/г; 3,4–34 мг/ммоль предпочтительно в утренней порции мочи, ХБП с СКФ  $> 30$ –59 мл/мин/1,72м<sup>2</sup> или тяжелая ХБП с СКФ  $< 30$  мл/мин/1,72м<sup>2</sup>, прогрессирующая ретинопатия; геморрагии или экссудаты, отек ДЗН

**Note:** LF — lifestyle, DT — drug therapy, BP — blood pressure, SBP — systolic BP, DBP — diastolic BP, HNBP — high normal BP, 24-hour BPM — 24-hour BP monitoring, HMBP — home BP monitoring, TOD — target organ damage, CV — cardiovascular, CVD — CV disease, CVE — CV event

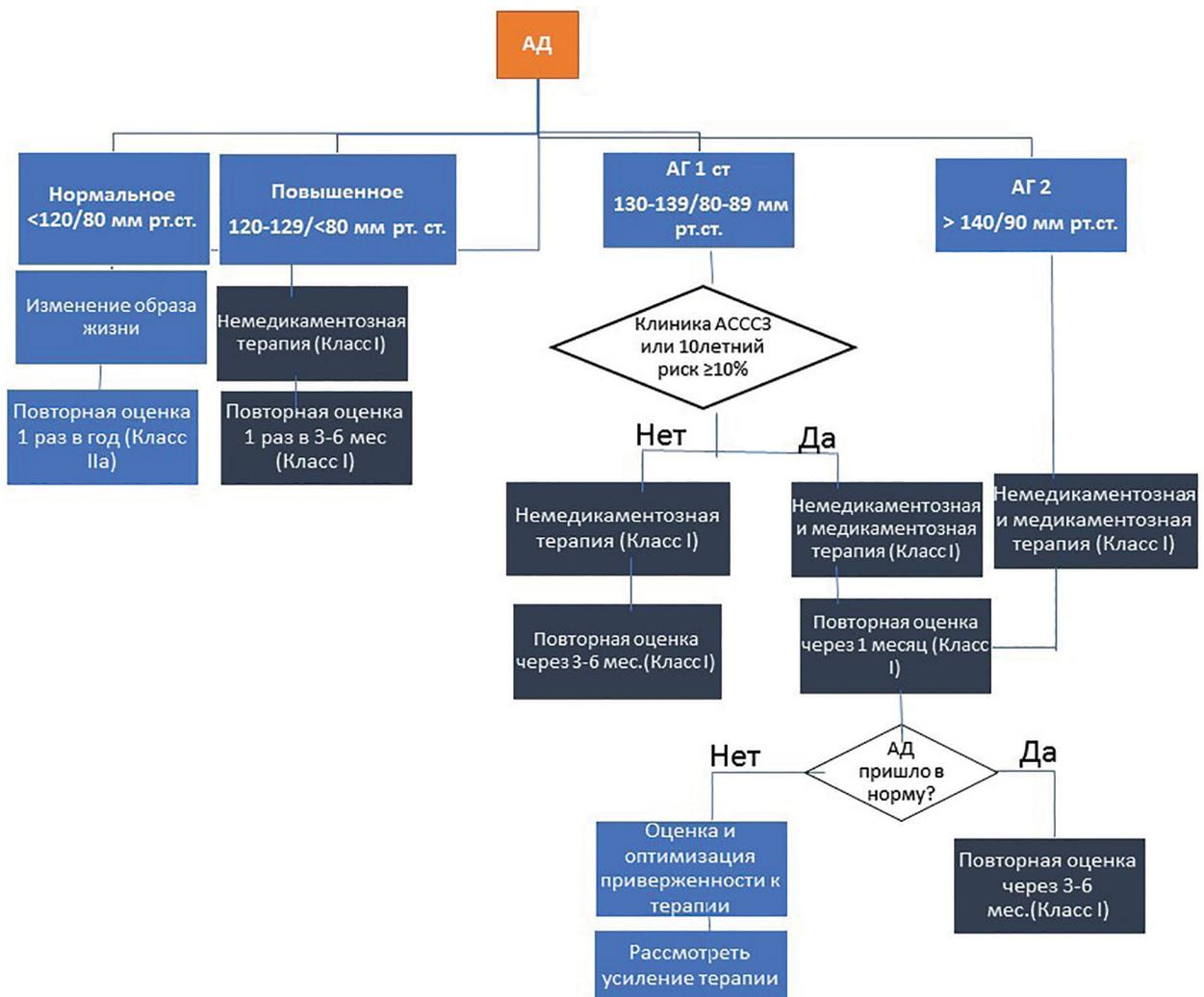
\* CVD diagnosis — cerebrovascular disease: ischemic, hemorrhagic stroke, TIA; ischemic heart disease: myocardial infarction, angina, revascularization; atherosclerotic plaque imaging; heart failure, including NSrEF; peripheral arterial disease; atrial fibrillation

\*\* TOD includes pulse BP (in the elderly)  $\geq 60$  mmHg; carotid-femoral PWV  $> 40$  m/s; ankle-brachial index of  $< 0,9$ ; LVH in ECG: Sokolov-Lyons index  $> 3,5$  mV, RaVL  $> 1,4$  mV; Cornell index  $> 244$  mVxMS; LVH at Echocardiography: LVMWI:  $> 115$  g/m<sup>2</sup> in men and 95 g/m<sup>2</sup> in women; albuminuria (30–300 mg/day) or the ratio of albumin to creatinine (30–300 mg/g; a 3.4–34 mg/mmol, preferably in the morning portion of urine), CKD with GFR  $> 30$ –59 ml/min/1.72m<sup>2</sup> or severe CKD with GFR  $< 30$  ml/min/1.72m<sup>2</sup>, progressive retinopathy: hemorrhages or exudates, optic disk swelling



**Рисунок 1.** Изменение образа жизни и начало гипотензивной МТ при различных степенях АГ по ESC/ESH 2018 [15]

**Figure 1.** Lifestyle changes and the onset of antihypertensive drug therapy for different degrees of hypertension according to 2018 ESC / ESH



**Рисунок 2.** Тактика ведения больных с АГ ACC/AHA 2017 [14]

**Figure 2.** Management of patients with hypertension according to 2017 ACC / AHA [12]

У больных 65-80 лет, в соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018, МТ необходимо начинать при АД >140/90 мм рт.ст., у больных старше 80 лет — при АД ≥160/90 мм рт.ст. Ориентироваться нужно в первую очередь на биологический, а не хронологический возраст. Важно учитывать frailty (хрупкость, ослабленность здоровья), самостоятельность пациента и переносимость терапии. Лечение не должно быть не назначено или отменено на основании возраста, при условии, что оно необходимо и разрешено [15]. Согласно рекомендациям АСС/АНА 2017, выбор лечения зависит от выраженности АГ и мало зависит от возраста (Рис. 2) [14]. При наличии повышенного АД (САД 120-129 мм рт.ст.) рекомендована немедикаментозная терапия [14]. При АД 130-139/80-89 мм рт.ст. рекомендуется использовать немедикаментозную терапию — преимущественно изменение образа жизни [14]. Лекарственные препараты при АД 130-139/80-89 мм рт.ст. необходимо назначать пациентам с наличием ССЗ или при наличии, как минимум, 10% 10-летнего ССР. При АД ≥140/90 мм рт.ст. требуется обязательное назначе-

ние МТ, независимо от 10-летнего риска или наличия ССЗ [14].

## Целевые уровни АД

Согласно рекомендациям АСС/АНА 2017, целевые значения АД у всех пациентов должны быть менее 130/80 мм рт.ст. (Табл. 7) [14].

В рекомендациях ESH/ESC 2018 в общей популяции больных с АГ целевое АД <140/90 мм рт.ст., при хорошей переносимости <130/80 мм рт.ст. Целевой уровень систолического АД у больных с СД, ИБС, а также после перенесенных ОНМК/ТИА — 120-130 мм рт.ст., при ХБП и у пациентов ≥65 лет — 130-140 мм рт.ст. [15]. Обращает на себя внимание то, что прописан уровень АД, ниже которого снижение его нецелесообразно в связи с риском развития острого почечного повреждения. Ранее это было прописано лишь в нефрологических документах (Табл. 8). Целевой уровень диастолического АД для всех пациентов составляет 70-80 мм рт.ст. По СМАД целевое

**Таблица 7.** Целевые уровни АД [4, 12, 14, 15]  
**Table 7.** Target levels of blood pressure [4, 12, 14, 15]

Группа пациентов/ Patient group	2017 АСС/АНА	2018 ESC/ESH
Общая популяция/ Population	<130/80 мм рт.ст./ mmHg	<140/90 мм рт.ст. (<130/80 при хорошей переносимости)/ mmHg (<130/80 if tolerated)
СД/Diabetes mellitus	<130/80	120 — <130/70 — <80
ИБС/IHD	<130/80	120 — <130/70 — <80
ХБП/CKD	<130/80	130 — <140
После ОНМК/ТИА/ Stroke/TIA	<130/80	120 — <130
СН/ Heart failure	<130/80	
Болезни периферических артерий/ Peripheral artery disease	<130/80	
Лица пожилого и старческого возраста/Older patients (aged ≥65 years)	<130 у лиц ≥65 лет/ in patients ≥65 years	>65 лет САД 120 — <130 ≥65 лет 130 — <140 65 years SBP 120 — <130 ≥65 years 130 — <140

**Таблица 8.** Целевой уровень офисного АД в разных возрастных группах ESC/ESH 2018 [15]  
**Table 8.** Age-dependent target level of office BP according to 2018 ESC/ESH [15]

Возраст/ Age	САД, мм рт.ст./SBP, mm Hg					ДАД, мм рт.ст./ DBP, mm Hg
	АГ/ Hypertension	+СД/ +Diabetes	+ХБП/ +СКД	+ИБС/ +IHD	+Инсульт/ТИА/ +Stroke/TIA	
18-65 лет/ years	Целевое 130 или ниже, если переносит, не <120/ Target to 130 or lower if tolerated, not <120	Целевое <140 до 130, если переносит/ Target to <140 to 130 if tolerated	Целевое <140 до 130, если переносит/ Target to <140 to 130 if tolerated	Целевое 130 или ниже, если переносит, не <120/ Target to 130 or lower if tolerated, not <120		<80 до 70
65-79 лет/ years		Целевое <140 до 130, если переносит/ Target to <140 to 130 if tolerated				<80 до 70
>80 лет/ years		Целевое <140 до 130, если переносит/ Target to <140 to 130 if tolerated				<80 до 70
ДАД, мм рт.ст./ DBP, mm Hg	<80 до 70	<80 до 70	<80 до 70	<80 до 70	<80 до 70	<80 до 70

среднее САД составляет 125 мм рт.ст., по ДМАД — 130 мм рт.ст. [15].

## Выбор препаратов для контроля АД

В соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2013 года преимущества гипотензивной терапии обусловлены снижением АД как такового, не зависят от того, какие именно препараты для этого назначаются. Для монотерапии и комбинированной терапии АГ подходят диуретики (включая тиазидные

и тиазидоподобные — хлорталидон, индапамид), бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) и другие гипотензивные препараты (прямые ингибиторы ренина — ПИР, препараты центрального действия, альфа-адреноблокаторы —  $\alpha$ -АБ) [12]. В некоторых клинических ситуациях необходимо отдавать предпочтение определенным группам гипотензивных препаратов (Табл. 9) [12]. У пациентов с АГ и МС отдается предпочтение назначению ИАПФ, АРА и БКК, при наличии СД — ИАПФ и АРА [15].

**Таблица 9.** Выбор групп гипотензивных препаратов в определенных клинических ситуациях [4, 12, 14, 15]  
**Table 9.** Selection of antihypertensive drug groups in certain clinical situations [4, 12, 14, 15]

Ситуация/ Situation	2013 ESC/ESH	2017 ACC/AHA	2018 ESC/ESH
ГЛЖ/ LVH	ИАПФ, БКК, АРА/ ACEI, CCB, ARB		
Бессимптомный атеросклероз/ Asymptomatic atherosclerosis	БКК, ИАПФ/ CCB, ACEI		
ХБП: альбуминурия, снижение функции почек/ CKD: albuminuria, decreased kidney function	ИАПФ, АРА/ ACEI, ARA	Гипотензивные препараты первого ряда; при ХБП $\geq 3$ стадии или ХБП 1-2 стадии с альбуминурией $\geq 300$ мг/сут (мг/г) — ИАПФ, при их непереносимости — АРА/ Hypotensive first-line agents; CKD $\geq 3$ stage or CKD 1-2 stage with albuminuria $\geq 300$ mg/day (mg/g) — ACEI, with their intolerance — ARB	ИАПФ или АРА + БКК или ИАПФ или АРА + петлевой диуретик/ ACEIs or ARB + CCB or ACEIs or ARB + loop diuretic
Терминальная ХПН/после трансплантации почки/ ESRD/kidney transplant	ИАПФ, АРА/ ACEI, ARB	БКК/ CCB	
Инсульт, ТИА в анамнезе/ Stroke, history of TIA	Любой препарат, эффективно снижающий АД/ Any drug that effectively reduces BP	Тиазидные диуретики, ИАПФ, АРА или комбинация тиазидного диуретика с ИАПФ/ Thiazide diuretics, ACEI, ARB or a combination of thiazide diuretic with ACEI	
Инфаркт миокарда в анамнезе/ History of myocardial infarction	$\beta$ -АБ, ИАПФ, АРА/ $\beta$ -blocker, ACEI, ARB	$\beta$ -АБ целесообразно продолжать в течение 3 лет после перенесенного ИМ/ОКС; $\beta$ -АБ и/или БКК можно рассмотреть пациентам, перенесшим более чем 3 года назад ИМ/ОКС/ $\beta$ -blocker is advisable to continue for 3 years after IM/ACS; $\beta$ -blocker and/or CCB can be considered 3 years after IM/ACS	ИАПФ или АРА + $\beta$ -АБ или БКК или БКК + диуретик или $\beta$ -АБ + диуретик Монотерапию можно рассмотреть при низком риске АГ 1 степени или у очень пожилых ( $\geq 80$ )/ ACEI or ARB + $\beta$ -blocker or CCB or CCB + diuretic or $\beta$ -blocker + diuretic Monotherapy can be considered at low risk of 1-degree hypertension or in elder patients ( $\geq 80$ )

Таблица 9. (Продолжение)  
Table 9. (Continued)

Ситуация/ Situation	2013 ESC/ESH	2017 ACC/AHA	2018 ESC/ESH
Стенокардия/ Angina	β-АБ, БКК/ β-blocker, CCB	β-АБ, ИАПФ/АРА; при недостижении целевого АД и сохранении болей — дигидропиридиновый БКК; при недостижении целевого АД и отсутствии болей — дигидропиридиновый БКК, тиазидный диуретик и/или АМПК/ β-blocker, ACEI/ARB; in failure of target BP achievement and preservation of pain — dihydropyridine CCB; in failure of target BP achievement and absence of pain — dihydropyridine CCB, thiazide diuretic, and/or ARB	
Сердечная недостаточность со сниженной ФВ ЛЖ/ Heart failure with reduced LV EF	Диуретик, β-АБ, ИАПФ, АРА, анта- гонисты минера- локортикоидных рецепторов/ Diuretic, β-blocker, ACEI, ARB,	Не рекомендуются недигидропиридиновые БКК/ Non-dihydropyridine CCB are not recommended	
Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ/ Heart failure with preserved LV EF	mineralocorticoid receptor antagonists	Диуретики при застойных явлениях; при сохранении АД после устранения застойных явлений — ингибиторы АПФ/АРА и β-АБ/ In congestion — diuretics; in hypertension preservation after congestion elimination — ACEIs / ARB and β-blocker	
Аневризма аорты/ Aortic aneurysm	β-АБ/ β-blocker		β-АБ/ β-blocker
Фибрилляция предсердий, профилактика/ Atrial fibrillation, prevention	АРА, ИАПФ, β-АБ или антагонист минералокортико- идных рецепторов/ ARB, ACEI, β-blocker or miner- alocorticoid receptor antagonists		АРА/ ARB
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков/ Atrial fibrillation, ventricular rhythm control	β-АБ, недигидропи- ридиновый БКК/ β-blocker, non-dihy- dropyridine CCB		
Патология перифе- рических артерий/ Peripheral artery disease	ИАПФ, БКК/ ACEI, CCB	Пациенты должны лечиться также, как и без поражения периферических артерий/ Treatment approach same as in absence of peripheral artery disease	
ИСАГ (пожилой и старческий возраст) ISH (elderly and senile age)	Диуретик, БКК/ Diuretic, CCB		
Метаболический синдром/ Metabolic syndrome	ИАПФ, АРА, БКК/ ACEI, ARB, CCB	Оптимальная МТ не определена, существуют опасения в отношении тиазидных диуретиков и β-АБ из-за способности увеличивать инсулинорезистентность и дислипидемию. Но хлорталидон улучшал СС и почечные исходы. Более новые сосудорасширяющие β-АБ (лабеталол, карведилол и небиволол) нейтрально или благоприятно влияют на метаболические профили/ Optimal DT has not been determined; there are concerns about thiazide diuretics and beta-blockers due to their ability to increase insulin resistance and dyslipidemia. However, chlorthalidone improved CV and renal outcomes. Newer vasodilating beta-blockers (labetalol, carvedilol and nebivolol) have neutral or beneficial effects on metabolic profiles	
Сахарный диабет/ Diabetes mellitus type 2	ИАПФ, АРА/ ACEI, ARB	Гипотензивные препараты первого ряда (диуретики, ИАПФ, АРА, БКК) полезны и эффективны/ Hypotensive first-line agents (diuretics, ACEI, ARB, CCB) are useful and effective	

Таблица 9. (Окончание)  
Table 9. (The ending)

Ситуация/ Situation	2013 ESC/ESH	2017 ACC/АНА	2018 ESC/ESH
Беременность/ Pregnancy	Метилдопа, β-АБ, БКК/ Methyldopa, β-blocker, CCB	Метилдопа, нифедипин и/или лабеталол/ Methyldopa, nifedipine and/or labetalol	
Негроидная раса/ Negroid race	Диуретик, БКК / Diuretic, CCB	Начальная терапия у лиц без СН и ХБП должна включать тиазидные диуретики или БКК/ Initial therapy in patients without HF and CKD should include thiazide diuretics or CCB	
Аортальный стеноз/ Aortic stenosis		Нет доказательств, что гипотензивная терапия приводит к чрезмерной гипотензии. Хотя нет специфических исследований, сравнивавших различные класс гипотензивных препаратов у этой группы, ИАПФ и АРА могут иметь преимущества из-за регресса фиброза ЛЖ, уменьшения одышки и увеличения переносимости нагрузок. Начинать с низких доз, медленно титровать/ There is no evidence that hypotensive therapy leads to excessive hypotension. Although there are no specific studies comparing different classes of antihypertensive drugs in this group, ACEIs and ARBs may have benefits due to regression of LV fibrosis, shortness of breath and improvement of exercise tolerance. Low initial dose, slow titration	
Аортальная недостаточность/ Aortic insufficiency		Избегать урежающих препаратов, в т.ч. β-АБ/ Avoid heart rate lowering drugs, including β-blocker	

В соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2018 основой терапии АГ должны быть препараты, которые в РКИ доказали способность снижать АД и риск развития СС событий — ИАПФ, АРА, БКК и тиазидные/тиазидоподобные диуретики [15]. Акцент на пациентах с МС в этом разделе рекомендаций отсутствует.

ACC/АНА 2017 года рекомендуют начинать лечение АГ с препаратов первого ряда, к которым относятся тиазидные/тиазидоподобные диуретики, ИАПФ, АРА и БКК (Табл. 10) [14]. Отмечено, что при МС оптимальная МТ не определена, существуют опасения

в отношении тиазидных диуретиков и β-АБ из-за способности увеличивать инсулинорезистентность и дислипидемию. Хлорталидон в исследованиях показал улучшение сердечно-сосудистых и почечных исходов. Более новые сосудорасширяющие β-АБ (лабеталол, карведилол и небиволол) нейтрально или благоприятно влияют на метаболические профили. При СД полезны и эффективны гипотензивные препараты первого ряда (диуретики, ИАПФ, АРА, БКК) [15]. При назначении терапии обязательно учитывать противопоказания к определенным группам и отдельным лекарственным препаратам (Табл. 11).

Таблица 10. Гипотензивные препараты первого ряда по ACC/АНА 2017 [14]  
Table 10. 2017 ACC / АНА first- and second-line antihypertensive agents [14]

Группа ЛС/ Drug group	Название ЛС/ Drug	Доза, мг/сут/ Dosage (mg/day) *	Крат- ность, раз/сут/ Daily Fre- quency	Комментарии/ Comments
<b>Препараты первого ряда /First-Line Treatment</b>				
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики/ Thiazide or thiazide-type diuretics	Хлорталидон/ Chlorthalidone	12,5-25	1	Хлорталидон является препаратом выбора, т.к. имеет длительный период полувыведения и доказано снижает частоту СС-событий/ Chlorthalidone is a drug of choice based on its prolonged half-life and proven reduction of CVD
	Гидрохлортиазид/ Hydrochlorothiazide	25-50	1	Необходим контроль гипонатриемии, гипокалиемии, уровня мочевины и кальция/ Hypонатremia, hypokalemia, uric acid and calcium monitoring
	Индапамид/ Indapamide	1,25-2,5	1	Использовать с осторожностью у пациентов с подагрой в анамнезе, если не получают терапии, снижающую мочевую кислоту/ Use with caution in patients with history of acute gout unless patient receives uric acid-lowering drugs
	Метолазон/ Metolazone	2,5-10,0	1	

Таблица 10. (Продолжение)  
Table 10. (Continued)

Группа ЛС/ Drug group	Название ЛС/ Drug	Доза, мг/сут/ Dosage (mg/day) *	Крат- ность, раз/сут/ Daily Fre- quency	Комментарии/ Comments
ИАПФ/ ACEI	Беназеприл/ Benazepril	10-40	1 или 2/ 1 or 2	Не использовать в комбинации с АРА или прямыми ингибиторами ренина/ Do not use in combination with ARBs or direct renin inhibitor
	Каптоприл/ Captopril	12,5-150	2 или 3/ 2 or 3	Повышают риск гиперкалиемии, особенно у пациентов с ХБП либо у пациентов, получающих препараты калия и калийсберегающие ЛС/ Risk of hyperkalemia, especially in patients with CKD or receiving potassium supplements or potassium-sparing drugs
	Эналаприл/ Enalapril	5-40	1 или 2/ 1 or 2	Имеется риск ОПП у пациентов с тяжелым двусторонним стенозом почечных артерий/ Risk of acute kidney injury in patients with severe bilateral renal artery stenosis
	Фозиноприл/ Fosinopril	10-40	1	Не использовать, если у пациентов ангионевротический отек на ИАПФ в анамнезе/ Do not use in patients with a history of ACEI-induced angioedema
	Лизиноприл/ Lisinopril	10-40	1	Противопоказаны при беременности/Avoid in pregnancy
	Моэксиприл/ Moexipril	7,5-30	1 или 2/ 1 or 2	
	Периндоприл/ Perindopril	4-16	1	
	Квинаприл/ Quinapril	10-80	1 или 2/ 1 or 2	
	Рамиприл/ Ramipril	2,5-10	1 или 2/ 1 or 2	
	Трандолаприл/ Trandolapril	1-4	1	
	АРА/ ARB	Азилсартан/ Azilsartan	40-80	1
Кандесартан/ Candesartan		8-32	1	Повышают риск гиперкалиемии, особенно у пациентов с ХБП либо у пациентов, получающих препараты калия и калийсберегающие ЛС/ Risk of hyperkalemia, especially in patients with CKD or receiving potassium supplements or potassium-sparing drugs
Эпросартан/ Erosartan		600-800	1 или 2/ 1 or 2	Имеется риск ОПП у пациентов с тяжелым двусторонним стенозом почечных артерий/ Risk of acute kidney injury in patients with severe bilateral renal artery stenosis
Ирбесартан/ Irbesartan		150-300	1	Не использовать, если у пациента в анамнезе ангионевротический отек на прием АРА. Пациенты с ангионевротическим отеком на ИАПФ могут получать АРА, начиная через 6 недель после отмены ИАПФ/ Do not use in patients with a history of ARB-induced angioedema. Patients with a history of ACEI-induced angioedema can receive ARB 6 weeks after ACEI withdrawal
Лосартан/ Losartan		50-100	1 или 2/ 1 or 2	Противопоказаны при беременности/Avoid in pregnancy
Олмесартан/ Olmesartan		20-40	1	
Телмисартан/ Telmisartan		20-80	1	
Валсартан/ Valsartan		80-320	1	
БКК дигидропиридинового ряда/ CCB-dihydropyridines	Амлодипин/ Amlodipine	2,5-10	1	Избегать применения у пациентов с ХСН с низкой ФВ, при необходимости возможно назначение амлодипина и фелодипина/ Avoid use in patients with CHF with reduced EF; amlodipine or felodipine may be used as required
	Фелодипин/ Felodipine	5-10	1	Возможны дозозависимые отеки нижних конечностей, более характерно для женщин, чем для мужчин/ Dose-dependent lower extremity edema may occur, more common in women
	Исрадипин/ Isradipine	5-10	2	
	Никардипин Nisoldipine SR	5-20	1	
	Нифедипин Nifedipine LA	60-120	1	
БКК недигидропиридинового ряда/ CCB-non-dihydropyridines	Дилтиазем СР Diltiazem SR	180-360	2	Исключить комбинации с $\beta$ -АБ в связи с повышением риска развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады/ Avoid use with beta blockers because of increased risk of bradycardia and heart block
	Дилтиазем ER Diltiazem ER	120-480	1	
	Верапамил ИР Verapamil IR	40-80	3	Не применять у пациентов с ХСН с низкой ФВ/ Do not use in patients with CHF with reduced EF
	Верапамил СР Verapamil SR	120-480	1 или 2/ 1 or 2	Могут быть лекарственные взаимодействия с дилтиаземом и верапамилом (опосредованные СYP3A4)/ Drug interactions with diltiazem and verapamil may occur (CYP3A-mediated)
	Верапамил ER Verapamil- delayed onset ER (various forms)	400-480	1 н/ночь/ (in the evening)	

Таблица 10. (Продолжение)  
Table 10. (Continued)

Группа ЛС/ Drug group	Название ЛС/ Drug	Доза, мг/сут/ Dosage (mg/day) *	Крат- ность, раз/сут/ Daily Fre- quency	Комментарии/ Comments
<b>Препараты второго ряда/ Second-Line Treatment</b>				
Петлевые диуретики/ Loop diuretics	Буметанид Bumetanide	0,5-4	2	Предпочтительно назначать пациентам с клинически явной СН. Предпочтительно использовать вместо тиазидных диуретиков у пациентов с ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> / Preferred in patients with symptomatic HF. Preferred over thiazides in patients with moderate-to-severe CKD (GFR <30 mL/min / 1.73 m <sup>2</sup> )
	Фуросемид Furosemide	20-80	2	
	Торасемид Torsemide	5-10	1	
Калийсберегающие диуретики/ Potassium sparing diuretics	Амилорид Amiloride	5-10	1 или 2/ 1 or 2	Используются в монотерапии и обладают минимальным гипотензивным эффектом. Комбинация калийсберегающих диуретиков с тиазидными целесообразна у пациентов с гипокалиемией на фоне монотерапии тиазидами. Не использовать у пациентов с ХБП с СКФ <45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> . / Used as monotherapy; has minimal antihypertensive effect. Combination with thiazides can be considered in hypokalemia on thiazide monotherapy Avoid in severe CKD (GFR <45 mL/min / 1.73 m <sup>2</sup> )
	Триамтерен Triamterene	50-100	1 или 2/ 1 or 2	
Антагонисты альдостерона/ Aldosterone antagonists	Эплеренон Eplerenone	50-100	1 или 2/ 1 or 2	Препарат выбора при первичном альдостеронизме и резистентной АГ/ Drug of choice in primary aldosteronism and resistant hypertension.  Спиронолактон имеет высокий риск появления гинекомастии и импотенции по сравнению с эплереноном. Входит в комплексную терапию при лечении резистентной АГ. Не применять совместно с калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими препаратами или при выраженной почечной дисфункции / Spironolactone is associated with higher risk of gynecomastia and impotence compared with eplerenone; use in resistant hypertension polytherapy. Avoid use with potassium supplements, potassium-sparing diuretics, or in severe kidney disease. Eplerenone often requires twice-daily dosing for adequate BP lowering Эплеренон требует двукратного дозирования для адекватного снижения АД / Eplerenone often requires twice-daily dosing for adequate BP lowering
	Спиронолактон Spironolactone	25-100	1	
Кардиоселективные β-АБ/ β-blocker—cardioselective	Атенолол Atenolol	25-100	1 или 2/ 1 or 2	β-АБ не рекомендуются в качестве препаратов первой линии, если у пациента нет ИБС или СН / Not recommended as first-line treatment unless in IHD or HF. Preferred in patients with bronchospasm requiring a beta blocker Бисопролол и метопролола сукцинат показаны пациентам с СН с низкой ФВ. Избегать резкого прекращения / Bisoprolol and metoprolol succinate are preferred in HF with reduced EF. Avoid abrupt discontinuation
	Бетаксолол Betaxolol	5-20	1	
	Бисопролол Bisoprolol	2,5-10	1	
	Метопролола тартрат Metoprolol tartrate	100-400	2	
	Метопролола сукцинат Metoprolol succinate	50-200	1	
Кардиоселективные и вазодилатирующие β-АБ/ β-blocker—cardioselective and vasodilatory	Небиволол Nebivolol	5-40	1	Избегать резкого прекращения. Небиволол приводит к вазодилатации, опосредованной оксидом азота/ Cause nitric oxide-induced vasodilation. Avoid abrupt discontinuation
Некардиоселективные β-АБ/ β-blocker—noncardioselective	Надолол Nadolol	40-120	1	Избегать резкого прекращения. Не применять у пациентов с обструктивной патологией дыхательных путей/ Avoid in airway obstruction. Avoid abrupt discontinuation
	Пропранолол IR Propranolol IR	160-480	2	
	Пропранолол LA Propranolol LA	80-320	1	

Таблица 10. (Окончание)  
Table 10. (The ending)

Группа ЛС/ Drug group	Название ЛС/ Drug	Доза, мг/сут/ Dosage (mg/day) *	Крат- ность, раз/сут/ Daily Fre- quency	Комментарии/ Comments
β-АБ с вну- тренней симпати- метической активно- стью/ β-blocker intrinsic sym- pathomimetic activity	Ацебутолол Acebutolol	200-800	2	Избегать резкого прекращения. Избегать в большинстве случаев, особенно при ИБС и СН / Generally avoid, especially in IHD or HF. Avoid abrupt discontinuation
	Картеолол Carteolol	2,5-10	1	
	Пенбутолол Penbutolol	10-40	1	
	Пиндолол Pindolol	10-60	2	
αβ-АБ/ αβ-blocker	Карведилол Carvedilol	12,5-50	2	Карведилол предпочтителен для пациентов с СН с низкой ФВ. Избегать резкого прекращения / Carvedilol is preferred in patients with HF with reduced EF. Avoid abrupt discontinuation
	Карведилола фосфат Carvedilol phosphate	20-80	1	
	Лабеталол Labetalol	200-800	2	
Прямые ингибиторы ренина/ Direct renin inhibitor	Алискирен Aliskiren	150-300	1	Не применять в комбинации с ИАПФ и АРА. Алискирен препарат очень длительного действия. Повышают риск гиперкалиемии у пациентов с ХБП либо в комбинации с препаратами калия и калийсберегающими препаратами. Алискирен может вызвать ОПП у пациентов с тяжелым стенозом почечных артерий. Противопоказан при беременности / Do not use in combination with ACEI or ARB. Very long acting drug. Increased risk of hyperkalemia in CKD or in patients on potassium supplements or potassium-sparing drugs. May cause acute kidney injury in severe bilateral renal artery stenosis. Avoid in pregnancy.
α <sub>1</sub> -АБ/ α <sub>1</sub> -blocker	Доксазозин Doxazosin	1-8	1	Вызывает ортостатическую гипотензию, особенно у пожилых пациентов. Может применяться как препарат второй линии у пациентов с ДГПЖ в анамнезе / Cause orthostatic hypotension, especially in older patients. May be used as a second-line agent in BPH
	Празозин Prazosin	2-20	2 или 3 2 or 3	
	Теразозин Terazosin	1-20	1 или 2 1 or 2	
Препараты центрально- го действия/ Central- acting drugs	Клонидин per os Clonidine oral	0,1-0,8	2	Препараты последней линии в связи с негативным влиянием на ЦНС, особенно у пожилых. Избегать резкой отмены клонидина, т.к. может индуцировать гипертонический криз, особенно у пожилых пациентов; необходимо избегать его применения / Last-line treatment because of significant CNS adverse effects, especially in older patients. Avoid abrupt discontinuation of clonidine, which may induce hypertensive crisis, especially in older patients; clonidine must be tapered to avoid rebound hypertension
	Клонидин Clonidine patch	0,1-0,3	1 в нед/ 1 weekly	
	Метилдопа Methyldopa	250-1000	2	
	Гуанфацин Guanfacine	0,5-2	1	
Прямые вазо- дилататоры/ Direct vasodi- lators	Гидралазин	250-200	2 или 3	Вызывают задержку натрия и воды и рефлекторную тахикардию; используются совместно с бета-блокаторами и диуретиками. Гидралазин может вызывать лекарственную волчанку при применении в высоких дозах. Миноксидил ассоциирован с гирсутизмом и требует назначения петлевых диуретиков. Может индуцировать развития выпота в полости перикарда / Cause sodium and water retention and reflex tachycardia; use in combination with beta blockers and diuretics. Hydralazine in high doses can cause drug-induced lupus. Minoxidil is associated with hirsutism; should be combined with loop diuretics. May induce pericardial effusion
	Миноксидил	5-100	1-3	

**Таблица 11.** Абсолютные и относительные противопоказания к использованию специфических гипотензивных лекарств [15]

**Table 11.** Absolute and relative contraindications to the use of specific antihypertensive drugs [15]

Лекарство/ Drug	Противопоказания/ Contraindications	
	Абсолютные/ Absolute	Относительные/ Relative
Тиазидные/тиазидоподобные диуретики/ Diuretics (thiazides/thiazide-like, e.g. chlorthalidone and indapamide)	Подагра/ Gout	Метаболический синдром/Metabolic syndrome Нарушение толерантности к глюкозе/ Glucose intolerance Беременность /Pregnancy Гиперкальциемия / Hypercalcaemia Гипокалиемия/ Hypokalaemia
β-blocker	Астма / Asthma Любая высокоуровневая синоатриальная или атриовентрикулярная блокада / Any high-grade sinoatrial or atrioventricular block Брадикардия <60 в мин / Bradycardia (heart rate <60 beats per min)	Метаболический синдром / Metabolic syndrome Нарушение толерантности к глюкозе / Glucose intolerance Спортсмены и физически активные пациенты / Athletes and physically active patients Тахикардия / Tachycardia Сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ / Heart failure (HF with reduced EF, NYHA class III or IV) Предшествующий отек нижних конечностей / Pre-existing severe leg oedema
БКК: дигидропиридины / Calcium antagonists: dihydropyridines	Серьезная дисфункция ЛЖ (ФВ <40%) / Severe LV dysfunction (LV ejection fraction <40%) Любая высокоуровневая синоатриальная или атриовентрикулярная блокада / Any high-grade sinoatrial or atrioventricular block Брадикардия <60 в минуту / Bradycardia (heart rate <60 beats per min)	Запор / Constipation
БКК: верапамил, дилтиазем/ Calcium antagonists: verapamil, diltiazem	Беременность / Pregnancy Ангioneвротический отек / Previous angioedema Гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л) / Hyperkalemia (potassium >5.5 mmol/L) Билатеральный стеноз почечных артерий / Bilateral renal artery stenosis	Женщины детородного потенциала без надежной контрацепции / Women of reproductive age without reliable contraception
Ингибиторы АПФ/ ACE inhibitors	Беременность // Pregnancy Гиперкалиемия (>5.5 ммоль/л) / Hyperkalemia (potassium >5.5 mmol/L) Билатеральный стеноз почечных артерий / Bilateral renal artery stenosis	Женщины детородного потенциала без надежной контрацепции / Women of reproductive age without reliable contraception
АРА / ARB	Беременность // Pregnancy Гиперкалиемия (>5.5 ммоль/л) / Hyperkalemia (potassium >5.5 mmol/L) Билатеральный стеноз почечных артерий / Bilateral renal artery stenosis	Женщины детородного потенциала без надежной контрацепции / Women of reproductive age without reliable contraception
АМРК / MCA	СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> / eGFR <30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> Гиперкалиемия / Hyperkalemia (potassium >5.5 mmol/L)	

## Обоснование выбора препаратов при АГ и МС

Подходить к назначению гипотензивных препаратов у пациентов с АГ и МС необходимо особенно тщательно, т.к. некоторые лекарственные средства могут усиливать метаболические нарушения [3, 7]. Целесообразно использовать препараты, которые могут улучшить или, по крайней мере, не ухудшить чувствительность тканей к инсулину. К ним относятся блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС: ИАПФ, АРА) и БКК (как дигидропиридиновые, так и недигидропиридиновые) [3].

Блокада РААС сопровождается благоприятными метаболическими эффектами: повышением чувстви-

тельности тканей к инсулину, повышением секреции инсулина, повышением поглощения глюкозы тканями за счёт снижения активности СНС и улучшения кровотока в скелетных мышцах, улучшением передачи сигнала рецепторами инсулина, влиянием на уровень свободных жирных кислот и на жировую ткань, активацией PPAR-γ рецепторов. В связи с этим в лечении АГ у больных с МС основное место принадлежит ИАПФ и АРА [6].

Несомненное достоинство этих препаратов — отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Указанные препараты обладают органопротективным эффектом: уменьшают ГЛЖ, замедляют ремоделирование и фиброз миокарда, снижают альбуминурию, протеинурию,

предотвращают нефроангиосклероз и развитие терминальной ХБП [6]. Кроме того, они способны предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого и очень высокого риска, в том числе у больных АГ с МС и СД 2 типа.

Выделяют 3 группы ИАПФ в зависимости от химической структуры: содержащие SH-группу (каптоприл, зофеноприл), карбоксильную группу (эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, трандолаприл, спираприл, цилазаприл, лизиноприл), фосфинильную группу (фозиноприл). Поскольку при АГ и метаболических нарушениях часто имеет место увеличение объема жировой ткани, то выбор конкретного ИАПФ должен учитывать его липофильность, потому как более высокий уровень липофильности определяет более значительную тканевую аффинность препарата (т.е. способность оказывать влияние на активность АПФ не только в плазме крови, но и непосредственно в тканях). Высокой липофильностью обладают активные метаболиты фозиноприла, квинаприла, трандолаприла, рамиприла и периндоприла; умеренной — эналаприла, мозексиприла и каптоприл; лизиноприл относится к гидрофильным соединениям. Большинство ИАПФ элиминируется почками, только 4 препарата (зофеноприл, фозиноприл, трандолаприл, спираприл) имеют двойной путь выведения — через печень и почки.

Эффект блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА), или сартанов, также связан с подавлением активности РААС, но при этом они не влияют на систему брадикинина. По антигипертензивной эффективности ИАПФ и АРА равнозначны, но последние имеют лучший профиль переносимости, т.к. не вызывают кашель, ангионевротический отек. АРА обеспечивают более высокую приверженность к терапии среди больных с АГ из-за лучшего профиля переносимости, отсутствия «ускользания» гипотензивного эффекта [6].

АРА не оказывают влияние на липидный и пуриновый обмены, за исключением лозартана, для которого доказана возможность снижения уровня мочевой кислоты. Кроме того, липофильные АРА улучшают чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмены благодаря взаимодействию с PPAR $\gamma$ -рецепторами.

БКК, или антагонисты кальция, обладают выраженным вазодилатирующим действием в результате инактивации потенциал-зависимых кальциевых каналов и блокирования поступления потоков кальция в гладкомышечные клетки сосудов. В зависимости от химической структуры выделяют 3 группы антагонистов кальция: дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.), фенилалкиламины (верапамил) и бензодиазепины (дилтиазем). Недигидропиридиновые антагонисты кальция обладают отрицательным ино- и дромотропным действием. Дигидропиридиновые антагонисты кальция оказы-

вают выраженное вазодилатирующее действие на периферические артерии, не влияют на проводящую систему сердца, практически не снижают сократительную способность миокарда.

Для лечения АГ у больных с МС, а также с СД 2 типа применяют как недигидропиридиновые (верапамил, дилтиазем), так и дигидропиридиновые БКК пролонгированного действия. БКК не оказывают отрицательного влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмены. Снижение новых случаев СД 2 типа при длительной терапии БКК в сочетании с ИАПФ установлено в исследованиях ASCOT (амлодипин + периндоприл), INVEST (верапамил + трандолаприл). Из группы БКК наиболее выраженными профилактическими эффектами по отношению к когнитивным расстройствам обладает нитрендипин (на 55%) [3].

$\beta$ -АБ (кроме вазодилатирующих) и диуретики следует рассматривать только как дополнительные препараты при МС. Однако при высокой активности СНС и необходимости назначения этой группы препаратов во избежание негативного влияния на показатели углеводного и липидного обмена целесообразно использовать только кардиоселективные  $\beta$ -АБ (небиволол, бисопролол, метопролол сулфонат медленного высвобождения) или препараты с вазодилатирующими свойствами (небиволол, некардиоселективный  $\alpha\beta$ -АБ карведилол). Карведилол снижает ОПСС, улучшает клубочковую фильтрацию и снижает инсулинорезистентность [3].

Тиазидные диуретики могут оказывать неблагоприятное влияние на углеводный и липидный обмен. Тем не менее, гиперволемиа, развивающаяся при МС вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды, часто приводит к необходимости применения диуретиков. Препаратами выбора из тиазидоподобных диуретиков являются хлорталидон и индапамид. Петлевые диуретики при лечении МС не рекомендуются, т.к. могут вызывать НТГ, глюкозурию, развитие гиперосмолярных состояний [3].

Агонисты I<sub>2</sub>-имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин) могут использоваться при МС в связи с тем, что улучшают чувствительность тканей к инсулину и способствуют снижению веса [3].

$\alpha$ -АБ также снижают инсулинорезистентность, улучшают углеводный, липидный обмен. Но могут вызывать постуральную гипотензию, в связи с чем их целесообразно комбинировать с  $\beta$ -АБ [3].

## Моно- и комбинированная терапия АГ

Рекомендации ESC/ESH 2018 года предлагают начинать лечение большинства пациентов комбинацией из двух лекарственных препаратов, а не с монотерапии (Табл. 12). На первой ступени необходимо назначить двойную комбинацию ИАПФ (или АРА) с БКК (или диуретиком тиазидным/тиазидоподоб-

**Таблица 12.** Алгоритм выбора терапии при АГ ESH/ESC 2018 [15]  
**Table 12.** Therapy choice in hypertension according to 2018 ESH/ESC [15]

	Группы препаратов/ Drug groups	Примечания/ Comments
1 степень (начальная терапия) — двойная комбинация/ Step 1 (initial therapy) — dual combination	ИАПФ или АРА + АСА или диуретик (при ХБП — петлевой)/ ACEI or ARB + CCB or diuretic (loop in CKD)	Монотерапию можно рассмотреть при АГ 1 ст. с САД <150 мм рт.ст. низкого риска, у очень пожилых (≥80 лет), хрупких больных/ Consider monotherapy in low risk grade 1 hypertension (systolic BP <150mmHg), or in very old (80 years) or frailer patients
2 степень — тройная комбинация/ Step 2 — triple combination	ИАПФ или АРА + АСА + диуретик/ ACEI or ARB + CCB + diuretic	
3 степень — тройная комбинация + спиронолактон или другие препараты/ Step 3 — triple combination + spironolactone or another drug	Резистентная АГ: добавить спиронолактон 25-50 мг/сутки или другие диуретики, α-АБ или β-АБ/ Resistant hypertension: add spironolactone (25–50 mg o.d.) or other diuretic, alpha-blocker or beta-blocker	При необходимости возможно направление в специализированный центр для дальнейшего обследования/ Referral to a medical specialist as required

ным или петлевым при ХБП). Монотерапию можно рассмотреть при низком ССР при АД 140-159/90-99 мм рт.ст. или у пациентов старческого возраста (> 80 лет) или хрупких пациентов. При неэффективности двойной комбинации — переходят ко второй ступени терапии и назначают тройную комбинацию: ИАПФ (или АРА) с БКК и диуретиком (тиазидным/тиазидоподобным или петлевым при ХБП). При неэффективности тройной комбинации — переходят к третьей ступени терапии и добавляют к принимаемой комбинации спиронолактон 25-50 мг/сутки или другие диуретики, альфа-блокаторы или β-АБ [15].

Монотерапию можно рассматривать при низком ССР при АД 140-159/90-99 мм рт.ст. или у пациентов старческого возраста (> 80 лет) или хрупких (frailty) пациентов [15].

В соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2018 года, добавление β-АБ при АГ рассматривают на любой ступени при наличии к ним показаний: СН, стенокардия, перенесенный ИМ, ФП или у молодых женщин с планируемой беременностью [15]. В Американских рекомендациях отмечено, что β-АБ являются предпочтительными гипотензивными препаратами у больных с АГ и патологией грудного отдела аорты [14]. Напротив, у больных с хронической аортальной недостаточностью необходимо лечить систолическую АГ препаратами, не замедляющими ЧСС, и избегать β-АБ. Это связано с тем, что при замедлении ЧСС увеличивается время диастолического наполнения и, следовательно, увеличивается аортальная регургитация [14].

АСС/АНА 2017 года также рекомендуют у взрослых с АД ≥140/90 мм рт.ст. и средним АД на ≥20/10 мм рт.ст. выше целевого назначать гипотензивную МТ двумя препаратами разных классов из первого ряда (либо в виде отдельных препаратов, либо в виде фиксированной комбинации) [14]. Монотерапия АГ целесообразна у больных с АД АД≥130/80 мм рт.ст. с последующей титрацией дозы или добавле-

нием других препаратов для достижения целевого АД [14].

Течение АГ при МС характеризуется рефрактерностью к проводимой терапии, поэтому данной группе пациентов сразу после выявления АГ целесообразно назначать комбинированную терапию. При этом следует избегать двухкомпонентной терапии, включающей диуретик и β-АБ [3, 7]. При использовании диуретиков необходимо дополнительно назначать калийсберегающий препарат, т.к. гипокалиемия может ухудшать толерантность к глюкозе [15].

В рекомендациях ESH/ESC 2018 года сделан акцент на низкой приверженности к лечению, как основной причине плохого контроля АД [15]. В связи с этим предложено использование так называемых «single pill combination» (SPC) и «poly pill». SPC представляют собой фиксированную комбинацию двух и более лекарственных препаратов, влияющих на определенный фактор риска (например, фиксированные комбинации гипотензивных препаратов). SPC предпочтительны для большинства пациентов. Упрощенный алгоритм медикаментозной гипотензивной терапии включает SPC из ИАПФ или АРА с БКК или/и тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в качестве основной стратегии лечения для большинства пациентов, с добавлением β-АБ при наличии специфических показаний [15]. Poly pill представляют собой комбинацию двух и более лекарственных препаратов, влияющих на различные факторы риска. Например, комбинация гипотензивных препаратов с дезагрегантами и статинами [15].

И в Европейских, и в Американских рекомендациях сделан акцент на том, что однократный прием лекарственных препаратов предпочтительнее, так как в этом случае у пациентов повышается приверженность к терапии. Кроме того, приверженность к терапии при приеме фиксированных комбинаций лучше, чем при приеме препаратов по отдельности [14, 15].

## Лечение пациентов с АГ и МС с целью снижения ССР

Изолированная гипотензивная терапия недостаточно снижает ССР у пациентов с АГ умеренного риска и более, а также у пациентов с установленными ССЗ. Лечение статинами приводит у этих пациентов даже на фоне оптимального контроля АД к снижению риска ИМ на  $\frac{1}{3}$  и инсульта на  $\frac{1}{4}$  [15].

В связи с этим при наличии дислипидемии больным с МС необходимо назначать статины в максимальных или максимально переносимых дозах. При непереносимости статинов необходимо назначить эзетимиб или секвестранты желчных кислот, либо их комбинации [2, 9].

Основной целью лечения дислипидемии при МС является коррекция ХС ЛПНП. Целевым уровнем ХС ЛПНП для пациентов очень высокого риска является  $<1,8$  ммоль/л или снижение на 50% при исходном уровне 1,8-3,5 ммоль/л; для пациентов высокого риска  $<2,6$  или снижение на  $\geq 50\%$  от исходного уровня [2, 9]. При недостижении целевого ХС ЛПНП необходимо назначить комбинацию статина и эзетимиба [2, 9].

Антиагрегантная терапия, особенно низкие дозы аспирина, рекомендуется с целью вторичной профилактики больным с АГ, но не рекомендуются с целью первичной профилактики (пациентам без ССЗ) [15]. Это отмечено в рекомендациях ESH/ESC 2018 года. В Американских рекомендациях внимания аспирина и статинам практически не уделяется [14]. В Российских рекомендациях по ведению коморбидных пациентов отмечается, что вопрос о назначении дезагрегантов в качестве первичной профилактики ССЗ при МС окончательно не решен. У больных с АГ и МС и очень высоком риске следует рассмотреть назначение ацетилсалициловой кислоты при условии хорошего контроля АД [3]. При наличии факторов риска эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта ацетилсалициловая кислота может назначаться под «прикрытием» ингибиторов протонной помпы и/или ребамипида — универсального гастроэнтеропротектора. Клопидогрель рекомендуется как альтернативная дезагрегантная терапия при непереносимости АСК [3].

## Заключение

Таким образом, АГ у больных с МС является крайне актуальной проблемой. Необходимо своевременно диагностировать АГ у больных с МС при повышении офисного систолического АД  $\geq 140$  и/или диастолического АД  $\geq 90$  мм рт.ст. и/или при средних значениях суточного АД при СМАД  $\geq 130/80$  мм рт.ст. и/или средних значениях АД при ДМАД  $\geq 135/85$  мм рт.ст. Большинство пациентов с МС имеют высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск, что требует безотлагательного начала медикаментозной

антигипертензивной терапии. Целевой уровень АД у большинства пациентов с МС — 120-130/70-80 мм рт.ст. Лечение большинства пациентов с АГ необходимо начинать с комбинации из двух лекарственных препаратов. На первой ступени необходимо назначить двойную комбинацию ИАПФ (или АРА) с БКК (или диуретиком тиазидным/тиазидоподобным или петлевым при ХБП). Монотерапию можно рассмотреть при низком ССР при АД 140-159/90-99 мм рт.ст., у пациентов старше 80 лет или хрупких больных. При неэффективности двойной комбинации переходят ко второй ступени терапии и назначают тройную комбинацию: ИАПФ (или АРА) с БКК и диуретиком (тиазидным/тиазидоподобным или петлевым при ХБП). При неэффективности тройной комбинации — переходят к третьей ступени терапии и добавляют к принимаемой комбинации спиронолактон 25-50 мг/сутки или другие диуретики,  $\alpha$ - или  $\beta$ -АБ. Для снижения ССР при наличии дислипидемии больным с МС необходимо назначать статины. Стабилизация АД и коррекция дислипидемии у больных с МС крайне важны для профилактики жизнеугрожающих осложнений.

## Список литературы/References:

1. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2013; 42 с. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjuybvrh9DfAhURp4sKHcYnDJoQFJAegQIChAC&url=http%3A%2F%2Fwww.gipertonik.ru%2Ffiles%2Frecommendation%2FRecommendations\\_metabolic\\_syndrome.doc&usq=AOvVaw0OlaDnVqEqE\\_s6p37JaUFm](http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjuybvrh9DfAhURp4sKHcYnDJoQFJAegQIChAC&url=http%3A%2F%2Fwww.gipertonik.ru%2Ffiles%2Frecommendation%2FRecommendations_metabolic_syndrome.doc&usq=AOvVaw0OlaDnVqEqE_s6p37JaUFm) (дата обращения 03.01.2019)  
R Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome: clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2013; 42 p. [Electronic resource]. URL: [http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjuybvrh9DfAhURp4sKHcYnDJoQFJAegQIChAC&url=http%3A%2F%2Fwww.gipertonik.ru%2Ffiles%2Frecommendation%2FRecommendations\\_metabolic\\_syndrome.doc&usq=AOvVaw0OlaDnVqEqE\\_s6p37JaUFm](http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjuybvrh9DfAhURp4sKHcYnDJoQFJAegQIChAC&url=http%3A%2F%2Fwww.gipertonik.ru%2Ffiles%2Frecommendation%2FRecommendations_metabolic_syndrome.doc&usq=AOvVaw0OlaDnVqEqE_s6p37JaUFm) (date of the application: 03.01.2019) [In Russian]
2. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3: 5-22.  
Yezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M. et al. Diagnosis and correction of lipid metabolic disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. VI revision. Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2017; 3: 5-22. [In Russian]
3. Оганов Р.Г., Денисов И.Н. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6): 5-56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.  
Oganov R.G., Denisov I.N. Comorbid Pathology in Clinical Practice. Clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017; 16(6): 5-56. [In Russian] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>
4. Резник Е.В., Никитин И.Г. Новые рекомендации ACC/АНА и ESC/ESH по артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная

- терапия и профилактика. 2018; 17(5): 99-119.
- Reznik E.V., Nikitin I.G. New ACC/AHA and ESC/ESH recommendations on arterial hypertension. Cardiovascular therapy and prevention. 2018; 17(5): 99-119 [In Russian]
5. Ротарь О.А. Распространенность кардиометаболических нарушений, поражения органов-мишеней и механизмы их прогрессирования у офисных работников. Дис. ... д-ра мед. наук, С-Пб. 2016; 250 с.  
Rotar O.A. Prevalence of cardiometabolic disorders, target organ damage and mechanisms of their progression in office workers. Dis. ... Dr. med Sciences, St. Petersburg. 2016; 250 p. [In Russian].
  6. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиологический вестник. 2014; 9(1): 3-57.  
Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zhernakova Yu.V. et al., Recommendations for the management of patients with arterial hypertension with metabolic disorders. // Kardiologicheskij Vestnik. 2014; 9(1): 3-57. [In Russian].
  7. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2016; 70 с. [Электронный ресурс]. URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf>. (дата обращения 03.01.2019)  
Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V., Clinical recommendations. Hypertension in adults. 016; 70 p. [Electronic resource]. URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf>. (date of the application: 03.01.2019) [In Russian]
  8. Bakris G., Sorrentino M., Redefining Hypertension — Assessing the New Blood-Pressure Guidelines. N Engl J Med. 2018; 378 (6): 497-499.
  9. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016; 37 (39): 2999-3058.
  10. Cuspidi C., Tadic M., Grass, G. et al. Treatment of hypertension: The ESH/ESC guidelines recommendations. Pharmacol Res. 2018; 128: 315-321.
  11. Group S.R., Wright J.T., Jr., Williamson J.D. et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015; 373 (22): 2103-16.
  12. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2013; 31(7):1281-1357
  13. Muntner P., Carey R.M., Gidding S. et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. Circulation. 2018; 137 (2): 109-118.
  14. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/ AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018; 71 (6): e13-e115.
  15. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39 (33): 3021-3104.

## Монотерапия ривароксабаном эффективнее и безопаснее комбинации ривароксабана с антиагрегантом у пациентов со стабильной ИБС и фибрилляцией предсердий: исследование AFIRE

(<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1904143?q..>)

Действующие клинические рекомендации говорят о целесообразности монотерапии пероральными антикоагулянтами (в том числе, прямыми пероральными антикоагулянтами) у пациентов с фибрилляцией предсердий и стабильной ИБС (в том числе, которым выполнялась реваскуляризация миокарда в течение более 12 месяцев назад). Однако доказательная база для подобной тактике лечения отсутствует.

В исследование включались пациенты со стабильной ИБС и наличием показаний к длительной антикоагулянтной терапии в связи с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений. 80% всех участников исследования переносили ранее процедуру реваскуляризации миокарда, однако на момент включения в исследования ЧКВ или АКШ были проведены за 12 и более месяцев. Сравнивались 2 режима антитромботической терапии: ривароксабан или ривароксабан + аспирин 81-100 мг или иной антиагрегант (чаще всего — клопидогрел 75 мг). Доза ривароксабана составляла 15 мг в сутки (10 мг у пациентов с клиренсом креатинина 15-49 мл/мин), что связано с особенностями фармакокинетики ривароксабана у японцев. Такая доза обеспечивает такую же концентрацию ривароксабана в плазме, как 20 мг у пациентов европейской популяции.

В исследование было включено 2236 пациентов. Исследование было остановлено досрочно в связи с ростом смертности в группе комбинированной терапии (медиана длительности наблюдения составила 24 мес).

Целью исследования было доказать, что монотерапия не уступает комбинированной антитромботической терапии в отношении риска развития ишемических осложнений.

Результаты исследования: частота достижения комбинированной конечной точки (ИМ, нестабильная стенокардия, требующая реваскуляризации, инсульт, системная эмболия, смерть от всех причин) в группе ривароксабана составила 4.14%, в группе комбинированной терапии — 5.75% в год (ОШ 0.72; 95% ДИ 0.55-0.95;  $p < 0,001$ ). Частота смерти от всех причин была достоверно ниже в группе монотерапии: 1.85% против 3.37% в год, (ОШ 0.55; 95% ДИ 0.38 — 0.81), причем как за счет сердечно-сосудистой смерти (1.17% против 1.99%, ОШ 0.59; 95% ДИ 0.36 — 0.96), так и за счет некардиальной смерти — 0.68% против 1.39% в год (ОШ 0.49; 95% ДИ 0.27 — 0.92). Частота больших кровотечений была значительно ниже в группе монотерапии: (1.62% vs. 2.76% в год, ОШ 0.59; 95% ДИ 0.39-0.89;  $p=0.01$ ).

Таким образом, впервые были получены данные, подтверждающие целесообразность применения монотерапии пероральными антикоагулянтами у пациентов с ФП и стабильной ИБС, которым не требуется реваскуляризация миокарда.

Г.А. Игнатенко<sup>1</sup>, Г.Г. Тарадин\*<sup>1,2</sup>, Н.Т. Ватулин<sup>1,2</sup>,  
И.В. Канишева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>— ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

<sup>2</sup>— ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, 283045, Украина

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА АНТИ- КОАГУЛЯНТНУЮ И ТРОМБОЛИТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ ОСТРОЙ ЛЕГОЧНОЙ ЭМБОЛИИ

G.A. Ignatenko<sup>1</sup>, G.G. Taradin\*<sup>1,2</sup>, N.T. Vatutin<sup>1,2</sup>, I.V. Kanisheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>— State Educational Organization of Higher Professional Education  
«M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

<sup>2</sup>— State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine

## CURRENT VIEW ON ANTICOAGULANT AND THROMBOLYTIC TREATMENT OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM

### Резюме

Представленный обзор посвящен современным представлениям об особенностях антикоагулянтной и тромболитической терапии венозной тромбоземболии и, в большей степени, острой легочной эмболии. Приводится современная классификация больных с острой легочной эмболией на основе расчёта риска ранней смертности и массивности тромбоземболического события. Подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода ведения больных легочной эмболией с привлечением кардиолога, реаниматолога, пульмонолога, торакального и кардиохирурга, нацеленных на лечение легочной эмболии на всех её этапах: от клинического подозрения до выбора и осуществления любого медицинского вмешательства. Подробно освещена антикоагулянтная терапия с демонстрацией результатов крупных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности антикоагулянтных препаратов. Приведена характеристика, основные дозировки и схемы применения прямых (новых) антикоагулянтов, включая аписабан, ривароксабан, дабигатран, эдоксабан и бетриксабан. Отдельно затронуты вопросы ведения больных с геморрагическими осложнениями при проведении антикоагулянтной терапии и её применения у онкологических больных, часто страдающих венозными тромбоземболиями. Кроме того, в обзоре подробно изложены современные подходы к проведению системного тромболитического лечения с использованием внутривенно вводимых препаратов: стрептокиназы, урокиназы и тканевых активаторов плазминогена. Описываются показания, противопоказания, результаты клинических исследований, посвященных различным режимам тромболитической терапии, включая лечение легочной эмболии пониженными дозировками фибринолитиков.

**Ключевые слова:** легочная эмболия, венозная тромбоземболия, тромбоземболия легочной артерии, лечение, стратификация риска, антикоагулянтная терапия, прямые оральные антикоагулянты, системный тромболитический, фибринолиз, геморрагические осложнения

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 22.04.2019 г.

Принята к публикации 03.07.2019 г.

**Для цитирования:** Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Ватулин Н.Т. и др. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА АНТИКОАГУЛЯНТНУЮ И ТРОМБОЛИТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ ОСТРОЙ ЛЕГОЧНОЙ ЭМБОЛИИ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(5): 348-366. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-348-366

### Abstract

The presented review concerns contemporary views on specific aspects of anticoagulant and thrombolytic treatment of venous thromboembolism and mostly of acute pulmonary embolism. Modern classifications of patients with acute pulmonary embolism, based on early mortality risk and severity of thromboembolic event, are reproduced. The importance of multidisciplinary approach to the management of patients with pulmonary

\*Контакты: Геннадий Геннадьевич Тарадин, e-mail: taradin@inbox.ru

\*Contacts: Gennady G. Taradin, e-mail: taradin@inbox.ru

embolism with the assistance of cardiologist, intensive care specialist, pulmonologist, thoracic and cardiovascular surgeon, aimed at the management of pulmonary embolism at all stages: from clinical suspicion to the selection and performing of any medical intervention, is emphasized. Anticoagulant treatment with the demonstration of results of major trials, devoted to efficacy and safety evaluation of anticoagulants, is highlighted in details. Moreover, characteristics, basic dosage and dosage scheme of direct (new) oral anticoagulants, including apixaban, rivaroxaban, dabigatran, edoxaban and betrixaban are described in the article. In particular, the management of patients with bleeding complications of anticoagulant treatment and its application in cancer patients, who often have venous thromboembolism, is described. Additionally, modern approaches to systemic thrombolysis with intravenous streptokinase, urokinase and tissue plasminogen activators are presented in this review. The indications, contraindications, results of clinical trials devoted to various regimens of thrombolytic therapy, including treatment of pulmonary embolism by lower doses of fibrinolytic agents, are described.

**Key words:** *pulmonary embolism, venous thromboembolism, thromboembolism of pulmonary artery, treatment, risk stratification, anticoagulant therapy, direct oral anticoagulants, systemic thrombolysis, fibrinolysis, bleeding complications*

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 30.01.2019 г.

Accepted for publication on 23.05.2019 г.

**For citation:** Ignatenko G.A., Taradin G.G., Vatutin N.T., et al. CURRENT VIEW ON ANTICOAGULANT AND THROMBOLYTIC TREATMENT OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(5): 348-366. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-348-366

ESC — European Society of Cardiology, FDA — Food and Drugs Administration, MOPPET — Moderate Pulmonary Embolism Treated With Thrombolysis, PEITHO — Pulmonary Embolism Thrombolysis, PERT — Pulmonary Embolism Response Team, PESI — Pulmonary Embolism Severity Index, tPA — тканевой активатор плазминогена, АВК — антагонисты витамина К, АКП — антикоагулянтный препарат, АКТ — антикоагулянтная терапия, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ДИ — доверительный интервал, ЛЭ — легочная эмболия, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ПТВ — протромбиновое время, ПТС — посттромботический синдром, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СТЛ — системный тромболитис, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

## Введение

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ), включающая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочную эмболию (ЛЭ), является распространенным и потенциально фатальным заболеванием [1, 2]. Заболеваемость первым острым событием ВТЭ составляет 0,7-1,4 на 1 тыс. человек/лет и наиболее часто встречаются у лиц старше 55 лет [2, 3]. У лиц в возрасте 70 лет и старше частота ВТЭ достигает 7 случаев на 1 тыс. населения [4]. При этом, если частота ТГВ остается постоянной во времени, то госпитализация в США, обусловленная ЛЭ, возросла более чем в 2 раза за последние десятилетия, главным образом за счёт широкого внедрения чувствительных методов визуализации, способных определить эмболы небольшого размера [5].

При очевидных успехах современных методов диагностики, ведение больных с ЛЭ представляет значительные сложности. Это обусловлено разнообразной клинической картиной и различным гемодинамическим ответом на эмболизацию легочной васкулатуры, что в свою очередь, связано с массивностью эмболов, состоянием и компенсаторными возможностями сердца, наличием и выраженностью сопутствующей патологии. Лечебные мероприятия включают применение антикоагулянтных препаратов (АКП), тромболитиков, интервенционные подходы, описанные нами ранее [6], хирургическую эмболектомию и поддерживающую терапию. И если применение эндоваскулярных методов лечения, к сожалению, пока

ограничены крупными медицинскими центрами, то базисная терапия ВТЭ, включающая антикоагулянтную терапию (АКТ) и системный тромболитис (СТЛ), как правило, доступна практически в любом специализированном стационаре. Целью этого обзора явилось обсуждение современных подходов лечения больных с острой ЛЭ с помощью АКТ и СТЛ.

## Клиническая классификация тяжести легочной эмболии

Оценка массивности ЛЭ или расчёт риска смертности при этом событии является решающим этапом в определении принципов и последовательности этапов лечебной стратегии. Клиническая классификация тяжести ЛЭ основана на рассчитанном риске ранней (до 30 дней) смертности, обусловленной тромбоэмбологическим событием [1]. Это распределение (или стратификация), имеющее важное значение как в диагностическом, так и в терапевтическом плане, основано на оценке клинического статуса больного на момент презентации. Состояние ЛЭ высокого риска предполагается или подтверждается при наличии шока или устойчивой артериальной гипотензии, а ЛЭ невысокого риска (промежуточного или низкого) — при их отсутствии (табл. 1) [4]. Ранее широко применялась классификация выраженности ЛЭ, основанная на массивности (масштабе) тромбоэмбологического случая. Однако, ещё

**Таблица 1.** Классификация пациентов с острой легочной эмболией, основанная на риске ранней смертности  
**Table 1.** Classification of patients with acute pulmonary embolism based on early mortality risk

Ранний риск смертности/ Early mortality risk	Параметры риска и расчёт/Risk parameters and scores			
	Шок или гипотензия/ Shock or hypotension	Класс III-V по PESI или sPESI > I/ PESI class III-V or sPESI > I	Признаки дисфункции ПЖ при визуализации/ Sign of RV dysfunction on an imaging test	Лабораторные кардиальные маркеры/ Cardiac laboratory biomarkers
<b>Высокий/High</b>	+	(+)	+	(+)
<b>Промежуточно-/Intermediate-</b>	<b>Высокий/High</b>	-	+	Оба позитивные/Both positive
	<b>Низкий/Low</b>	-	+	Один позитивный или оба негативные/ Either one (or none) positive
<b>Низкий/Low</b>	-	-	Желательно определение; если проведено — оба негативные/ Assessment optional; if assessed, both negative	

**Примечания:** PESI (Pulmonary embolism severity index) — индекс тяжести легочной эмболии (ЛЭ); ПЖ — правый желудочек; sPESI — упрощенный индекс тяжести ЛЭ; sPESI ≥ 1 баллов означает высокий риск смертности в течение 30 дней. Адаптировано из S.V. Konstantinides et al. [4]

**Note:** PESI — Pulmonary embolism severity index; RV — right ventricular; sPESI — simplified Pulmonary embolism severity index; sPESI ≥ 1 point(s) indicate high 30-day mortality risk. Adapted from S.V. Konstantinides et al. [4]

в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2008г. отмечалось, что тяжесть ЛЭ следует понимать скорее как индивидуальную оценку ранней смертности, обусловленной ЛЭ [7], а не анатомического объёма, формы и диспозиции интрапульмонарного эмбола. Поэтому, в Руководстве ESC по диагностике и лечению острой ЛЭ 2008г. было предложено заменить некорректные, по мнению экспертов, термины «массивная», «субмассивная» и «немассивная» ЛЭ соответствующими категориями риска ранней смертности, представленными в таблице 1 [7]. Однако, в литературе, особенно в Северной Америке, широко распространены определения «массивная», «субмассивная» ЛЭ, которые соответствуют случаям высокого и промежуточного риска соответственно [8-11]. Оценка массивности поражения в идеале должна учитывать данные ангиографического контроля масштаба и распределения эмболического материала с использованием индекса Миллера [12]. Кроме оценки риска ранней смертности (или массивности) ЛЭ после установления диагноза чрезвычайно важным полагают расчет прогноза заболевания, с помощью клинического индекса PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) в оригинальной [13] и упрощенной (simplified) его версии — sPESI [14].

## Междисциплинарный подход

Своевременный диагноз, точная стратификация риска и адекватное использование реперфузионных методов являются решающими мероприятиями, обеспечивающих ранний максимально возможный благоприятный исход у больных с ЛЭ высокого или промежуточно-высокого риска [15]. Госпитализация больных с подозрением или уже диагностированной ЛЭ вне рабочего времени основных специалистов (в ночное время или в выходные дни) сочетается с худшим прогнозом вследствие недостатка своевре-

менной, специализированной медицинской помощи опытными врачами. В последние годы в США и совсем недавно в Европе разработан новый координированный подход для ведения больных ЛЭ — с помощью мультидисциплинарной бригады специалистов PERT (Pulmonary Embolism Response Team) [16], компетентной в лечении ЛЭ, и включающую в свой состав, как минимум, пульмонолога, интервенционного радиолога, кардиолога и торакального хирурга [17]. PERT осуществляет высокопрофессиональную помощь, ориентированную на лечение именно ЛЭ на всех её этапах: от клинического подозрения на наличие ЛЭ до выбора и осуществления любого медицинского вмешательства: АКТ, СТЛ, интервенционные методы лечения, хирургическая эмболектомия и т.д. Терапевтическая стратегия должна оптимально интегрировать весь имеющийся арсенал лечебных приёмов с соблюдением хоть и мультидисциплинарного, но единого подхода ведения таких пациентов [18].

## Антикоагулянтная терапия

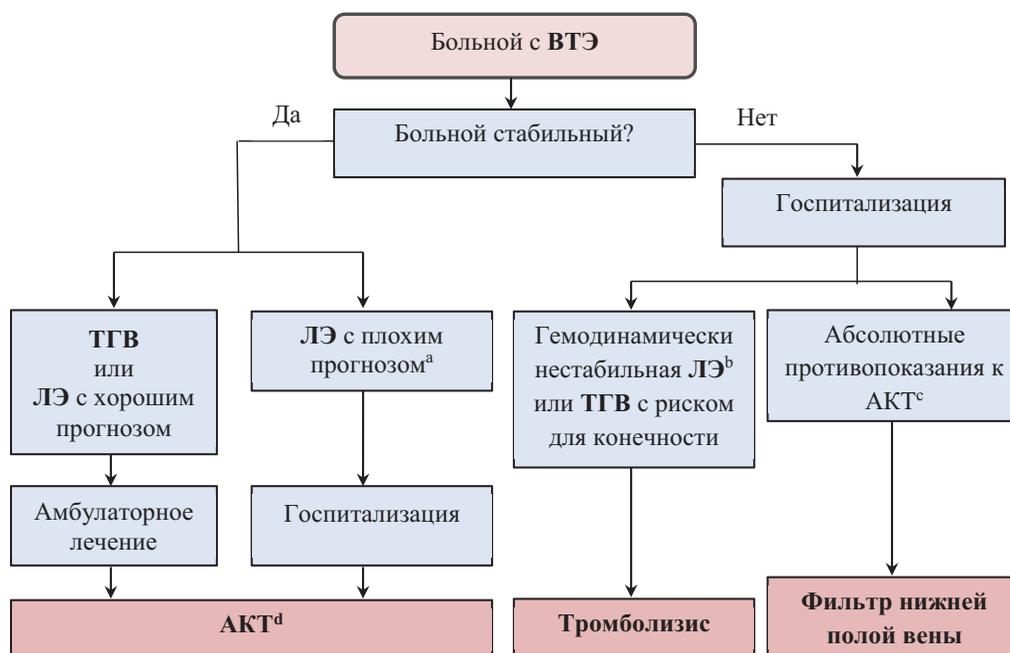
Фундаментальное значение в создании современных рекомендаций по ведению пациентов с ЛЭ имело клиническое исследование D.W. Barritt и S.C. Jordan, опубликованное в журнале «The Lancet» [19] в 1960г., основанное на лечении ЛЭ АКТ [20]. АКТ является основным методом лечения большинства пациентов с острой ЛЭ и, кроме того, представляет основу терапии для предупреждения острых и хронических осложнений, включая рецидивы ЛЭ (приводящие к гемодинамической недостаточности), ТГВ нижних конечностей, являющегося часто источником ЛЭ и пост-ЛЭ синдром [15, 21]. Обычно АКТ рассматривают при ведении гемодинамически стабильных пациентов [22].

АКТ занимает одно из ключевых мест, если не основу терапевтической стратегии ВТЭ и, в частности,

острой ЛЭ [23]. Различают 3 фазы лечения ВТЭ: начальная (первые 5-10 дн.), длительная (от конца начальной до 3-6 мес.) и продлённая (>3-6 мес.) [2]. Длительность АКТ не должна быть менее 3 мес. В течение этого периода, традиционные режимы терапии острой фазы представлены парентеральным введением АКП (в/в нефракционированный гепарин (НФГ), подкожные инъекции низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или фондапаринукса) в первые 5-10 дн., наслаивающиеся на или сменяющиеся антагонистами витамина К (АВК), которые подбирают до достижения терапевтического диапазона международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0 [4, 21, 24]. НМГ являются предпочтительными в сравнении с НФГ, так как их применение ассоциируется с меньшей частотой массивных кровотечений, более надёжным терапевтическим эффектом и меньшей вероятностью развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении [23].

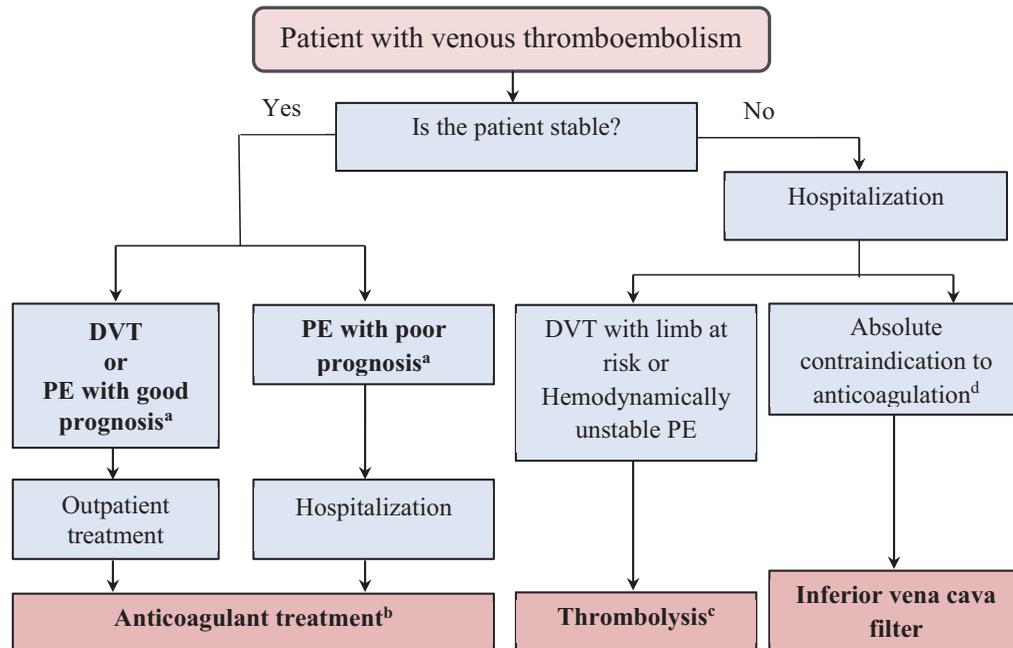
Преимущества АКТ, включая предупреждение увеличения тромба, снижение частоты рецидива ВТЭ, гемодинамического коллапса и смерти, должны быть тщательно взвешены в сравнении с риском кровотечения для определения выбора АКП и длительности лечения (рис. 1) [2]. С целью определения риска рецидива ВТЭ и длительности АКТ тромбоэмболические события различают спровоцированные (транзиторные, вызванные какими-либо идентифицируемыми факторами) и неспровоцированные (при отсутствии любого идентифицируемого фактора риска развития ВТЭ) [23, 25].

До внедрения в практику прямых (или новых) оральных антикоагулянтов (ПОАК), ургентная терапия ЛЭ начиналась с парентерального введения антикоагулянтов, обычно НМГ, в качестве переходного лечения вместе с АВК, достигающие полной активности лишь спустя 5-7 дн. [15, 24]. В последнем руководстве ESC 2014г. по диагностике и лечению острой ЛЭ рекомендуется безотлагательное внутривенное введение НФГ большим высоким риска (с шоком или артериальной гипотензией, класс I, уровень доказательности C) [1]. Режим переходного лечения с помощью АВК достаточно эффективен и безопасен у больных с ЛЭ и ТГВ: 3-месячный уровень рецидивов ВТЭ в течение терапии АВК составляет 3,4 % (до 20 % у лиц, не получающих лечение) при частоте массивных кровотечений — 1,6 % [26]. Однако практическое применение терапии с помощью АВК проблематично, так как требует частого определения МНО и дробного подбора оптимальной дозировки для гарантированного нахождения препарата в эффективном терапевтическом диапазоне. Более того, существует множество взаимодействий между АВК и другими препаратами, включая аллопуринол, амиодарон, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антибиотики и антиэпилептические средства, а также различные продукты богатые витамином К, в частности брокколи, грейпфрут, цветная капуста и др. [15]. Несмотря на лечение с помощью АКТ, существенная часть выживших лиц после ТГВ или ЛЭ подвержены риску таких последствий, как посттромботический синдром (ПТС), рецидивирующий ТГВ или хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипер-



**Рисунок 1.** Подходы к изначальному лечению венозной тромбоэмболии

**Обозначения:** ВТЭ — венозная тромбоэмболия; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ЛЭ — легочная эмболия; АКТ — антикоагулянтная терапия; а — оценка риска 30-дн. смертности по PESI, sPESI или критериям Hestia; б — катетер-управляемый тромболизис при ТГВ или системный тромболизис при ЛЭ; с — активное кровотечение, высокий риск кровотечения или иные противопоказания к антикоагулянтной терапии; д — начать терапию с прямых антикоагулянтов (ривароксабан или апиксабан) либо изначально низкомолекулярные гепарины, затем сменив на дабигатран или эдоксабан. Модифицировано из T.Tritscher et al. [2].



**Figure 1.** Approach to Initial Treatment of Venous Thromboembolism (Onset Through Days 5-10)

**Notes:** DVT, deep vein thrombosis; PE — pulmonary embolism. <sup>a</sup> — Assessment of 30-day mortality risk with the Pulmonary Embolism Severity Index score or its simplified version or the Hestia criteria. <sup>b</sup> — catheter-directed thrombolysis for DVT and systemic thrombolysis for PE. <sup>c</sup> — active bleeding, high risk of bleeding, or other contraindication to anticoagulant therapy. <sup>d</sup> — initiate treatment with direct oral anticoagulants (rivaroxaban or apixaban, or initial low molecular weight heparin followed by dabigatran or edoxaban). Modified from T.Tritscher et al. [2].

тензия (ХТЭЛГ). Осенью 2018г. Американское общество гематологов опубликовало рекомендации по ведению ВТЭ с помощью АКТ, которые представляют бесспорный интерес для практических врачей [27]. Рекомендации, предполагающие, что выбор антикоагулянта врачами уже сделан, касаются в основном вопросов подбора начальной дозировки АКП; межлекарственного взаимодействия; оценки МНО в непосредственной близости к больному; пересмотра срока повторного определения МНО; перехода на другой АКП; организованного обучения больных; улучшения соблюдения режима АКТ и др. [27]. Пациенты с провоцируемыми событиями, имеющие устранимую или подверженную излечению причину (например, иммобилизация после травм или операций), должны получать антикоагулянты на период 3 мес. [2, 23]. Больные, перенесшие первый неспровоцированный эпизод ВТЭ, относятся к высокому риску рецидива (10 % спустя 1 год и 30 % — 5 лет) и должны, таким образом, получить АКТ неопределенно долго, до достижения высокого риска геморагических осложнений [28].

## Прямые оральные антикоагулянты

Внедрение ПОАК в 2012г. существенно упростило проведение АКТ у больных с ВТЭ. ПОАК могут назначаться в фиксированных дозировках без необходимости в постоянном определении МНО и, кроме того, имеют меньше взаимодействий с другими ле-

карствами [29]. В настоящее время имеется 4 препарата для лечения ЛЭ: дабигатран (специфический ингибитор тромбина) и три блокатора фактора Ха: апиксабан, ривароксабан и эдоксабан (табл. 2) [4]. Кроме того, в США FDA одобрен бетриксабан — очередной ингибитор фактора Ха с очень низкой зависимостью от почечного клиренса (7-14%), но пока почти не изученный в лечении ЛЭ [15]. На сегодняшний день имеется одно крупное, международное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по изучению эффективности и безопасности бетриксабана у больных для профилактики ВТЭ [30]. Применение бетриксабана продленной продолжительности (35-42 дн.) сопровождалось уменьшением событий, обусловленных ВТЭ, включая ЛЭ, без увеличения массивных кровотечений на основе модифицированного анализа всех пациентов, прошедших рандомизацию.

Разрешение на использование ПОАК в лечении ЛЭ было основано на результатах III фазы исследований изначальной терапии, так же как продленного лечения, которые продемонстрировали, что ПОАК также эффективны, как и традиционные препараты, но в отличие от последних, лечение ими ассоциировано с меньшей частотой массивных кровотечений (табл. 3) [31]. В первом мета-анализе частота рецидивов ВТЭ и ВТЭ-обусловленных смертей после 6 мес. составила 2,0 % у больных, получавших ПОАК и 2,2 % в группе больных, лечившихся АВК. Массивные кровотечения были отмечены у 4,1 % больных группы ПОАК и у 4,7 % больных — АВК. По сравнению с пациентами, получавших АВК, у больных,

**Таблица 2.** Прямые оральные антикоагулянты для лечения и вторичной профилактики венозной тромбоземболии  
**Table 2.** Direct oral anticoagulant agents in the treatment and secondary prevention of VTE

	Доза и интервал/ Dosage and Interval			Не рекомендуются или противопоказаны/ Not recommended or contraindicated
	Изначальная фаза/ Initial Phase	Длительная фаза/ Long-Term Phase	Продленная фаза/ Extended Phase	
<b>Ривароксабан/ Rivaroxaban</b>	15 мг 2 р/сут. с едой в теч. 21 дня/ 15 mg twice a day with food for 21 days	20 мг 1 р/сут. с едой/ 20 mg once daily with food		<ul style="list-style-type: none"> <li>• КЛКр &lt;30 мл/мин /CrCl &lt;30 ml/min</li> <li>• Умеренное или тяжелое поражение печени (В и С по Чайлд — Пью) или заболевание печени с коагулопатией/ Moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B and C), or hepatic disease associated with coagulopathy</li> <li>• Одновременное комбинированное лечение индукторами или мощными ингибиторами Pgp и CYP3A4/ Concomitant use of combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitors or inducers</li> </ul>
<b>Дабигатрана этексилат/ Dabigatran etexilate</b>	Перед назначением дабигатрана должна изначально проводиться парентеральная АКТ в теч. 5-10 дней/ Initial therapy with parenteral anticoagulation for 5–10 days should precede administration of dabigatran etexilate	150 мг/сут. в 2 приёма/ 150 mg twice daily		<ul style="list-style-type: none"> <li>• КЛКр &lt;30 мл/мин/CrCl &lt;30 ml/min</li> <li>• Одновременный приём ингибиторов P-гр у больных с КЛКр &lt;50 мл/мин/ Concomitant treatment with P-gp inhibitors in patients with CrCl &lt;50 ml/min</li> <li>• Одновременное лечение индукторами Pgp (напр., рифампицин)/ Concomitant treatment with P-gp inducers (i.e., rifampin)</li> </ul>
<b>Апиксабан/ Apixaban</b>	10 мг 2 р/сут в теч. 7 дней/ 10 mg twice a day for 7 days	5 мг 2 р/сут/ 5 mg twice daily	2,5 мг 2 р/сут спустя как минимум 6 мес. терапии/ 2.5 mg twice daily after at least 6 months of treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• КЛКр &lt;45 мл/мин/CrCl &lt;45 ml/min</li> <li>• Тяжелое поражение печени (С по Чайлд — Пью) или заболевание печени с коагулопатией/ Severe hepatic impairment (Child-Pugh C), or hepatic disease associated with coagulopathy</li> <li>• Мощные двойные ингибиторы или индукторы CYP3A4 и Pgp/ Strong dual inhibitors or inducers of CYP3A4 and P-gp</li> </ul>
<b>Эдоксабан/ Edoxaban</b>	Перед назначением эдоксабана должна изначально проводиться парентеральная АКТ в теч. 5-10 дней/ Initial therapy with parenteral anticoagulation for 5–10 days should precede administration of edoxaban	60 мг 1 р/сут 30 мг 1 р/сут может обсуждаться у больных с $\geq 1$ из следующих факторов: КЛКр 15-50 мл/мин; масса тела $\leq 60$ кг; одновременный приём ингибиторов P-рг, циклоспорина, дронедарона, эритромицина или кетоконазола/ 60 mg once daily 30 mg once daily can be considered in patients with $\geq 1$ of the following factors: CrCl 15–50 ml/min; body weight $\leq 60$ kg; concomitant use of P-gp inhibitors, cyclosporin, dronedarone, erythromycin, or ketoconazole		<ul style="list-style-type: none"> <li>• КЛКр &lt;45 мл/мин/CrCl &lt;45 ml/min</li> <li>• Умеренное или тяжелое поражение печени (В и С по Чайлд — Пью) или заболевание печени с коагулопатией/ Moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B and C), or hepatic disease associated with coagulopathy</li> <li>• Сопутствующая терапия рифампицином/ Concomitant treatment with rifampin</li> </ul>

**Примечания:** КЛКр — клиренс креатинина; Pgp — P-гликопротеин; CYP3A4 — цитохром P450-3A4; АКТ — антикоагулянтная терапия. Адаптировано из S.V. Konstantinides et al. [4]

**Note:** CrCl — creatinine clearance; CYP3A4 — cytochrome P450-3A4; EMA — European Medicines Agency; FDA — Food and Drug Administration; NSAID — nonsteroidal antiinflammatory drug(s); P-gp — P-glycoprotein; VTE — venous thromboembolism. Adapted from S.V. Konstantinides et al. [4]

принимавших ПАОК, отмечено существенное уменьшение (на 62 %) массивных кровотечений в критическом месте (например, головной мозг или перикард), а также интракраниальных кровотечений (на 61 %), как в целом — фатальных геморрагий (на 64 %) [32]. На основании полученных результатов и практических преимуществ ПАОК (фиксированная дозировка, оральная приём, отсутствие необ-

ходимости мониторинга), недавние рекомендации Американской коллегии торакальных врачей включили применение именно ПАОК, а не АВК, у больных с ЛЭ, не имеющих активного онкологического заболевания [28]. Использование антагонистов фактора Ха и прямых ингибиторов тромбина вероятно будет увеличиваться по мере их добавления в общие рекомендации в качестве терапии первой линии.

**Таблица 3.** Обзор III фаз исследований по оценке прямых оральных антикоагулянтов в лечении острой венозной тромбоземболии

**Table 3.** Overview of phase III trials using DOACs for the treatment of acute VTE

Исследование/ Trial	Сравниваемые препараты/ Intervention	Продолжительность исследования; кол-во пациентов/ Study duration; number of patients	Дизайн исследования/ Study design	Эффективность лечения/ Efficacy outcome	Безопасность лечения/ Safety outcome
<b>Дабигатран/ Dabigatran</b>					
RE-COVER [35]	Дабигатран <sup>a</sup> и варфарин <sup>a</sup> Dabigatran <sup>a</sup> versus warfarin <sup>a</sup>	6 мес.; 2539 больных с острой ВТЭ/ 6 months; 2539 patients with acute VTE	Двойное слепое/ Double blind	Рецидивирующая ВТЭ или смертельная ЛЭ: 2,4 % для дабигатрана и 2,1 % для варфарина/ Recurrent VTE or fatal PE: 2.4 % for dabigatran versus 2.1 % for warfarin	Массивное кровотечение: 1,6 % для дабигатрана и 1,9 % для варфарина/ Major bleeding: 1.6 % for dabigatran versus 1.9 % for warfarin
RE-COVER II [36]	Дабигатран <sup>a</sup> и варфарин <sup>a</sup> Dabigatran <sup>a</sup> versus warfarin <sup>a</sup>	6 мес.; 2589 больных с острой ВТЭ/ 6 months; 2589 patients with acute VTE	Двойное слепое/ Double blind	Рецидивирующая ВТЭ или смертельная ЛЭ: 2,3 % для дабигатрана и 2,2 % для варфарина/ Recurrent VTE or fatal PE: 2.5 % for dabigatran versus 2.2 % for warfarin	Массивное кровотечение: 1,2 % для дабигатрана и 1,7 % для варфарина/ Major bleeding: 15 patients for dabigatran versus 22 patients for warfarin
<b>Ривароксабан/ Rivaroxaban</b>					
EINSTEIN-DVT [37]	Ривароксабан и варфарин <sup>a</sup> Rivaroxaban versus warfarin <sup>a</sup>	3-12 мес.; 3449 больных с острым ТГВ/ 3-12 months; 3449 patients with acute DVT	Открытое/ Open label	Рецидивирующая ВТЭ или смертельная ЛЭ: 2,1 % для ривароксабана и 3,0 % для варфарина/ Recurrent VTE or fatal PE: 2.1 % for rivaroxaban versus 3.0 % for warfarin	Массивное кровотечение или НКЗК: 8,1 % для ривароксабана и 8,1 % для варфарина/ Major bleeding or CRNM bleeding: 8.1 % for rivaroxaban versus 8.1 % for warfarin
EINSTEIN-PE [38]	Ривароксабан и варфарин <sup>a</sup> Rivaroxaban versus warfarin <sup>a</sup>	3-12 мес.; 4832 больных с острой ЛЭ с или без ТГВ/ 3-12 months; 4,832 patients with acute PE with or without DVT	Открытое/ Open label	Рецидивирующая ВТЭ или смертельная ЛЭ: 2,1 % для ривароксабана и 1,8 % для варфарина/ Recurrent VTE or fatal PE: 2.1 % for rivaroxaban versus 1.8 % for warfarin	Массивное кровотечение или НКЗК: 10,3 % для ривароксабана и 11,4 % для варфарина/ Massive bleeding or CRNM bleeding: 10.3 % for rivaroxaban versus 11.4 % for warfarin
<b>Апиксабан/ Apixaban</b>					
AMPLIFY [39]	Апиксабан и варфарин <sup>a</sup> Apixaban versus warfarin <sup>a</sup>	6 мес.; 5395 больных с острым ТГВ и/или ЛЭ/ 6 months; 5395 patients with acute DVT and/or PE	Двойное слепое/ Double blind	Рецидивирующая ВТЭ или смертельная ЛЭ: 2,3 % для апиксабана и 2,7 % для варфарина/ Recurrent VTE or fatal PE: 2.3 % for apixaban versus 2.7 % for warfarin	Массивное кровотечение: 0,6 % для апиксабана и 1,8 % для варфарина/ Massive bleeding: 0.6 % for apixaban versus 1.8 % for warfarin
<b>Эдоксабан/ Edoxaban</b>					
Hokusai-VTE [40]	Эдоксабан в сочетании с НМГ и НФГ или НМГ с варфарином/ Edoxaban combined with LMWH versus UFH or LMWH with warfarin	3-12 мес.; 8240 больных с острым ТГВ и/или ЛЭ/ 3-12 months; 8240 patients with acute DVT and/or PE	Двойное слепое/ Double blind	Рецидивирующая ВТЭ или смертельная ЛЭ: 3,2 % для эдоксабана и 3,5 % для варфарина/ Recurrent VTE or fatal PE: 3.2 % for edoxaban versus 3.5 % for warfarin	Массивное кровотечение или НКЗК: 8,5 % для эдоксабана и 10,3 % для варфарина/ Massive bleeding or CRNM bleeding: 8.5 % for edoxaban versus 10.3 % for warfarin

**Примечания:** В исследованиях интенсивная терапия дабигатраном (2 р/сут) и эдоксабаном (1 р/сут) начиналась после как минимум 5-дн. периода терапевтических доз НМГ, за которым следовала постоянная доза этих препаратов, тогда как апиксабан (2 р/сут) и ривароксабан (1 р/сут) применялись сначала в более высоких дозах (на протяжении 7 дн. для апиксабана и 21 дн. для ривароксабана), а затем следовал постоянный приём более низких доз. НКЗК — немассивное клинически значимое кровотечение; ТГВ — тромбоз глубоких вен; НМГ — низкомолекулярный гепарин; ЛЭ — легочная эмболия; НФГ — нефракционированный гепарин; ВТЭ — венозная тромбоземболия. <sup>a</sup> — в сочетании с эноксапарином. Адаптирована из M.V. Huisman et al. [15]

**Note:** In the trials, dabigatran (twice a day) and edoxaban (once a day) in intensive regimen were started after a minimum 5-day period of therapeutic dose of LMWH, which was followed by a direct oral anticoagulant (DOAC) in a fixed dose for both drugs, whereas apixaban (twice a day) and rivaroxaban (once a day) were given in a higher loading dose (for 7 days for apixaban and for 21 days for rivaroxaban) followed by a lower fixed dose. CRNM — clinical-relevant non-major; DVT — deep-vein thrombosis; LMWH — low-molecular-weight heparin; PE — pulmonary embolism; UFH — unfractionated heparin; VTE — venous thromboembolism. <sup>a</sup> — Combined with enoxaparin. Adapted from M.V. Huisman et al. [15].

Несмотря на преимущества ПОАК над АВК, существуют подгруппы больных с ЛЭ, назначение которым АВК является предпочтительным [33]. Во-первых, это больные, страдающие терминальной стадией почечной недостаточности или с клиренсом креатинина  $<30$  мл/л, поскольку большинство ПОАК и НМГ элиминируются, в основном, через почки [2, 23]. Во-вторых, для некоторых больных, не соблюдающих режим приёма препарата, необходимость серийного измерения МНО выступает в своеобразной роли «гаранта» приёма АВК. В-третьих, необеспеченность некоторых пациентов страховыми покрытиями при приёме ПОАК, так как АВК в основном дешёвые препараты и покрываются страховыми программами. Наконец, АВК предпочтительны у больных с антифосфолипидным синдромом [23, 33].

На это время практически отсутствуют данные прямого сравнительного анализа отдельных препаратов группы ПОАК и выбор одного из них основывается на различии терапевтических режимов, характеристиках пациента и его предпочтениях [23]. Хотя в начале 2019г. появились результаты сравнительного анализа апиксабана и ривароксабана, назначенных с целью профилактики повторных эпизодов ВТЭ [34]. Общая частота рецидивов ВТЭ в группе, получавших апиксабан, составила 3 на 100 человек-лет, а в группе ривароксабана — 7 на 100 человек-лет. Частота массивных кровотечений была 3 на 100 человек-лет в группе апиксабана и 6 на 100 человек-лет — в группе ривароксабана. При применении мультивариантной регрессионной модели Кокса, использование апиксабана по сравнению с ривароксабаном ассоциировалось со сниженным риском повторных эпизодов ВТЭ (ОР 0,37, 95 %, ДИ 0,24-0,55;  $p < 0,0001$ ) и массивных геморрагических событий (0,54 [0,37–0,82];  $p = 0,0031$ ) [34].

ПОАК стараются не назначать при одновременном использовании ингибиторов или индукторов цитохрома P450 3A4 (табл. 2), включая антимиотики группы азолов (напр., кетоконазол), некоторые ингибиторы протеазы, используемые при лечении ВИЧ (напр., ритонавир) и антиэпилептические средства (в частности, фенитоин и карбамазепин), так эти препараты могут влиять на сывороточную концентрацию ПОАК [2].

Выбор — начинать или нет терапию ПОАК у больного с ЛЭ в острой фазе — определяется клинической ситуацией и наличием коморбидности. Пациентам высокого риска с гемодинамической нестабильностью, обычно вводят НФГ или НМГ, а также допускается начать лечения ПОАК до стабилизации гемодинамических параметров [1]. Лишь больным с тяжёлым поражением почек, определяемому по клиренсу креатинина  $<15$  мл/мин<sup>-1</sup> для апиксабана, ривароксабана, эдоксабана и  $<30$  мл/мин<sup>-1</sup> для дабигатрана, а также с тяжёлым нарушением функции печени не следует назначать ПОАК. Более того, ПОАК про-

тивоказаны беременным и кормящим матерям в связи с тем, что все препараты этой группы проникают через плаценту и в грудное молоко, а данные о безопасности у этих категорий больных отсутствуют [15]. Учитывая нехватку данных о безопасности применения ПОАК у больных с антифосфолипидным синдромом и артериальным тромбозом, эти препараты также не следует применять у вышеуказанных групп пациентов. И, наконец, больные весом  $>120$  кг должны быть исключены из режима лечения ПОАК из-за недостаточных сведений об эффективности препаратов у людей с увеличенной массой тела [41]. Анализируя проспективно опыт назначения ПОАК по данным мультицентрового Регистра Франции (2012-2017), R. Chopard et al. [21] отметили широкое применение этой группы антикоагулянтов (у  $>70\%$  больных острой ЛЭ), особенно после того, как ПОАК стали доступны на рынке. Среди факторов, ограничивающих назначение ПОАК врачами, исследователи отмечают активный рак и нарушение функции почек у больных.

## Профилактика и лечение геморрагических осложнений во время антикоагулянтной терапии

Больные с ВТЭ, получающие АКТ, отличаются от других категорий пациентов, находящихся на лечении АКП (в частности, с фибрилляцией предсердий), редким одновременным назначением антитромбоцитарных препаратов, более высокой частотой сопутствующей онкологической патологии, а также интенсивным режимом АКТ в начале лечения [42]. До назначения АКП должна быть тщательно собрана вся доступная информация о больном, в частности: 1. Принимает ли пациент АКП в настоящее время? 2. Когда препарат применялся в последний раз и в какой дозировке? 3. Принимает ли больной аспирин либо иной препарат, ингибирующий функцию тромбоцитов? 4. Имеется ли у больного заболевание почек?

Основные лечебные мероприятия при развитии антикоагулянт-ассоциированных геморрагических осложнений совпадают с теми же принципами, на которых основывается ведение больных с кровотечениями другой этиологии (рис. 2).

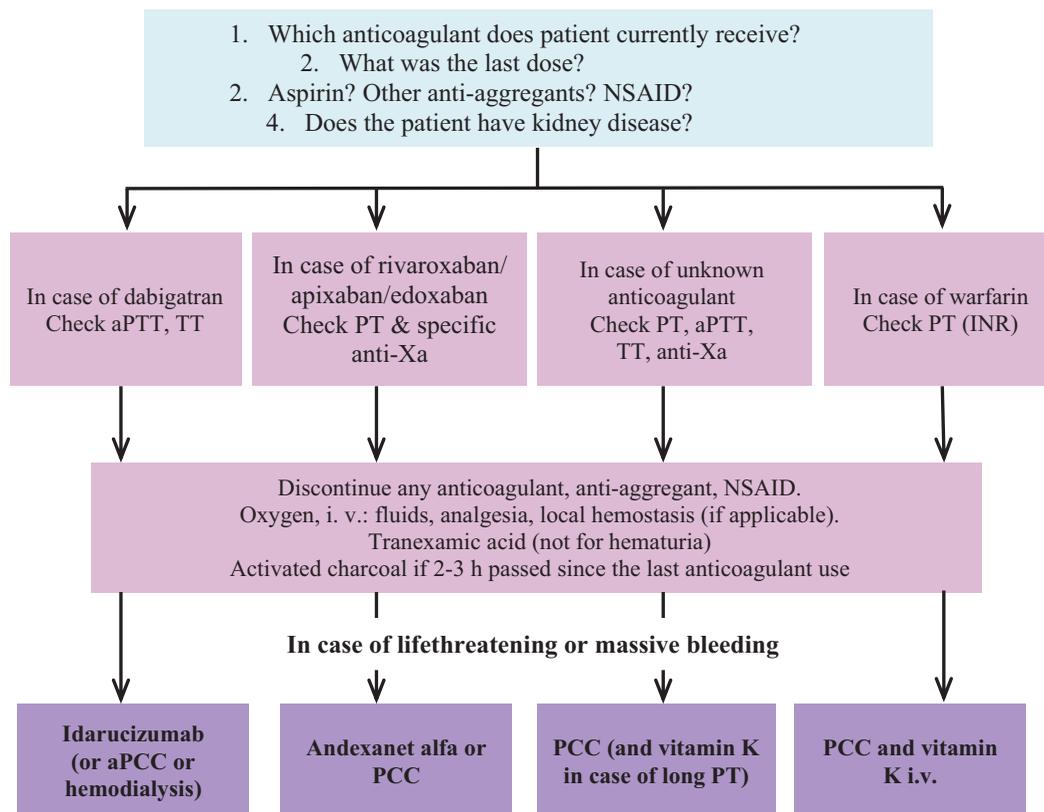
Незамедлительные действия для прекращения или замедления кровотечения включают локальный гемостаз (компрессия доступной кровоточащей артерии, тампонада носовой полости, установка внутрипищеводного зонда Sengstaken-Blakemore для купирования кровотечения из вен пищевода и др.) и снижение последствий потери крови (кислород, внутривенное введение жидкостей, гемодинамическая поддержка, переливание крови) [42].

Транексамовую кислоту (в РФ: Транексам®) следует применять при кровотечении, обусловленном трав-



**Рисунок 2.** Алгоритм лечения массивного кровотечения, ассоциированного с приёмом антикоагулянтов

**Примечания:** АКП — антикоагулянтный препарат; НСПВП — нестероидный противовоспалительный препарат; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ТВ — тромбиновое время; ПВ — протромбиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; АКПК — активированный концентрат протромбинового комплекса; КПК — концентрат протромбинового (плазменного) комплекса; в/в — внутривенно. Адаптировано из S.Piran и S.Schulman [42]



**Figure 2.** Algorithm for management of anticoagulant associated massive bleeding

**Note:** NSAID — nonsteroid anti-inflammatory drug; aPTT — activated partial thromboplastin time; TT — thrombin time; PT — prothrombin time; aPCC — activated prothrombin complex concentrate; PCC — prothrombin (plasma) complex concentrate; i. v. — intravenous. Adapted from S.Piran and S.Schulman [42]

мой или оперативным вмешательством [43]. Этот эффективный гемостатический препарат противопоказан при гематурии из-за риска образования тромбов в мочеточнике и развития гидронефроза. Лечение любыми антитромбоцитарными, нестероидными противовоспалительными или АКП должно быть приостановлено [42]. Активированный уголь усиливает элиминацию ПОАК и, таким образом, может применяться в течение нескольких часов в случае, если кровотечение вызвано передозировкой антикоагулянтами или их случайным приёмом.

Оценка уровня антикоагулянтного эффекта является полезным и необходимым методом для оптимального ведения больных с геморрагическими осложнениями. В некоторых случаях, приём препарата может быть приостановлен на несколько дней до исчезновения антикоагулянтного эффекта и лечение должно быть направлено на устранение кровотечения из источника. При ожидании прекращения антикоагулянтного эффекта необходимо помнить значения периодов полувыведения основных АКП (табл. 4) [42].

С другой стороны, если у больного развилось острое поражение почек, то происходит существенная задержка элиминации любого ПОАК. В случае, если больной принимал АВК, быстрая и точная оценка возможна благодаря измерению МНО в непосредственной близости больного. Для пациентов, принимавших ПОАК, глобальная оценка таких параметров как тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПТВ) или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) могут, в лучшем случае, дать грубую оценку эффекта, но меньше для аписабана и эдоксабана, чем для дабигатрана (с ТВ или АЧТВ) или ривароксабаном (с ПТВ), как было недавно продемонстрировано в обзоре [44].

В то время, как ТВ является довольно чувствительным маркером и сможет определить содержание дабигатрана в низких концентрациях, этот показатель не способен отличить содержание антикоагулянта в клинически приемлемых или токсических уровнях. Показатели АЧТВ для дабигатрана и ПТВ для ривароксабана в терапевтических дозах обычно удлинены, но их чувствительность, как правило, варьирует в зависимости от используемых реагентов.

**Таблица 4.** Стратегия нейтрализации основных антикоагулянтных препаратов  
**Table 4.** Reversal strategies for different anticoagulants

Антикоагулянт/ Anticoagulant type	Время полу- выведения, час/ Half-life, h	Путь элиминации/ Route of elimination	Способ нейтрализации/ Reversal strategy
АВК/ Vitamin K antagonist	20-60 (варфарин/ warfarin)	Печеночный метаболизм; метаболиты элиминируются, в основном, с мочой/ Liver metabolism; metabolites are primarily eliminated in the urine (warfarin)	Витамин К, КПК, плазма/ Vitamin K, PCC, plasma
НФГ/ UFH	1-2	В терапевтической дозе: печёночная элиминация. Очень высокие дозы: возможно участие почек/ Therapeutic hepatic; nonrenal elimination; very high doses: possible renal contribution	Протамина сульфат/ Protamine sulfate
НМГ/ LMWH	3-7	Почки/ Renal	Протамина сульфат: частично нейтрализует рфVIIa: при жизнеугрожающем кровотечении/ Protamine sulfate: partial reversal; rFVIIa: life-threatening bleeding
Фондапаринукс/ Fondaparinux	17-21	Почки/ Renal	рфVIIa (высокие дозы 90 мкг/кг): при жизнеугрожающем кровотечении/ rFVIIa (high dose, 90 mcg/kg): lifethreatening bleeding
Дабигатран/ Dabigatran	12-17	Почки/ Renal (80%)	Идаруцизумаб, АКПК/ Idarucizumab, aPCC
Аписабан/ Arixaban	8-15	Почки/ Renal (25%)	КПК-4Ф, андексанет альфа/ 4F-PCC, andexanet alfa
Бетриксабан/ Betrixaban	19-27	Почки/ Renal (41%)	КПК-4Ф, андексанет альфа/ 4F-PCC, andexanet alfa
Эдоксабан/ Edoxaban	9-11	Почки/ Renal (35%)	КПК-4Ф, андексанет альфа/ 4F-PCC, andexanet alfa
Ривароксабан/ Rivaroxaban	9-13	Почки/ Renal (66%)	КПК-4Ф, андексанет альфа/ 4F-PCC, andexanet alfa

**Примечания:** АВК — антагонисты витамина К; НФГ — нефракционированный гепарин; НМГ — низкомолекулярный гепарин; КПК — концентрат протромбинового комплекса; рфVIIa — рекомбинантный активированный фактор VII; АКПК — активированный концентрат протромбинового комплекса; КПК-4Ф — 4-факторный концентрат протромбинового комплекса. Адаптировано из S.Piran и S.Schulman [42]  
**Note:** UFH — unfractionated heparin; LMWH — low-molecular-weight heparin; 4F-PCC — 4 factor prothrombin complex concentrate; ECA — ecarin chromogenic assay. Adapted from S.Piran и S.Schulman [42].

## Клинические данные антикоагулянтной терапии при злокачественных новообразованиях

Считается, что больные со злокачественными новообразованиями, имевшие в анамнезе хотя бы один эпизод ВТЭ, должны получать АКТ до тех пор, пока основное заболевание находится в активной стадии или проводится активная противоопухолевая терапия [23].

НМГ считается стандартом в лечении ВТЭ, ассоциированной с опухолевым процессом [45]. Подтверждающие данные о преимуществах НМГ над АВК получены в двух крупных РКИ. В начальном изучении 676 онкологических больных с острыми эпизодами ВТЭ, 6-мес. лечение дальтепарином существенно снизило частоту (на 52 %) рецидивов ВТЭ без влияния на уровни массивного кровотечения или смертности по сравнению с АВК [46]. Несколько позже было отмечено у 900 онкобольных с острой ВТЭ, что лечение тинзапарином в сравнении с варфарином сопровождалось незначительным снижением риска повторных событий ВТЭ (7,6 % и 10,5 %;  $p=0,07$ ), не влияло на показатели массивного кровотечения или смертности и существенно уменьшало частоту немассивных кровотечений (10,9 % и 15,3 %;  $p=0,004$ ) [47].

Появились результаты прямого сравнительного исследования ПОАК и НМГ. Исследование Hokusai-VTE-Cancer было открытым РКИ, посвященным изучению за период 6 и 12 мес. эффективности ежедневного приёма орального ингибитора Ха эдоксабана в сравнении с дальтепарином при симптомных или случайных эпизодах ВТЭ у 1050 онкобольных [48]. Эдоксабан оказался не хуже дальтепарина в отношении совокупных рецидивов ВТЭ и массивных кровотечений (12,8 % и 13,5 %). Частота рецидивов ВТЭ уменьшалась при приёме эдоксабана по сравнению с дальтепарином (7,9 % и 11,3 %), но возрастало количество случаев массивных кровотечений (6,9 % и 4,0 %) за счёт более высокого уровня геморрагических осложнений у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта (13,2 % и 2,4 %) [48]. В открытом РКИ 406 пациентов с онкологическими заболеваниями лечение ВТЭ в течение 6 мес. показало, что ривароксабан по сравнению с дальтепарином снижал риск рецидивов ВТЭ (4 % и 11 %), но увеличивал риск клинически значимого немассивного кровотечения (13 % и 2 %) [49].

Полученные данные, включая Hokusai-VTE-Cancer, свидетельствуют, что ПОАК могут быть более эффективными, чем НМГ для предотвращения рецидивов ВТЭ у больных со злокачественными новообразованиями, хотя и за счёт увеличенного риска массивных кровотечений в сравнении с больными, получающими НМГ [50, 51]. Поэтому рекомендации Международного Общества по Тромбозу и Гемостазу 2018г. предлагают использовать ПОАК для лечения онкобольных с ВТЭ и низким риском кровотечения

с обсуждением НМГ в качестве эффективной альтернативы. У больных же с высоким риском геморрагических осложнений применение НМГ остаётся предпочтительной терапией [52].

В настоящее время продолжают клинические исследования, посвященные сравнительной оценке ПОАК и НМГ при лечении ВТЭ, которые должны предоставить дополнительные данные о комплексной эффективности и безопасности лекарственных специфических и класс-специфических эффектов ПОАК, применяемых у онкобольных.

## Реперфузионная терапия

Несмотря на то, что базовой терапией острой ЛЭ является АКТ, у больных с массивной или субмассивной ЛЭ следует рассматривать проведение более агрессивного лечения, включая тромболитическое (или фибринолитическое), катетерную или хирургическую эмболизацию [53]. Реперфузионная терапия острой ЛЭ включает индукцию СТЛ с помощью внутривенно вводимых тромболитических агентов для восстановления кровотока [15].

## Системный тромболитизис

Решение о применении тромболитической терапии при острой ЛЭ должно быть основано на результатах тщательного расчёта «риска-пользы» для каждого больного [53]. Современные руководства рекомендуют немедленное начало реперфузионной терапии у больных с ЛЭ высокого риска (массивная эмболия, класс I, уровень доказательности B) в том случае, если нет абсолютных и относительных противопоказаний для её проведения [1, 8, 28, 54]. Эти рекомендации в основном базируются на малых исследованиях, которые продемонстрировали быстрое улучшение суррогатных гемодинамических параметров (соотношение конечно-диастолических размеров правого и левого желудочка) после тромболитического [55] и подкреплены эпидемиологическими данными [56].

Фибринолитические препараты являются ферментами, конвертирующими нативный, циркулирующий плазминоген в плазмин, и представлены тремя основными классами: тканевые активаторы плазминогена (tPA), стрептокиназа и урокиназа [57]. В свою очередь, тканевые активаторы плазминогена включают альтеплазу, ретеплазу и тенектеплазу. И если гепарин вызывает пассивное уменьшение размеров тромба, то тромболитики ускоряют процесс гидролиза фибриновых молекул [8, 57].

Тромболитическая терапия острой ЛЭ быстрее восстанавливает легочную перфузию, чем изолированная АКТ [1, 58]. Ранняя ликвидация легочной обструкции приводит к быстрому снижению давления и сопротивления в легочной артерии с одновременным улучшением функции правого желудочка [59].

Однако гемодинамические преимущества тромболитических средств ограничены сроком в несколько дней; у выживших лиц не отмечается выраженной разницы на конец первой недели [60].

В небольшом проспективном исследовании исхода пациентов с массивной ЛЭ применение СТА (стрептокиназы) продемонстрировало снижение смертности больных по сравнению с группой, получавших лишь гепарин [61]. Кроме того, отмечено, что СТА снижает риск развития ХТЭЛГ и улучшает качество жизни [62]. Проведенный мета-анализ показал, что системная тромболитическая терапия также уменьшает смертность у пациентов с субмассивной ЛЭ (ОР 0,48; 95 % ДИ 0,25-0,92) [63]. Однако такие результаты достигаются с риском существенных геморрагических осложнений (ОР 2,94; 95 % ДИ 1,95-4,36), включая внутримозговые кровоизлияния (ОР 3,18; 95 % ДИ 1,25-8,11). Примечательно, что применение СТА у больных, перенесших внезапную остановку сердца вследствие ЛЭ и не подвергавшимся шоковым разрядам, поступивших в клиники до остановки сердца, также ассоциировалось с улучшенной выживаемостью [64]. Максимально благоприятный эффект наблюдается, если лечение начато в первые 48 час после проявления симптомов, однако СТА может быть приемлемым среди больных с длительностью симптомов 6-14 дн. [1]. По данным исследования M. Zuin et al. [65] СТА, применявшийся в течение первых 8,5 ч. после появления симптомов, ассоциировался с уменьшением 30-дн. смертности среди больных ЛЭ высокого риска по сравнению с больными, которым тромболитическая терапия назначалась позже 8,5 ч. Дозировки введения основных тромбо-

литических средств, применяемых для лечения ЛЭ, представлены в таблице 5 [66].

Мета-анализ, охвативший 15 исследований с общим количеством больных 2057 чел., показал, что фибринолиз понижал общую смертность (ОР 0,59; 95 % ДИ: 0,36-0,96) и способствовал существенному снижению комбинированного конечного показателя смерти или интенсификации лечения (ОР 0,34; 95 % ДИ: 0,22-0,53), смертности, обусловленной ЛЭ (ОР 0,29; 95 % ДИ: 0,14-0,60), и рецидива ЛЭ (ОР 0,50; 95 % ДИ: 0,27-0,94) [55]. Однако благоприятные эффекты СТА отмечены наряду с увеличенным риском массивных геморрагических событий (ОР 2,94; 95 % ДИ: 1,95-4,36), интракраниальных и фатальных кровотечений (ОР 3,18; 95 % ДИ: 1,25-8,11).

Следует отметить, что интерпретация результатов мета-анализов должна происходить с особой осторожностью, учитывая выраженную гетерогенность: 1. Объем исследования и критериев отбора больных (оценка тяжести ЛЭ); 2. Фибринолитических препаратов, их дозировок, режимов тестирования и 3. Режимов применения фибринолитиков и длительности лечения [4]. Эти различия могут стать ещё более выраженными и даже критическими, если анализируются вместе исследования с полными и уменьшенными дозами фибринолитиков, а также способа применения препаратов (системно или локально вводимые) [63]. В таблице 6 представлены основные исследования, посвященные результатам применения тромболитических препаратов у больных с острой ЛЭ [15].

Пациенты высокого риска с гемодинамической нестабильностью представляют лишь меньшинство

**Таблица 5.** Основные тромболитические режимы в лечении массивной легочной эмболии  
**Table 5.** Thrombolytic agents and doses for high-risk pulmonary embolism

Тромболитический препарат/ Agent	Режим введения в течение 12-24 ч./ Infusion treatment 12-24 h	Короткий режим введения/ Short infusion treatment
<b>Урокиназа</b> (активатор плазминогена)/ <b>Urokinase</b> (plasminogen activator)	4400 МЕ/кг (болюс/30 мин) + 4400 МЕ/кг/час в течение 12-24 ч./ 4400 IU/kg (bolus/30 min) + 4400 IU/kg per hour 12-24 h	3 млн. МЕ/2 ч./ 3 million IU/2 h
<b>Стрептокиназа</b> (полипептид, получаемый из культуры β-гемолитического стрептококка, переводит плазминоген в плазмин)/ <b>Streptokinase</b> (polypeptide derived from cultures of beta-hemolytic streptococci, binds to plasminogen and converts it to plasmin)	250000 МЕ (болюс/15 мин) + 100000 МЕ/час в течение 12-24 ч./ 250000 IU (bolus/15 min) + 100000 IU/h per hour 12-24 h	1,5 млн. МЕ/2 ч./ 1,5 million IU/2 h
<b>Тенектеплаза</b> (рекомбинантный активатор плазминогена)/ <b>Tenecteplase</b> (binds to fibrin, increasing affinity for plasmin)	Не предусмотрено/ Not applicable	30-50 мг болюсом, с коррекцией по весу (5 мг на каждые 10 кг, с 60 до 90 кг)/ 30-50 mg in bolus, adjusted by weight (5 mg for each 10 kg, from 60 to 90 kg)
<b>Альтеплаза</b> (рекомбинантный человеческий тканевой активатор плазминогена)/ <b>Alteplase</b> (binds to fibrin, increasing affinity for plasmin)	Не предусмотрено/ Not applicable	100 мг/2 ч. (10 мг болюсом, 50 мг в первый час и 40 мг во второй час)/ 100 mg in 2 h (10 mg in bolus, 50 mg in the first hour, and 40 mg in the second hour)

**Примечание:** МЕ — международные единицы. Модифицирована из C.J.C.S. Fernandes et al. [66]

**Примечание:** IU — international unit. Modified from C.J.C.S. Fernandes et al. [66]

**Таблица 6.** Результаты исследований применения тромболитических препаратов у пациентов с острой легочной эмболией**Table 6.** Prospective trials and cohort studies investigating thrombolytic agents and regimens in patients with acute PE

Исследование/ Reference and/or trial	Категория больных/ Population	Группы/ Groups	Исход/ Outcome	Период оценки ис- хода/ Time of outcome assessment	Группа тромбо- лизиса/ Throm- bolysis group	Группа контро- ля/ Control group	P-значе- ние/ P-value
PEITHO [8, 67]	Промежу- точный риск ЛЭ/ Intermedia- terisk PE (n=1005)	Тенектеплаза с АКТ и только АКТ/ Tenecteplase plus anticoagulation versus anticoagulation only	Смерть или гемодинамический коллапс/ Death or haemodynamic collapse	7 дн./ 7 days	2,6%	5,6%	0,02
			ХТЛГ/ СТЕРН	38 мес./ 38 months	2,1%	3,2%	H3/ NS
			НУНА III-IV	38 мес./ 38 months	12%	10,9%	H3/ NS
			ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ/ Echo parameters of RV dysfunction	38 мес./ 38 months	–	–	H3/ NS
ТОРСОАТ [68]	Промежу- точный риск ЛЭ/ Intermedia- terisk PE (n=83)	Тенектеплаза с АКТ и только АКТ/ Tenecteplase plus anticoagulation versus anticoagulation only	Смерть/ Death	38 мес./ 38 months	20,3%	18,0%	H3/ NS
			НУНА III-IV	90 дн./ 90 days	5,4%	20,5%	H3/ NS
			Дилатация или гипокинез ПЖ/ RV dilatation or hypokinesia	90 дн./ 90 days	33,3%	37,8%	H3/ NS
ТИПЕС [60]	Промежу- точный риск ЛЭ/ Intermedia- terisk PE (n=58)	Тенектеплаза с АКТ и только АКТ/ Tenecteplase plus anticoagulation versus anticoagulation only	6-минутная дистанция ходьбы <330 м/ 6-minute walking distance <330m	90 дн./ 90 days	16%	28%	H3/ NS
			Уменьшение соотношения ПЖ/ЛЖ, среднее/ Reduction of RV/LV ratio, mean (s.e.)	24 ч/ 24 hours	0,31	0,10	H3/ NS
МАРРЕТ-3 [69]	Промежу- точный риск ЛЭ/ Intermedia- terisk PE (n=256)	Альтеплаза с АКТ и только АКТ/ Alteplase plus anticoagulation versus anticoagulation only	Гипокинезия свободной стенки ПЖ/ Hypokinesia of the RV free wall (s.e.)	7 дн./ 7 days	0,47	0,34	H3/ NS
			Смерть или гемодинамический коллапс/ Death or haemodynamic collapse	30 дн./ 30 days	11%	24,6%	0,006
МОРЕТТ [70]	«Умеренная ЛЭ»/ «Moderate PE» (n=124)	Половинная доза tPA и только АКТ/ Half-dose tPA plus anticoagulation versus anticoagulation only	Смерть/ Death	30 дн./ 30 days	3,4%	2,2%	H3/ NS
			сДЛА (мм рт.ст.), среднее/ sPAP (mmHg), mean (s.d.)	6 мес./ 6 months	31	49	<0,001
			сДЛА (мм рт.ст.), среднее/ sPAP (mmHg), mean (s.d.)	28 мес./ 28 months	28	43	<0,001
			Смерть/ Death	28 мес./ 28 months	1,6%	5,0%	H3/ NS

**Примечания:** ХТЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, H3 — незначимая, ЛЭ — легочная эмболия, ПЖ — правый желудочек, ЛЖ — левый желудочек, сДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ССТК — систолическое смещение трикуспидального кольца, tPA — тканевой активатор плазминогена, АКТ — антикоагулянтная терапия

**Note:** СТЕРН — chronic thromboembolic pulmonary hypertension; МАРРЕТ-3 — Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial; МОРЕТТ — Moderate Pulmonary Embolism Treated with Thrombolysis; NS — not significant; НУНА — New York Heart Association; PE — pulmonary embolism; PEITHO — Pulmonary Embolism Thrombolysis; RV — right ventricular; RV/LV ratio — right-to-left ventricular diameter ratio; SEATTLE II — Submassive and Massive Pulmonary Embolism Treatment with Ultrasound Accelerated Thrombolysis Therapy; sPAP — systolic pulmonary artery pressure; TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion; ТИПЕС — Tenecteplase Italian Pulmonary Embolism Study; ТОРСОАТ — Tenecteplase or Placebo: Cardiopulmonary Outcomes at Three Months; tPA — tissue-type plasminogen activator. Adapted from M.V. Huisman et al. [15]

всех больных с ЛЭ (около 5%). В свою очередь, гемодинамически стабильные больные составляют намного большую группу (>95%) [51, 66, 67], у которых применение СТЛ в стандартных дозировках связано с ожиданием благоприятных гемодинамических и клинических эффектов [55, 71, 72]. У больных с острой ЛЭ высокого риска, вероятность смерти высока, что облегчает принятие решения в пользу проведения СТЛ, по сравнению с пациентами, являющимися гемодинамически стабильными [58]. Летальность гемодинамически нестабильных больных варьирует от 35 до 58% [12, 69].

Перед проведением СТЛ необходимо убедиться, что у больного отсутствуют относительные или абсолютные противопоказания, представленные в Руководстве ESC по диагностике и лечению острой ЛЭ 2014г. [1] и модифицированные H.U. Virk et al. [58] (табл. 7). Абсолютные противопоказания к проведению СТЛ могут стать относительными у больных в момент наступления жизнеугрожающего состояния ЛЭ высокого риска. В целом, до 2/3 пациентов с острой ЛЭ не получают тромболитическую терапию вследствие различных противопоказаний [58]. Учитывая часто решающую роль СТЛ в лечении ЛЭ, позволяющей спасти жизнь больному, требуется взвешенный и индивидуальный подход к оценке абсолютных и относительных противопоказаний.

Нежелательное соотношение «риск-польза» в сторону высокой вероятности тяжелых и потенциаль-

но фатальных геморрагических осложнений стало причиной исключения научными обществами рекомендации рутинного применения СТЛ в группах больных промежуточного и промежуточно-высокого риска [1, 8, 28]. Большинство научных обществ едины во мнении, что немедленная реперфузионная терапия с применением системных (внутривенно вводимых) тромболитиков показана (малой) группе больных с массивной ЛЭ или высокого риска, у которых отмечаются устойчивая артериальная гипотензия или шок (табл. 8) [54]. С другой стороны, с точки зрения риска потенциально жизнеугрожающего кровотечения, ассоциированного с СТЛ, его использование у явно стабильных больных с субмассивной ЛЭ или промежуточного риска не рекомендуется до наступления гемодинамической декомпенсации или коллапса, развивающихся во время АКТ [54].

В 2014г. опубликованы результаты крупнейшего до настоящего момента исследования (PEITHO), проведенного у 1005 больных ЛЭ промежуточно-высокого риска [73]. Результаты свидетельствуют, что внутривенное применение tPA тенектеплазы сопровождалось низкими уровнями смертности или гемодинамического коллапса (2,6 % по сравнению с 5,6 % в группе больных, получавших гепарин). Однако лечение тенектеплазой ассоциировалось со значительно повышенными показателями геморрагических инсультов и крупных экстракраниальных кровотечений.

**Таблица 7.** Противопоказания к проведению системного тромболитика у больных острой легочной эмболией  
**Table 7.** Contraindications to systemic thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism

<b>Абсолютные/ Absolute contraindications</b>	Геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения любой давности/ Haemorrhagic stroke or stroke of unknown origin at any time Ишемический инсульт (в предшествующие 6 мес.)/ Ischaemic stroke in the preceding 6 months Травма или новообразование ЦНС/ Central nervous system damage or neoplasms Недавняя внутричерепная травма/операция (в предшествующие 3 мес.)/ Recent major trauma/surgery/head injury in the preceding 3 month Желудочно-кишечное кровотечение (в течение последнего месяца)/ Gastrointestinal bleeding within the last month Активное кровотечение (исключая менструации)/ Active bleeding (excluding menses) Предполагаемое расслоение аорты/ Suspected aortic dissection Известная (диагностированная) злокачественная внутричерепная опухоль/ Known malignant intracranial neoplasm
<b>Относительные/ Relative contraindications</b>	ТИА (в предшествующие 6 мес.)/ Transient ischaemic attack in the preceding 6 months Проведение оральной АКТ/ Oral anticoagulant therapy Беременность или период после родов (в течение одной недели)/ Pregnancy, or within one week postpartum Не поддающееся компрессии место инъекции/ Non-compressible puncture site Травма или пролонгированная сердечно-легочная реанимация/ Trauma or prolonged cardiopulmonary resuscitation >10 min Выраженная и рефрактерная артериальная гипертензия (САД >180 мм рт.ст., ДАД >110 мм рт.ст.)/ Severe uncontrolled hypertension (systolic >180 mm Hg or diastolic >110 mm Hg) Тяжелое заболевание печени/ Advanced liver disease Инфекционный эндокардит/ Infective endocarditis Активная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки/ Active peptic ulcer Перикардит/ Pericarditis Возраст >75 лет/ Age >75 years Недавно перенесенная инвазивная процедура/ Recent invasive procedure

**Примечания:** ЦНС — центральная нервная система; ТИА — транзиторная ишемическая атака; АКТ — антикоагулянтная терапия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Адаптировано из S.V. Konstantinides et al. [1] и H.U. Virk et al. [58]  
**Note:** Adapted from S.V. Konstantinides et al. [1] и H.U. Virk et al. [58]

**Таблица 8.** Рекомендации научных обществ и организаций в отношении тромболитической терапии острой легочной эмболии**Table 8.** Recommendations of scientific societies and organizations regarding thrombolytic treatment acute pulmonary embolism

Руководство/ Guidelines	Группа больных/ Populations	Рекомендации/ Recommendations	Класс/ Strength/ class	УД/ Level of evidence
АНА, 2011 [8]	Массивная ЛЭ/ Massive PE	Тромболитическая терапия приемлемой для пациентов с приемлемым риском кровотечения/ Thrombolysis reasonable for patients with acceptable risk of bleeding	IIa	B
	Субмассивная ЛЭ/ Submassive PE	Тромболитическая терапия рассматривается, если имеются клинические доказательства неблагоприятного прогноза (новая гемодинамическая нестабильность, ухудшение легочной недостаточности, выраженная дисфункция ПЖ или массивный миокардиальный некроз) и низкий риск кровотечения/ Thrombolysis considered if there is a clinical evidence of adverse prognosis (new hemodynamic instability, worsening respiratory insufficiency, severe right ventricular dysfunction, or major myocardial necrosis) and low risk of bleeding	IIb	C
	Кандидаты для тромболитической терапии/ Candidates for thrombolysis	Катетерная эмбоэктомия и фрагментация или хирургическая эмбоэктомия у больных с противопоказаниями к фибринолизу/ Catheter embolectomy and fragmentation or surgical embolectomy for patients with contraindications to fibrinolysis	IIa	C
		Катетерная эмбоэктомия и фрагментация или хирургическая эмбоэктомия у больных, остающихся в нестабильном состоянии после проведения фибринолиза/ Catheter embolectomy and fragmentation or surgical embolectomy for patients who remain unstable after receiving fibrinolysis	IIa	C
ESC, 2014 [4]	ЛЭ высокого риска/ High-risk PE	В/в антикоагулянт НФГ должен быть немедленно введен/ Intravenous anticoagulation with UFH to be initiated without delay	I	C
		Тромболитическая терапия/ Thrombolytic therapy	I	B
		Хирургическая эмбоэктомия у больных, имеющих противопоказания к СТЛ или его безуспешность/ Surgical embolectomy for patients in whom STL is contraindicated or has failed	I	C
	ЛЭ промежуточно-высокого риска/ Intermediate-high risk PE	Чрескожный КУТ как альтернатива хирургической легочной эмбоэктомии больным, которым противопоказан СТЛ в полной дозировке или его безуспешность/ Percutaneous CDT as an alternative to surgical pulmonary embolectomy for patients in whom full-dose STL is contraindicated or has failed	IIa	C
		Рутинное применение первичного СТЛ не рекомендуется/ Routine primary STL not recommended	III	B
		Тщательный мониторинг для раннего определения гемодинамической декомпенсации/ Close monitoring to permit early detection of hemodynamic decompensation	I	B
	Тромболитическая терапия при наличии клинических признаков гемодинамической декомпенсации/ Thrombolytic therapy in presence of clinical signs of hemodynamic decompensation	IIa	B	
	Хирургическая эмбоэктомия или чрескожный КУТ могут рассматриваться, если ожидаемый риск кровотечения при тромболитической терапии высок/ Surgical embolectomy or percutaneous CDT may be considered if the anticipated risk of bleeding under thrombolytic treatment is high	IIb	C	

Таблица 8. (Окончание)  
Table 8. (The ending)

Руководство/ Guidelines	Группа больных/ Populations	Рекомендации/ Recommendations	Класс/ Strength/ class	УД/ Level of evidence
ACCP, 2016 [28]	С артериальной гипотензией/ With hypotension	При отсутствии высокого риска кровотечения: СТЛ/ In the absence of high bleeding risk: STL	2	B
		При наличии высокого риска кровотечения или неэффективности СТЛ: хирургическая эмбоэктомиа/ In the presence of high bleeding risk or if STL failed: surgical embolectomy	2	C
	Без артериальной гипотензии/ Without hypotension	Не рекомендуется СТЛ/ STL not recommended	1	B
	Резкое ухудшение на фоне АКТ/ Acutely deteriorating during anticoagulation	СТЛ/ STL	2	C
	Кандидаты для СТЛ/ Candidates for STL	СТЛ через периферические вены или с помощью КУТ/ STL via a peripheral vein or as CDT	2	C

**Примечания:** УД — уровень доказательности; АНА — American Heart Association; ЛЭ — легочная эмболия; ПЖ — правый желудочек; НФГ — нефракционированный гепарин; ESC — European Society of Cardiology; СТЛ — системный тромболитиз; КУТ — катетер-управляемый тромболитиз; ACCP — American College of Chest Physicians. Зеленым цветом отмечены группы больных, которым показан СТЛ, жёлтым — группы больных, которым рекомендовано обсуждение возможности применения СТЛ. Адаптировано из S.V. Konstantinides et al. [54].

**Note:** ACCP — American College of Chest Physicians; АНА — American Heart Association; CDT — catheter-directed thrombolysis; ESC — European Society of Cardiology; PE — pulmonary embolism; STL — systemic thrombolysis; UFH — unfractionated heparin. Adapted from S.V. Konstantinides et al. [54]

В частности, в группе больных, получающих тенекеплазу экстракраниальные кровотечения отмечены в 6,3 % случаев (примерно у одного из 16 пациентов), а среди больных, получавших антикоагулянт — в 1,2 % случаев (у одного из 83,  $p < 0,001$ ). Таким образом, применение СТЛ показано пациентам, у которых наблюдается массивная ЛЭ (или высокого риска), то есть отмечаются устойчивая артериальная гипотензия или шок [4, 8, 28]. Такой подход противоречит представлениям, существовавшим до недавнего времени в отношении возможной клинической выгоды фибринолиза у явно стабильных пациентов с субмассивной ЛЭ (или промежуточного риска) [4]. Следует отметить, что объединенных данных о безопасности других тромболитических препаратов на сегодняшний день нет, поэтому интересны результаты исследования 256 больных с ЛЭ промежуточного риска, получавших альтеплазу, и не выявившего повышенного риска интракраниальных или фатальных кровотечений [69]. Очевидно, и это отмечается практически всеми специалистами, необходимо проведение дополнительных исследований для улучшения научного понимания в отношении применения тромболитической терапии у гемодинамически стабильных больных [74].

Возможные эффекты СТЛ на долгосрочный клинический исход у больных после острой ЛЭ пока не ясны. Считается, что лечение с помощью СТЛ в острую фазу ЛЭ может уменьшить остаточную или прогрессирующую тромбоэмболическую обструкцию лёгких, тем самым предотвращая развитие пост-ЛЭ синдрома [75, 76]. Проспективное когортное исследование, распределившее 121 больного с обширной ЛЭ (определённую по обнаружению крупного тромба) в две группы: получавшие уменьшенные дозы

системных тромболитических препаратов или только антикоагулянты, продемонстрировало, что СТЛ сопровождался меньшей частотой легочной гипертензии спустя 28 мес. [70]. Однако наблюдение за пациентами с ЛЭ промежуточного риска, включённых в исследование PEITHO, в течение среднего периода 38 мес. не показало отличий в долгосрочной выживаемости при сравнении групп, получавших тромболитическую терапию или только гепарин [77].

## Системный тромболитиз с применением уменьшенных дозировок фибринолитиков

Как мы отмечали выше, внутривенно вводимый тромболитиз может ассоциироваться с жизнеугрожающими геморрагическими осложнениями, в частности интракраниальным кровотечением [55]. К большому сожалению, уровни серьёзных геморрагических кровотечений не снизились за последние 40 лет [73] и вследствие вполне понятных опасений произошло резкое снижение популярности этого метода лечения в клинической практике, даже у больных с кардиогенным шоком [54, 56, 78]. С целью улучшения безопасности фибринолиза были предприняты усилия для изучения альтернативных методов, в частности смогут ли пониженные дозировки СТЛ быть безопасными, при этом поддерживая нормальную перфузию легочной васкулатуры? Рандомизированное пилотное исследование, выполненное у 118 больных ЛЭ высокого или промежуточного риска, предоставило данные, что половинная доза tPA привела к меньшему числу геморрагических осложнений, чем в полной дозировке и была не

хуже в плане улучшения легочной васкулярной обструкции [79]. К сожалению, это исследование было преждевременно прекращено по причинам, не связанным с протоколом, и, таким образом, результаты получились не окончательными.

В 2013г. опубликованы результаты исследования МОРЕТТ [70], изучавшее эффективность половинной дозы («безопасной дозы») альтеплазы (50 мг или 0,5 мг/кг в/в в течение 2 ч у пациентов менее 50 кг) в сравнении с группой больных из 121 пациента, получавших только АКТ, с симптомной так называемой «умеренной» ЛЭ. Авторы обнаружили, что половинная доза альтеплазы снизила частоту легочной гипертензии спустя 28 мес. ( $P < 0,001$ ), длительность госпитализации ( $P < 0,001$ ), частоту совокупной смертности и рецидивов ЛЭ ( $P = 0,0489$ ) без геморрагических осложнений. Однако данные исследования вновь не позволяют их полноценно интерпретировать из-за отсутствия регистрации исследования, включения критериев отбора, не соответствующих стандартизованным, чрезвычайно высокому уровню персистирующей легочной гипертензии в группе контроля, что вызвало беспокойство, может ли такой дизайн быть репрезентативным на основе неселективного отбора больных с действительно острой ЛЭ [54].

Совсем недавно стали доступными результаты исследования Т.Н. Kiser et al. [80], по сравнительной эффективности и безопасности двух дозировок для лечения ЛЭ: половинной (50 мг) и полной дозы (100 мг) альтеплазы. На исходном уровне больным, получавшим альтеплазу в половинной дозе, реже требовались вазопрессорная терапия (23,3 % и 39,4 %;  $p < 0,01$ ) и инвазивная вентиляция лёгких (14,3 % и 28,5 %;  $p < 0,01$ ), чем это наблюдалось в группе, получавшей полную дозу альтеплазы. Лечение половинной дозой ассоциировалось с более высокой частотой интенсификации терапии (53,8 % и 41,4%;  $p < 0,01$ ), обусловленной, в основном, необходимостью применения повторного тромболитика и катетерной фрагментации тромба. При этом госпитальная смертность была сравнимой (13% и 15%). Не было отмечено разницы в уровне церебральных геморрагий, желудочно-кишечных кровотечений, острой анемии вследствие потери крови [80]. Следует отметить, что в этом исследовании стратификация больных на ЛЭ высокого и промежуточного риска производилась лишь на основе необходимости применения вазопрессоров, что, безусловно, увеличило число больных ЛЭ высокого риска [81].

При лечении 45 больных ЛЭ промежуточно-высокого риска уменьшенной дозировкой тромболитика (изначально проведена инфузия 50 мг альтеплазы в течение 2 ч с последующим системным введением гепарина не менее 24 ч) были отмечены прекрасные показатели клинического исхода с низкой частотой дальнейшего гемодинамического ухудшения, коротким периодом пребывания в палате интенсивной терапии (4,2 дн.) и стационаре (7,4 дн.), отличной выживаемостью на момент выписки (97,8 %) и на

30-ый день заболевания (95,6 %) [82]. К сожалению, несмотря на «половинную» тромболитическую терапию, в группе больных, имевших низкий риск геморрагических осложнений, авторы довольно часто наблюдали умеренные или массивные кровотечения (у 5 пациентов, 11 %).

Хотя системная фибринолитическая терапия в «половинной дозировке» более привлекательна для многих врачей, доказательств в ее пользу следует пока считать в лучшем случае предварительными, и подобные неутверждённые режимы не могут быть рекомендованы на настоящем этапе [54, 81, 83]. В качестве альтернативного варианта для пациентов с ЛЭ, которым требуется активное реперфузионное лечение в связи с начальной или развивающейся гемодинамической декомпенсацией, но при наличии абсолютных или относительных противопоказаний к системному фибринолизу, могут рассматриваться катетерные методики [4, 6, 83].

### Список литературы/References:

1. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European respiratory society (ERS). *European Heart Journal*. 2014; 35(43): 3033–69, 3069a–3069k. DOI:10.1093/eurheartj/ehu283.
2. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2018 Oct 16;320(15):1583–1594. doi: 10.1001/jama.2018.14346.
3. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med*. 2013;126(9): 832.e13–832. doi:10.1016/j.amjmed.2013.02.024
4. Konstantinides S.V., Barco S., Lankeit M., Meyer G. Management of pulmonary embolism: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 1;67(8):976–90. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.061.
5. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications: a systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1716–1722. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03938.x
6. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В. и др. Роль интервенционных методов в лечении острой легочной эмболии. *Архив внутренней медицины*. 2018; 8(5):346–360. doi: 10.20514/2226-6704-2018-0-5-346-360. Vatutin N.T., Taradin G.G., Kanisheva I.V., et al. The role of interventional methods in treatment of pulmonary embolism. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):346–360. [In Russian] doi: 10.20514/2226-6704-2018-0-5-346-360
7. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18):2276–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehn310.
8. Jaff M.R., McMurtry M.S., Archer S.L., et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(16):1788–830. doi: 10.1161/CIR.0b013e318214914f.
9. Sekhri V, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci*. 2012 Dec 20; 8(6):957–69. doi: 10.5114/aoms.2012.32402.

10. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol.* 2013 Spring;18(2):129-38.
11. Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin Exp Emerg Med.* 2016 Sep; 3(3): 117-125. doi: 10.15441/ceem.16.146
12. Miller G.A., Sutton G.C., Kerr I.H., et al. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J.* 1971;2:681-684.
13. Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A., et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;172: 1041-1046.
14. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al.; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010 Aug 9;170(15):1383-9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.199
15. Huisman M.V., Barco S., Cannegieter S.C., et al. Pulmonary embolism. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018 May 17;4:18028. doi: 10.1038/nrdp.2018.28.
16. Kabrhel C., Jaff M.R., Channick R.N., et al. A multidisciplinary pulmonary embolism response team. *CHEST Journal.* 2013; 144(5):1738-1739.
17. Root C.W., Dudzinski D.M., Zakhary B., et al. Multidisciplinary approach to the management of pulmonary embolism patients: the pulmonary embolism response team (PERT). *J Multidiscip Healthc.* 2018 Apr 5;11:187-195. doi: 10.2147/JMDH.S151196.
18. Petriş AO, Konstantinides S, Tint D, et al. Therapeutic advances in emergency cardiology: acute pulmonary embolism. *Am J Ther.* 2019 Mar/Apr;26(2):e248-e256. doi: 10.1097/MJT.0000000000000917.
19. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. *Lancet* 1960;275(7138):1309-12.
20. Jolly M., Phillips J. Pulmonary embolism: current role of catheter treatment options and operative thrombectomy. *Surg. Clin. North. Am.* 2018 Apr;98(2):279-292. doi: 10.1016/j.suc.2017.11.009.
21. Chopard R, Andarelli JN, Humbert S, et al. Prescription patterns of direct oral anticoagulants in pulmonary embolism: A prospective multicenter French registry. *Thromb Res.* 2019 Feb;174:27-33. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.013.
22. Stein PD, Dalen JE, Matta F, et al. Optimal therapy for unstable pulmonary embolism. *Am J Med.* 2019 Feb;132(2):168-171. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.09.018.
23. Borohovitz A, Weinberg MD, Weinberg I. Pulmonary embolism: Care standards in 2018. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Mar — Apr;60(6):613-621. doi: 10.1016/j.pcad.2017.12.005.
24. Hepburn-Brown M, Darvall J, Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise review of diagnosis and management. *Intern Med J.* 2019 Jan;49(1):15-27. doi: 10.1111/imj.14145
25. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al.; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1480-1483. doi:10.1111/jth.13336
26. Carrier M., Le G.G., Wells P.S., et al. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann. Intern. Med.* 2010 May 4;152(9):578-89. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00008.
27. Witt DM, Nieuwlaar R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3257-3291. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024893.
28. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
29. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J.* 2013 Jul; 34(27): 2094-2106. doi: 10.1093/eurheartj/eh134.
30. Beyer-Westendorf J., Verhamme P., Bauersachs R. Betrixaban for prevention of venous thromboembolism in acute medically ill patients. *Eur Heart J Suppl.* 2018 May;20(Suppl E):E16-E22. doi: 10.1093/eurheartj/suy017
31. van Es N., Coppens M., Schulman S., et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; Sep 18; 124(12):1968-75. doi: 10.1182/blood-2014-04-571232.
32. van der Hulle T., Kooiman J., den Exter P.L., et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2014;12(3):320-8. doi: 10.1111/jth.12485.
33. Arcadi FA, Portaro S, Giorgianni R, et al. New versus old oral anticoagulants: how can we set the scale needle? Considerations on a case report. *Medicina (Kaunas).* 2019 Mar 17;55(3). pii: E71. doi: 10.3390/medicina55030071
34. Dawwas GK, Brown J, Dietrich E, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2019 Jan;6(1):e20-e28. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30191-1.
35. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al.; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52. doi: 10.1056/NEJMoa0906598.
36. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., et al.; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450
37. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903.
38. Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97. doi: 10.1056/NEJMoa1113572
39. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
40. Büller H.R., Décousus H., Grosso M.A., et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15. doi: 10.1056/NEJMoa1306638.
41. Martin K., Beyer-Westendorf J., Davidson B.L., et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2016 Jun;14(6):1308-13. doi: 10.1111/jth.13323.
42. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood.* 2019;133(5):425-435. doi:10.1182/blood-2018-06-820746
43. Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al.; CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 376(9734):23-32. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
44. Douxfils J, Gosselin RC. Laboratory assessment of direct oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 2017 Apr;43(3):277-290. doi: 10.1055/s-0036-1597296
45. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, et al. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Mar 26;73(11):1336-1349. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.017
46. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 10; 349(2):146-53.
47. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al.; CATCH Investigators. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015 Aug 18;314(7):677-686. doi: 10.1001/jama.2015.9243.

48. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378:615–24. doi: 10.1056/NEJMoa1711948
49. Young A, Marshall A, Thirlwall J, et al. Anticoagulation therapy in selected cancer patients at risk of recurrence of venous thromboembolism: results of the Select-D Pilot Trial. *Blood* 2017; 130:625.
50. Li A, Garcia DA, Lyman GH, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2018; doi:10.1016/j.thromres.2018.02.144.
51. Peacock WF, Singer AJ. Reducing the hospital burden associated with the treatment of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2019 Mar 9. doi: 10.1111/jth.14423
52. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018 Sep;16(9):1891-1894. doi: 10.1111/jth.14219.
53. Bartel B. Systemic thrombolysis for acute pulmonary embolism. *Hosp. Pract.* 2015;43(1):22-7. doi: 10.1080/21548331.2015.1001302.
54. Konstantinides S.V., Barco S. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: who is a candidate? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2017 Feb;38(1):56-65. doi: 10.1055/s-0036-1597560.
55. Marti C., John G., Konstantinides S., et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36(10):605-14. doi: 10.1093/eurheartj/ehu218.
56. Stein P.D., Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med.* 2012; 125(5):465-70. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.10.015.
57. Murphy E, Lababidi A, Reddy R, et al. The role of thrombolytic therapy for patients with a submassive pulmonary embolism. *Cureus.* 2018;10(6):e2814. doi:10.7759/cureus.2814
58. Virk HUH, Chatterjee S, Sardar P, et al. Systemic thrombolysis for pulmonary embolism: evidence, patient selection, and protocols for management. *Interv Cardiol Clin.* 2018 Jan;7(1):71-80. doi: 10.1016/j.iccl.2017.08.001.
59. Никитина О.В., Михайлов И.П., Кудряшова Н.Е. и др. Тромболитическая и антикоагулянтная терапия при тромбоэмболии легочной артерии: влияние на легочную перфузию (часть 2). *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* 2018; 7(2): 134–143. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-134-143. Nikitina O.V., Mikhailov I.P., Kudryashova N.Y., et al. Thrombolytic and anticoagulant therapy for pulmonary embolism: an effect on pulmonary perfusion (part 2). *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2018; 7(2): 134–143. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-134-143 [in Russian].
60. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010;125(3):e82–e86. doi: 10.1016/j.thromres.2009.09.017
61. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis.* 1995;2(3):227-229.
62. Kline J.A., Steuerwald M.T., Marchick M.R., et al. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest* 2009;136:1202-10.
63. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA.* 2014 Jun 18; 311(23):2414-21. doi: 10.1001/jama.2014.5990
64. Bougouin W., Marjion E., Planquette B., et al.; on behalf from the Sudden Death Expertise Center. Pulmonary embolism related sudden cardiac arrest admitted alive at hospital: Management and outcomes. *Resuscitation.* 2017;115:135-140. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.04.019.
65. Zuin M, Rigatelli G, Carraro M, et al. Systemic thrombolysis in haemodynamically unstable pulmonary embolism: The earlier the better? *Thromb Res.* 2019 Jan;173:117-123. doi: 10.1016/j.thromres.2018.11.029.
66. Fernandes CJDS, Jardim CVP, Alves JL Jr, et al. Reperfusion in acute pulmonary thromboembolism. *J Bras Pneumol.* 2018 Jun 7:0. doi: 10.1590/S1806-37562017000000204.
67. Becattini C., Agnelli G., Lankeit M., et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur. Respir. J.* 2016;48(3):780-6. doi: 10.1183/13993003.00024-2016.
68. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2014 Apr;12(4):459-68. doi: 10.1111/jth.12521.
69. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G., et al.; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002 Oct 10; 347(15):1143-50.
70. Sharifi M., Bay C., Skrocki L., et al.; "MOPETT" Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol.* 2013;111(2):273-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.027.
71. Riva N., Puljak L., Moja L., et al. Multiple overlapping systematic reviews facilitate the origin of disputes: the case of thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *J Clin Epidemiol.* 2018;97:1-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.11.012.
72. Teleb M, Porres-Aguilar M, Anaya-Ayala JE, et al. Potential role of systemic thrombolysis in acute submassive intermediate risk pulmonary embolism: review and future perspectives. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2016;10(2):103–110. doi:10.1177/1753944716630694
73. Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al.; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370(15):1402-11. doi: 10.1056/NEJMoa1302097.
74. Miranda CH. Use of thrombolytic agents in the treatment of acute pulmonary thromboembolism: things are not as simple as you might think. *J Bras Pneumol.* 2019 Feb 11;45(1):e20180297. doi: 10.1590/1806-3713/e20180297.
75. Klok F.A., Dzirkowska-Diduch O., Kostrubiec M., et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2016;14(1):121-8. doi: 10.1111/jth.13175
76. Goldhaber S.Z. PEITHO Long-Term Outcomes Study: Data Disrupt Dogma. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Mar 28;69(12):1545-1548. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.027.
77. Konstantinides S.V., Vicaut E., Danays T., et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1536-1544. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.039.
78. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, et al; RIETE Investigators. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(2):162–170 doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.060.
79. Wang C, Zhai Z, Yang Y, et al.; China Venous Thromboembolism (VTE) Study Group. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010; Feb;137(2):254-62. doi: 10.1378/chest.09-0765.
80. Kiser TH, Burnham EL, Clark B, et al. Half-dose versus full-dose alteplase for treatment of pulmonary embolism. *Crit Care Med.* 2018 Oct;46(10):1617-1625. doi: 10.1097/CCM.0000000000003288.
81. Jin Q, Luo Q, Zhao Z, et al. Half-dose versus full-dose alteplase therapy in pulmonary embolism: does half dose really lose? *Crit Care Med.* 2018 Dec;46(12):e1223-e1224. doi: 10.1097/CCM.0000000000003384
82. Rothschild DP, Goldstein JA, Bowers TR. Low-dose systemic thrombolytic therapy for treatment of submassive pulmonary embolism: Clinical efficacy but attendant hemorrhagic risks. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019 Feb 15;93(3):506-510. doi: 10.1002/ccd.28042.
83. Halaby R, Giri J. Keep it simple? Half-dose systemic thrombolysis or catheter-directed thrombolysis for pulmonary embolism. *Vasc Med.* 2019 Mar 5;1358863X18824653. doi: 10.1177/1358863X18824653.

**Е.А. Трошина<sup>1</sup>, А.А. Рыбакова\*<sup>1</sup>, С.И. Куцев<sup>2</sup>,  
Н.М. Платонова<sup>1</sup>, Е.А. Панфилова<sup>1</sup>, П.О. Османова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»  
Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОЦЕНКЕ ЙОДНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ РЕГИОНОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ)

**E.A. Troshina<sup>1</sup>, A.A. Rybakova\*<sup>1</sup>, S.I. Kutsev<sup>2</sup>,  
N.M. Platonova<sup>1</sup>, E.A. Panfilova<sup>1</sup>, P.O. Osmanova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> — Federal State Budgetary Institution «Endocrinology Research Centre»  
of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Centre of Medical Genetics»,  
Moscow, Russia

## EPIDEMIOLOGICAL INDICATOR VALUE IN THE IODINE AVAILABILITY ASSESSMENT — EVIDENCE FROM THE REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

### Резюме

**Обоснование:** в Российской Федерации проводится неонатальный скрининг, включающий определение тиреотропного гормона гипофиза для исключения первичного врожденного гипотиреоза. Скрининг проводится на всей территории РФ. Уровень неонатального ТТГ может быть использован для оценки йодного дефицита и мониторинга программ йодной профилактики. **Цель:** оценить и сопоставить данные официальной статистики по врожденному гипотиреозу, статистической отчетности распространенности гипотиреоза и синдрома йодной недостаточности у детей, а также йодурии в регионах Российской Федерации. **Методы:** определен уровень неонатального ТТГ у 97,69 % детей, рожденных в РФ за период 2017 года. Представлены результаты сопоставления данных о распространенности гипотиреоза в различных регионах РФ с различной йодной обеспеченностью. Для оценки связи количества новорожденных с диагнозом ВГ в регионах с разной йодной обеспеченностью был проведен корреляционный анализ. **Результаты:** рассчитанный коэффициент корреляции, который составил 0,2, отражает слабую связь между степенью йододефицита в регионе и количеством новорожденных с диагнозом врожденный гипотиреоз. **Заключение:** учитывая отсутствие в Российской Федерации закона о всеобщем йодировании соли, многие регионы до сих пор находятся в условиях умеренного или тяжелого йододефицита, и использование результатов скрининга неонатального ТТГ в данных регионах возможно для оценки статуса йодного питания населения.

**Ключевые слова:** врожденный гипотиреоз, неонатальный скрининг, йододефицит, тиреотропный гормон

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

\*Контакты: Анастасия Андреевна Рыбакова, e-mail: aamamykina@gmail.com

\*Contacts: Anastasia A. Rybakova, e-mail: aamamykina@gmail.com

## Источники финансирования

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена в рамках государственного задания: научная оценка необходимости принятия дополнительных нормативных правовых и иных мер по ликвидации йодного дефицита в пилотных регионах с тяжелым йодным дефицитом.

Статья получена 18.07.2019 г.

Принята к публикации 20.09.2019 г.

**Для цитирования:** Трошина Е.А., Рыбакова А.А., Куцев С.И. и др. ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОЦЕНКЕ ЙОДНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ РЕГИОНОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ). Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(5): 367-372. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-367-372

## Abstract

**Background:** In the Russian Federation, newborn screening comprises thyroid stimulating hormone determination to exclude primary congenital hypothyroidism. Screening is carried out throughout Russia. Neonatal TSH can be used to assess iodine deficiency and monitor iodine prevention programs. **Objective:** To assess and compare official statistical data on congenital hypothyroidism, the prevalence of hypothyroidism and iodine deficiency syndrome in children, as well as urinary iodine in the Russian regions. **Materials and methods:** The level of neonatal TSH was determined in 97.69% of children born in the Russian Federation in 2017. This article represents the results on the prevalence of hypothyroidism in the regions with various iodine availability. The correlation analysis was used to assess the relationship of CH incidence in newborns and iodine availability. **Results:** The calculated correlation coefficient, which was 0.2, reflects a weak relationship between the degree of iodine deficiency in the region and the number of newborns diagnosed with congenital hypothyroidism. **Conclusions:** In the Russian Federation, a law on universal salt iodization does not exist, and many regions are still in conditions of moderate or severe iodine deficiency. To assess the iodine status in these particular regions, we could use the results of newborn TSH screening

**Key words:** congenital hypothyroidism, newborn screening, iodine deficiency, thyroid-stimulating hormone

## Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Sources of funding

Search and analytical work on the preparation of the manuscript was carried out as part of the state task: a scientific assessment of the need for additional regulatory and other measures to eliminate iodine deficiency in pilot regions with severe iodine deficiency.

Article received on 18.07.2019

Accepted for publication on 20.09.2019

**For citation:** Troshina E.A., Rybakova A.A., Kutsev S.I. et al. EPIDEMIOLOGICAL INDICATOR VALUE IN THE IODINE AVAILABILITY ASSESSMENT — EVIDENCE FROM THE REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(5): 367-372. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-367-372

ВГ — врожденный гипотиреоз, ЙДЗ — йоддефицитные заболевания, Me — медиана, свТ4 — свободный тироксин, ТТГ — тиреотропный гормон

## Введение

Дефицит йода, выявляемый в окружающей среде, а также обусловленные им заболевания (ЙДЗ) формируют огромный спектр медико-социальных проблем во всем мире в связи с высокой распространенностью и серьезными клиническими последствиями [1].

На всей территории РФ проводится неонатальный скрининг тиреотропного гормона. На основании этих результатов можно предположить наличие в данной среде факторов, влияющих на щитовидную железу, а именно обеспеченность йодом. У новорожденных тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ) находится в обратной зависимости с уровнем йодурии [2]. Результаты неонатального скрининга на гипотиреоз используются в оценке распространенности и степени тяжести йоддефицитных заболеваний [3]. Дефицит йода у матери — самая частая причина повышения уровня ТТГ у новорожденных в йоддефицитных районах.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1994 г. определила критерии неонатальной гипертиреотропиемии для регионов с легким, умеренным и тяжелым йодным дефицитом. Согласно рекомендациям, для территорий с благополучным йодным обеспечением уровень неонатального ТТГ выше 5 мкМЕ/л определяется не более чем у 3 % новорожденных, в регионах с легким йодным дефицитом этот показатель составляет 3-19,9 %, с умеренным — 20-39,9 % [4]. Для тех стран, где реализована программа всеобщего йодирования соли неонатальный скрининг может быть актуальным показателем наличия дефицита йода и связанных с ним заболеваний. Показатель неонатального ТТГ выше 5 мкМЕ/л для оценки йоддефицита имеет и финансовые преимущества, ведь он охватывает всех новорожденных на данной территории, и не требует дополнительных исследований [5]. Йодный дефицит является самой частой, но предотвратимой причиной нарушения умственного развития во всем мире. Данное состояние можно предотвратить,

если начать профилактический прием йода еще до наступления беременности [6]. Проблема эндемического кретинизма является весьма актуальной для регионов с тяжелым дефицитом йода.

## Цель

Оценить и сопоставить данные официальной статистики по врожденному гипотиреозу, статистической отчетности распространенности гипотиреоза и синдрома йодной недостаточности у детей, а также йодурии в регионах Российской Федерации.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Исследование проведено на основе статистических данных, полученных из ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (данные государственного скрининга на врожденный гипотиреоз). В таблице представлено количество и процентное соотношение детей с ТТГ >20мкЕД/мл. Данные по заболеваемости гипотиреозом в старшем возрасте и синдромом врожденной йодной недостаточности получены из ф.12 Росстата России. Данные по медиане йодурии получены по результатам исследований, проведенных ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России в регионах РФ. Исследование является наблюдательным, сплошным, многоцентровым.

### Критерии соответствия

В исследование были включены 97,69 % всех новорожденных (в абсолютных числах — 1 632 801 новорожденных) в РФ за период 2017 года. Также включены дети и подростки РФ мужского и женского пола, проживающие в различных регионах РФ и страдающие заболеваниями, причиной которых в большинстве случаев является йодный дефицит в питании

### Описание медицинского вмешательства

Определение уровня тиреотропного гормона в образце цельной крови новорожденных осуществлялось иммунофлюоресцентным методом с использованием реактивов «DELFA Neonatal TSH» (PerkinElmer, Inc., США). Пороговым значением для выявления врожденного гипотиреоза являлся уровень ТТГ >20мкЕД/мл. На этапе первичного скрининга не разграничивался врожденный и транзиторный гипотиреоз, но можно отметить, что транзиторный гипотиреоз сопровождается относительно менее высокими уровнями ТТГ (9-40 мкЕД/мл), чем врожденный (уровень ТТГ в большинстве случаев больше 40 мкЕД/мл). Данные состояния возможно разграничить на 2 этапе скрининга в поликлинических условиях с помощью определения ТТГ и свТ<sub>4</sub> в сыворотке крови [6].

## Анализ в подгруппах

Пациенты были разделены на две группы в соответствии с возрастом: новорожденные и дети до 14 лет. Распространенность оценена для следующих заболеваний (названия статистической отчетности представлены в соответствии с МКБ-10): синдром врожденной йодной недостаточности, субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности и другие формы гипотиреоза.

## ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Данная работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Минздрава России 13.02.2019.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

*Принципы расчета размера выборки:* исследование проведено по принципу сплошного, а не выборочного исследования, что может являться обоснованием отсутствия необходимости расчета минимального размера выборки.

*Методы статистического анализа данных:*

Для оценки связи количества новорожденных с диагнозом ВГ в регионах с разной йодной обеспеченностью был проведен корреляционный анализ по непараметрическому методу Спирмена. Рассчитан коэффициент корреляции медианы йодурии и процентного количества новорожденных с ВГ с помощью программы TIBCO Software Inc. (2017). Statistica (data analysis software system), version 13. Данный коэффициент корреляции  $r$  значим при  $p < 0,05000$

## Результаты

Сведения о выборке пациентов получены на основании данных официальной статистики. Представленная выборка включала лиц обоего пола, проживающих в различных регионах РФ.

В таблице 1 представлены результаты сопоставления данных о заболеваемости-распространенности гипотиреоза в различных регионах РФ с различной йодной обеспеченностью. Представлены регионы РФ, в которых проводились эпидемиологические исследования совместно с ФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ.

В таблице № 2 представлены результаты статистической обработки.

Рассчитанный коэффициент корреляции, который составил 0,2, отражает слабую связь между степенью йододефицита в регионе и количеством новорожденных с диагнозом врожденный гипотиреоз. Это может быть связано с разными факторами. В первую очередь обращают на себя внимание возможные неточности в официальной статистике, что видно при анализе количества новорожденных с ВГ и количества детей 0-14 лет с диагнозом гипотиреоз.

**Таблица 1.** Данные по ВГ, статистической отчетности и йодурии в регионах РФ  
**Table 1.** Data on congenital hypothyroidism and urinary iodine in the Russian regions

Регионы/ Regions	Медиана йодурии (мкг/л) [min;max]/ Urinary iodine median (µg/L)	Количество новорожденных (чел.)/ Number of newborns	ВГ (абс)/ CG (abs)	ВГ (%) / CG (%)	Заболеваемость гипотиреозом (0-14 лет)/ Hypothyroidism incidence (0-14)	Синдром врожденной йодной недостаточности (0-14 лет)/ Congenital iodine deficiency syndrome (0-14)
Москва/ Moscow	104,5 [70,9; 135,5]	128 826	67	0,05	0	0
Московская обл./ Moscow region	74,2 [47,3; 129]	84 448	41	0,04	783	103
Белгородская обл./ Belgorod region	57,3 [49; 86,0]	14 918	3	0,02	281	302
Ивановская обл./ Ivanovo region	105,4 [36; 624]	10 320	1	0,009	42	3
Калужская обл./ Kaluga region	66,2 [46,3; 94,2]	10 720	5	0,04	52	7
Смоленская обл./ Smolensk region	61 [12; 400]	8 560	2	0,023	102	7
Ульяновская обл./ Ulyanovsk region	81,9 [58,9; 156]	11 901	2	0,016	714	12
Воронежская обл./ Voronezh region	152,4 [69,8; 209]	22 550	8	0,035	421	21
Республика Коми/ Komi republic	57,2 [43,1; 108]	9 484	2	0,021	228	12
Мурманская обл.*/ Murmansk region	41,6 [4,7; 68,4]	7 715	2	0,025	259	2
Архангельская обл./ Arkhangelsk region	63,7 [39; 84]	11 502	3	0,026	94	1
Волгоградская обл./ Volgograd region	52,8 [38,9; 79]	24 512	2	0,008	447	13
Астраханская обл.*/ Astrakhan region	25,9 [18,8; 32,2]	12 189	4	0,03	60	0
Краснодарский край/ Krasnodar region	79,3 [47,3; 126]	65 942	22	0,03	741	149
Кабардино-Балкария/ Kabardino-Balkaria	141,1 [109; 168]	9 234	2	0,021	179	32
Республика Татарстан/ Tatarstan republic	72,1 [46,9; 88,9]	48 120	15	0,03	805	172
Удмуртия/ Udmurtia	68,3 [30,8; 125]	17 903	11	0,06	189	10
Республика Чувашия*/ Chuvash republic	38,2 [6,8; 250]	14 044	1	0,007	180	0
Пензенская обл./ Penza region	70 [23; 308]	11 836	1	0,008	494	17
Нижегородская обл./ Nizhniy Novgorod region	70,9 [46; 129]	33 575	13	0,03	210	0
Кировская обл./ Kirov region	65,9 [43,8; 101]	13 503	8	0,05	683	0
Пермский край/ Perm region	95,5 [16,3; 351]	31 663	7	0,022	1137	29
Свердловская обл./ Sverdlovsk region	96 [55; 144,7]	53 443	14	0,026	1339	39
Ханты-Мансийский АО/ Khanty-Mansi Autonom. Area	229,7 [5,6; 837]	22 752	7	0,03	1396	54
Республика Тыва/ Tuva republic	123 [23; 436]	6 989	3	0,04	165	15
Самарская обл./ Samara region	100,8 [23; 326]	34 258	10	0,029	684	47

**Примечание:** \*йодный дефицит средней степени тяжести по Me йодурии  
**Note:** \* — iodine deficiency of moderate severity according to Me of urinary iodine

Таблица 2. Статистическая обработка данных  
Table 2. Statistical data

Показатель/ Indicator	Результат/ Result
r — коэффициент корреляции (correl. coef.)	0,261
p — достоверность коэффициента корреляции (validity of correl. coef.)	0,198
t — значимость коэффициента корреляции (significance of correl. coef.)	4,98

## Обсуждение

### ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Неонатальный скрининг ТТГ в первую очередь направлен на выявление врожденного гипотиреоза, обусловленного врожденной дисгенезией щитовидной железы и, в редких случаях, генетическими факторами. Для оценки йодного обеспечения в регионах, возможно, необходимо использовать более чувствительный показатель, например, неонатальный ТТГ >5 мкЕд/мл. Однако, как показали многие исследования неонатального ТТГ, неонатальный скрининг может быть полезен для выявления умеренной и тяжелой степени дефицита йода, но его следует с осторожностью рекомендовать для оценки в регионах с легким йодным дефицитом. Например, в Грузии, где Me йодурии составляет 297 мкг/л у школьников, 241 мкг/л у беременных женщин, процент новорожденных с ТТГ >5 мкЕд/мл в некоторых областях составил 4,4%, что можно ложно интерпретировать как умеренный дефицит йода [7]. В Австрии, несмотря на достаточно низкий уровень медианы йодурии (85 мкг/л у беременных женщин), процент новорожденных с повышенным уровнем ТТГ был намного ниже — 2,2 % [8]. В Бельгии отмечается легкий йодный дефицит у беременных женщин, однако частота появления, повышенного ТТГ за время наблюдения была низкой, и авторы также отмечают низкую чувствительность данного показателя для популяций с легким дефицитом йода или оптимальным потреблением йода [9]. Стоит отметить, что в регионах РФ также проводили исследования о возможности использования неонатального ТТГ, как маркера йододефицита. В Тюменской области проанализированы показатели ТТГ выше 5 мкЕд/мл. По результатам исследования отмечается снижение частоты гипертиреотропинемии до 5 %, что говорит об улучшении йододефицитной обстановки на фоне проведения профилактических мероприятий. Анализ различных показателей тяжести йодного дефицита показал, что в регионе с йодной профилактикой среди беременных женщин, мониторинг йододефицитных заболеваний с помощью гипертиреотропинемии возможен только в группе самих беременных женщин, в связи с тем, что врачебный контроль осуществляется только за потреблением йода беременными женщинами [5]. В Красноярском крае были проанализированы показатели ТТГ в цельной крови у новорожденных.

Частота неонатального ТТГ >5 мкЕд/мл соответствовала легкому йодному дефициту и среднетяжелому в отдельных регионах, что в целом говорит об улучшении йодной обеспеченности в регионах с тяжелым природным йододефицитом [10]. Исследование, проведенное в Москве, показало, что на фоне проведения мероприятий по групповой профилактике йододефицита частота неонатальной гипертиреотропинемии достоверно снизилась и составила 0,44 % в 2000г и 0,60 % в 2006г [11]. Учитывая все вышесказанное, неонатальный ТТГ выше 5 мкЕд/мл может использоваться для оценки йодной обеспеченности у беременных женщин в популяции с средним и тяжелым дефицитом йода. Для общей популяции, в перспективе возможна оценка тиреоглобулина как у новорожденных, так и у детей школьного возраста, как маркера дефицита йода в регионах [12]. Тиреоглобулин находится в отрицательной связи с йодурией и достоверно повышен у детей с наиболее выраженной недостаточностью йода. Так как у детей практически не встречаются антитела к тиреоглобулину, его концентрация может отражать истинную картину йододефицита в регионе [13].

### Ограничения исследования

Необходимо отметить, что невозможно полностью исключить человеческий фактор при присвоении диагноза по МКБ-10, что может существенно искажать данные статистической отчетности.

### Выводы

Уровень тиреотропного гормона у новорожденных может быть чувствительным маркером йодного дефицита при использовании порогового уровня ТТГ >5мкЕд/мл. ТТГ >20мкЕд/мл должен быть использован для выявления первичного врожденного гипотиреоза, связанного с генетическими факторами. Учитывая отсутствие в РФ закона о всеобщем йодировании соли, многие регионы до сих пор находятся в условиях умеренного или тяжелого йододефицита, и использование скрининга неонатального ТТГ в данных регионах возможно для оценки статуса йодного питания населения. В регионах с легким йододефицитом или оптимальным йодным обеспечением необходимо использование других маркеров, в том числе, тиреоглобулина.

## Список литературы/References:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др. Дефицит йода — угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы: Национальный доклад. М.: Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ) в РФ. 2006; 123 с.  
Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Troshina E.A. et al. Iodine deficiency is a threat to the health and development of Russian children. Ways to solve the problem: National Report. M.: UN Children's Fund (UNICEF) in the Russian Federation. 2006; 123 p. [in Russian]
2. Гусина Н.Б., Зиновик А.В., Колкова Т.В. Результаты популяционного неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз как отражение программ йодной профилактики в Республике Беларусь. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2010; 6(2): 40-45.  
Gusina N.B., Zinovik A.V., Kolkova T.V. The results of population neonatal screening for congenital hypothyroidism reflect the effect of iodine prophylaxes in Belarus. Clinical and experimental thyroidology. 2010; 6(2): 40-45. [in Russian]. doi.org/10.14341/ket20106240-45
3. Delange F.M. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. Horm. Res. 1997; 48: 51-61. doi.org/10.1159/000185485
4. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva; 2007.
5. Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Ковальжина Л.С. Неонатальная гипертиреотропинемия — индикатор оценки тяжести йодного дефицита в популяции? Клиническая и экспериментальная тиреология. 2015; 11(3): 47-53.  
Suplotova L.A., Makarova O.B., Koval'zhina L.S. Neonatal gipertireotropinemiya — an indicator of the severity of iodine deficiency in the population? Clinical and experimental thyroidology. 2015; 11(3): 47-53. [in Russian]. doi: 10.14341/ket2015347-53
6. Чикулаева О.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению врожденного гипотиреоза у детей. Проблемы эндокринологии. 2014; 60(6): 53-66.  
Chikulaeva O.A. The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of congenital hypothyroidism in the children. Problems of endocrinology. 2014; 60(6): 53-66 [in Russian]. doi:10.14341/probl201460653-66
7. Barnabishvili N., Gerasimov G.A., Azikuri T. The results of neonatal TSH screening do not agree with indicators of the optimal iodine status of pregnant women in the Republic of Georgia. Clinical and experimental thyroidology. 2018; 14(2): 81-85. doi: 10.14341/ket9777
8. Travers C.A., Guttikonda K., Norton C.A. et al. Iodine status in pregnant women and their newborns: are our babies at risk of iodine deficiency? Med J Aust. 2006; 184(12): 617-620
9. Vandevijvere S., Coucke W., Vanderpas J. et al. Neonatal thyroidstimulating hormone concentrations in Belgium: a useful indicator for detecting mild iodine deficiency? PLoS One. 2012; 7(10): e47770. doi: 10.1371/journal.pone.0047770
10. Осокина И.В., Осокина Д.Е., Манчук В.Т. Мониторинг йодной недостаточности в Центральной Сибири по результатам неонатального тиреоидного скрининга. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2013; 9(2): 41-44.  
Osokina I.V., Osokina D.E., Manchouk V.T. Monitoring of iodine deficiency in Central Siberia according to the results of neonatal TSH-screening. Clinical and experimental thyroidology. 2013; 9(2): 41-44 [in Russian]. doi.org/10.14341/ket20139241-44
11. Духарева О.В., Анциферов М.Б. Результаты мониторинга йодного дефицита у московских детей. Педиатрия. 2007; 86(3): 44-47.  
Duhareva O.V., Antsiferov M.B. Results of monitoring iodine deficiency in Moscow children. PEDIATRIA. 2007; 86(3): 44-47 [in Russian].
12. Ma Z.F., Skeaff S.A. Thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency: a review. Thyroid. 2014; 24(8): 1195-1209. doi: 10.1089/thy.2014.0052
13. Zimmermann M.B., Aeberli I., Andersson M. et al. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excess iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the IUC range of 100-299 µg/L: a UNICEF/ICCIDD study group report. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(3): 1271-1280. doi: 10.1210/jc.2012-3952.



Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова  
Департамента здравоохранения города Москвы



30 лет кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава Российской Федерации



Научно-практическая конференция

**Актуальные вопросы организации скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи**

31.10 - 01.11 / 2019

Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36/9

**ПОМОЩИ**

**Уважаемые коллеги!**

Приглашаем Вас принять участие в работе Научно-практической конференции «Актуальные вопросы организации скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи», приуроченной к празднованию 100-летия организации Станции скорой и неотложной медицинской помощи г. Москвы.

На конференции будут заслушаны доклады и пройдет обсуждение наиболее актуальных вопросов организации и оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи. Также в рамках конференции состоится заседание профильной комиссии по специальности «Скорая медицинская помощь» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В работе конференции примут участие главные специалисты Министерства здравоохранения Российской Федерации и Департамента здравоохранения города Москвы, руководители, врачи, научно-педагогические работники и другие ведущие специалисты в области оказания скорой медицинской помощи из Москвы, Московской области, а также других регионов России и из-за рубежа.

**Выставочная экспозиция**

В рамках конференции будет организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

**Вход на мероприятие по пригласительным билетам / Организована on-line трансляция конференции**

**Организатор**

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Сущевская, дом 25, корп. 1

Тел./факс: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27

Координатор проекта Котова Анна, E-mail: kotova@imfd.ru

Менеджеры проекта: Давыдова Александра, E-mail: davydova@imfd.ru

Гусева Вероника, E-mail: guseva@imfd.ru



E-mail: info@imfd.ru  
www.imfd.ru

**Н.В. Высоцкая\*, В.В. Ли, Н.Ю. Тимофеева,  
В.С. Задионченко, Т.В. Адашева**

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

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЁГКИХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ**

**N.V. Vysotskaya\*, V.V. Lee, N.Yu. Timofeeva, V.S. Zadionchenko, T.V. Adasheva**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Department of Outpatient Care, Moscow, Russia

## **THE ASSOCIATION BETWEEN INTRACARDIAC HEMODYNAMICS AND LUNG FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

### **Резюме**

**Цель исследования.** Изучение связи внутрисердечной гемодинамики с показателями бронхиальной обструкции и лёгочной гиперинфляции у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. **Материалы и методы.** Обследовано 96 пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте от 40 до 75 лет, разделённых на 4 группы в соответствии со степенью тяжести заболевания. Пациентам выполнено общеклиническое обследование, спирометрия, суточная пульсоксиметрия, эхокардиографическое исследование с оценкой линейных, объёмных показателей и параметров диастолической функции левого и правого желудочков. **Результаты.** Линейные и объёмные характеристики левого желудочка, показатели массы миокарда и геометрии левого желудочка у обследованных больных хронической обструктивной болезнью лёгких соответствовали пороговым значениям. Прогрессирование степени тяжести хронической обструктивной болезнью лёгких сопровождалось уменьшением конечно-диастолического размера левого желудочка, отношения максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (E/A) при отсутствии значимых изменений времени изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT). Установлены умеренные корреляционные связи ёмкости вдоха ( $E_{\text{вд}}$ ) с конечно-диастолическим размером левого желудочка ( $r=0,612$ ;  $p=0,001$ ) и E/A левого желудочка ( $r=0,464$ ;  $p=0,001$ ); объёма форсированного выдоха за 1 секунду с E/A левого желудочка ( $r=0,600$ ;  $p=0,011$ ). В результате проведенной логистической регрессии подтверждено предикторная ценность  $E_{\text{вд}}$  ( $\chi^2$  Вальда — 5,795;  $p=0,024$ ). Нарушение диастолической функции левого желудочка I стадии выявлено у 12 (31,6 %) пациентов 2 группы, 7 (24,1 %) пациентов 3 группы и у 9 (56,2 %) больных 4 группы. **Заключение.** Прогрессирование степени тяжести бронхиальной обструкции и лёгочной гиперинфляции у больных хронической обструктивной болезнью лёгких без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний сопровождается уменьшением размера и диастолического наполнения левого желудочка, способствует формированию диастолической дисфункции левого желудочка, преимущественно, за счёт снижения скоростных показателей его наполнения.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, легочная гиперинфляция, ёмкость вдоха, диастолическая функция левого желудочка

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### **Источники финансирования**

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 24.05.2019 г.

Принята к публикации 01.08.2019 г.

\*Контакты: Нина Владимировна Высоцкая, e-mail: nina.smirnova@gmail.com

\*Contacts: Nina V. Vysotskaya, e-mail: nina.smirnova@gmail.com

**Для цитирования:** Высоцкая Н.В., Ли В.В., Тимофеева Н.Ю. и др. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЁГКИХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(5): 373-381. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-373-381

## Abstract

**Study objective.** To assess the association between intracardiac hemodynamics and airway obstruction with pulmonary hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Materials and methods.** Ninety-six patients with chronic obstructive pulmonary disease, aged 40 to 75 years, without concomitant cardiovascular disease, were examined and divided into 4 groups according to the severity of the disease. The patients underwent general clinical examination, spirometry, 24-hour pulse oximetry and echocardiography with assessment of linear and volumetric parameters, as well as diastolic function of left and right ventricles. **Results.** Linear and volumetric parameters of the left ventricle, LV myocardial mass and geometry in the examined patients with chronic obstructive pulmonary disease matched threshold values. The progression of the severity of chronic obstructive pulmonary disease was accompanied by decrease of the end-diastolic size of the left ventricle, ratio of peak early to late diastolic filling velocity for the left ventricle (E/A) without significant changes in the left ventricle isovolumetric relaxation time (IVRT). Moderate correlations of the inspiratory capacity with the end-diastolic size of the left ventricle ( $r=0.612$ ;  $p=0.001$ ) and the left ventricle E/A ( $r=0.464$ ;  $p=0.001$ ); forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) with the left ventricle E/A ( $r=0.600$ ;  $p=0.011$ ) were established. As a result of the logistic regression performed, the predictor value of the inspiratory capacity was confirmed (Wald  $\chi^2 = 5.795$ ;  $p=0.024$ ). Impairment of left ventricular diastolic function of grade I was revealed in 12 (31.6 %) patients in group 2, in 7 (24.1 %) patients in group 3, and in 9 (56.2 %) patients in group 4. **Conclusion.** Airway obstruction severity and pulmonary hyperinflation progression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and without concomitant cardiovascular disease is associated with a decrease of left ventricular size and diastolic filling, contributes to the development of the left ventricular diastolic dysfunction, predominantly due to the decrease in filling velocity parameters.

**Keywords:** COPD, pulmonary hyperinflation, inspiratory capacity, left ventricle diastolic dysfunction

## Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 09.05. 2019

Accepted for publication on 01.08. 2019

**For citation:** Vysotskaya N.V., Lee V.V., Timofeeva N.Yu. et al. THE ASSOCIATION BETWEEN INTRACARDIAC HEMODYNAMICS AND LUNG FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(5): 373-381. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-373-381

TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, АД — артериальное давление, БДПЖ — базальный диаметр правого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, E<sub>max</sub> — емкость вдоха, ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛП/ПППТ — индексированный объём левого предсердия/площадь поверхности тела, ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за 1-ю секунду, ПП — правое предсердие, ПП/ПППТ — индексированный объём правого предсердия/площадь поверхности тела, ППТ — площадь поверхности тела, САД — систолическое артериальное давление, СДА — систолическое давление в легочной артерии, ТСПЖ — толщина стенки правого желудочка, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ДТ — время замедления раннего диастолического наполнения, E/A — отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения, E/e' ЛЖ — отношение скорости трансмитрального потока в раннюю диастолу (E) к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e'), IVRT левого желудочка — время изоволюметрического расслабления левого желудочка, SpO<sub>2</sub> — среднесуточный уровень сатурации

Результаты ряда исследований последних лет свидетельствуют о патологическом влиянии патофизиологических характеристик хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) на диастолическую функцию правого и левого желудочков при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний, значимых факторов риска их развития и хронической лёгочной гипертензии. Установлено, что, кроме традиционных факторов (возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение), влияющих на диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), бронхиальная обструкция и лёгочная гиперинфляция также приводят к гемодинамическим нарушениям [1-6]. Результаты проспективного, наблюдательного исследования COSYCONET (COPD and Systemic Consequences — Comorbidities Network) по оценке прогрессирования ХОБЛ во

времени и взаимодействии с сопутствующими заболеваниями, продемонстрировали предикторную ценность показателей лёгочной гиперинфляции (внутригрудной объём лёгких) и бронхиальной обструкции (объём форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ<sub>1</sub>) в развитии нарушения диастолического наполнения ЛЖ [3]. Следует признать, что исследования, посвящённые изучению связи внутрисердечной гемодинамики с показателями функционального состояния лёгких у больных ХОБЛ, немногочисленны и носят противоречивый характер.

**Целью** нашего исследования явилось изучение связи внутрисердечной гемодинамики с показателями бронхиальной обструкции и лёгочной гиперинфляции у больных ХОБЛ.

## Материал и методы

Сравнительное поперечное исследование у 96 больных ХОБЛ проведено на базе государственного амбулаторно-поликлинического учреждения. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 40 до 75 лет;
2. ХОБЛ 1-4 степени тяжести (GOLD);
3. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Стенокардия напряжения;
2. Инфаркт миокарда/острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
3. Нарушения сердечного ритма;
4. Хроническая сердечная недостаточность;
5. Артериальная гипертензия (АГ) 2/3 степени;
6. Сахарный диабет 1 и 2 типа;
7. Хроническая болезнь почек;
8. Индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>
9. Среднетяжелое/тяжелое обострение ХОБЛ в предшествующие 30 дней;
10. Онкологическое заболевание.

Фармакотерапия ХОБЛ включала использование длительно действующих бронходилататоров (антихолинергических и/или  $\beta_2$ -агонистов), по поводу сопутствующей АГ 1 ст. пациенты получали монокомпонентную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами рецепторов ангиотензина II или мочегонными.

Всем больным проводились измерения антропометрических параметров (рост, вес, расчёт индекса массы тела — ИМТ по Кетле), офисного артериального давления (АД) по методу Короткова, уровня холестерина, креатинина и глюкозы в плазме крови натощак. Для комплексной оценки симптомов и выраженности одышки использовались оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test — CAT) и модифицированная шкала одышки (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale — mMRC).

Исследование вентиляционной функции легких проводилось на бодиплетизмографе волюметрического типа «Master Lab» компании «Erich Jeger» (Германия) методами спирографии с компьютерным расчетом показателей. Оценка полученных показателей проводилась в соответствии с рекомендациями GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2018 г. Суточная пульсоксиметрия для оценки среднесуточного уровня сатурации проводилась с использованием пульсоксиметра MIROxi (Италия).

Эхокардиография выполнялась на эхокардиографе Vivid 7 Expert фирмы «GE Medical Systems». Определялись показатели структуры и функции ЛЖ: конечный диастолический размер (КДР ЛЖ), конечный

систолический объем (КСО ЛЖ), конечный диастолический объем (КДО ЛЖ), толщина задней стенки (ЗСЛЖ), индекс массы миокарда (ИММЛЖ), фракция выброса (ФВ ЛЖ) по модифицированному биплановому методу Simpson. Рассчитывались показатели левого предсердия (ЛП): размер ЛП и индексированный объем ЛП — ЛП/площадь поверхности тела (ППТ). При оценке правых камер сердца анализировались: индексированный малый диаметр правого предсердия (ПП/ППТ), базальный диаметр правого желудочка (БДПЖ), толщина стенки ПЖ (ТСПЖ), систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) [7]. Для оценки диастолической функции ЛЖ и ПЖ исследовались: отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT ЛЖ), величина времени замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT ЛЖ), отношение скорости трансмитрального потока в раннюю диастолу (Е) к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (е') — Е/е'ЛЖ, отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ПЖ (Е/А ПЖ), величина времени замедления раннего диастолического наполнения ПЖ (DT ПЖ) [7].

Для исключения ишемической болезни сердца (ИБС) проводились суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру Astrocord E2bp, стресс-эхокардиография с физической нагрузкой на приборе Vivid 7 Expert фирмы «GE Medical Systems, тредмил тест на приборе Тредмил-тестер Schiller BP-200 plus.

Анализ данных проводился с помощью статистического пакета программ SPSS 22.0. Перед началом расчетов проводилась проверка на нормальность распределения с помощью двухстороннего критерия согласия Колмагорова-Смирнова и проверка на равенство дисперсий методом Ливена. Большинство выборок не соответствовало критериям нормальности, в связи с чем использовались статистические методы для непараметрических распределений. Для выявления статистических различий между группами сравнения использовался критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 квартилей. Проводился множественный корреляционный анализ с поправкой на пол, возраст и АД с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Проводилась логистическая регрессия, зависимые переменные сводились к дихотомическому типу. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В зависимости от степени тяжести бронхиальной обструкции были сформированы 4 группы пациентов (Таблица 1). При сопоставлении клинико-демографических показателей исследуемых групп уста-

новлены статистически значимое повышение возраста у пациентов 2 группы в сравнении с 1 и 4 группами ( $p=0,041$ ;  $p=0,007$  соответственно). Показатели возраста у больных 3 группы значимо превышали параметры 1 группы ( $p=0,01$ ). Пациенты 2 группы имели более высокие значения индекса массы тела по сравнению с пациентами 3 и 4 групп ( $p=0,015$ ;  $p=0,003$  соответственно).

Кроме закономерных достоверных межгрупповых различий ОФВ<sub>1</sub>, выявлены статистически значимые различия ёмкости вдоха ( $E_{вд}$ ), величина которой была минимальной у больных 4 группы по сравнению с остальными группами ( $p < 0,001$ ). Среднесуточные показатели пульсоксиметрии ( $SpO_2$ ) в группах носили сопоставимый характер, кроме больных 4 груп-

пы, у которых величина данного показателя была ниже, чем у пациентов 1 группы ( $p=0,02$ ). Выраженность симптомов и одышки, согласно опросникам CAT и mMRC, у пациентов 4 группы значимо превышала аналогичные показатели 1, 2 и 3 групп. Максимальная сопоставимая частота обострений ХОБЛ отмечалась во 2 и 4 группах, достоверно превышая данные 1 и 3 групп.

Показатели систолического артериального давления (САД) в исследуемых группах соответствовали целевому уровню, у больных 2 группы величина САД достоверно превышала значения в 3 и 4 группах ( $p=0,05$ ;  $p=0,012$ ). Показатели индекса курения, уровней глюкозы у исследуемых пациентов не имели достоверных межгрупповых различий. Наиболее

**Таблица 1.** Демографические и клиничко-функциональные характеристики исследуемых больных  
**Table 1.** Demographic, clinical and functional characteristics of the patients examined

Показатель/ Parameter	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	$\rho$	$\rho$	$\rho$	$\rho$	$\rho$	$\rho$
	1	2	3	4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Количество пациентов/ Number of patients, n (%)	13 (13,5)	38 (39,6)	29 (30,2)	16 (16,7)						
Возраст, лет/ Age, years	59,0 [56,0; 61,0]	68,0 [67,0; 70,0]	65,0 [60,0; 69,0]	61,5 [56,0; 64,0]	0,041	0,01	ns	ns	0,007	ns
Мужчины/женщины/ Men/women, n	12/1	27/11	29/0	16/0						
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	24,8 [22,6; 28,2]	28,55 [24,4; 29,1]	23,05 [19,4; 29,1]	22,51 [21,4; 25,7]	ns	ns	ns	0,015	0,003	ns
Индекс курения, пачка/лет/ Smoking index, pack-year	50,0 [40,0; 50,0]	40,0 [15,0; 45,00]	50,0 [45,0; 75,0]	40,00 [39,38; 44,0]	ns	ns	ns	ns	ns	ns
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного/ FEV <sub>1</sub> , % of normal value	85,5 [82,0; 89,0]	61,0 [52,0; 68,0]	43,0 [34,0; 46,0]	26,0 [25,75; 30,0]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Ёмкость вдоха, % от должного/ Inspiratory capacity, % of normal value	99,6 [98,0; 102,0]	88,5 [84,0; 97,0]	69 [59,0; 81,0]	58,0 [50,0; 55,0]	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
SpO <sub>2</sub> , %	96,0 [92,6; 96,5]	93,55 [92,7; 94,8]	93,5 [92,4; 94,5]	92,6 [90,28; 93,6]	ns	ns	0,02	ns	ns	ns
mMRC, баллы/Points	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,75; 3,0]	<0,001	<0,001	<0,001	ns	0,028	0,012
CAT, баллы/Points	13,0 [9,3; 21,3]	19,0 [13,0; 26,0]	16,0 [13,0; 26,0]	25,0 [17,0; 32,8]	ns	ns	0,007	ns	0,039	0,004
Обострения ХОБЛ/год/ COPD exacerbations/year, n	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,5]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,5]	0,03	ns	<0,05	0,005	ns	0,007
АГ 1 ст./ Hypertension grade 1, n (%)	4 (30,8)	20(52,6)	8(27,6)	5(31,2)						
САД (офисное), мм рт.ст./ SBP (office), mm Hg	127,0 [121,0; 130,0]	130,0 [128,0; 137,0]	123,0 [118,0; 131,0]	120,5 [110,0; 133,0]	ns	ns	ns	0,05	0,012	ns
ДАД (офисное), мм рт.ст./ DBP (office), mm Hg	82,0 [80,00; 84,00]	77,0 [73,0; 82,0]	79,0 [76,0; 82,0]	72,0 [69,0; 75,0]	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Глюкоза, ммоль/л/ Glucose, mmol/L	4,8 [4,5; 4,8]	5,05 [4,6; 5,6]	4,8 [4,5; 5,2]	4,9 [4,6; 5,3]	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Холестерин, ммоль/л/ Cholesterol, mmol/L	5,2 [5,0; 6,9]	4,95 [4,7; 6,3]	4,2 [4,1; 6,0]	4,9 [4,8; 5,15]	ns	0,035	ns	0,001	ns	0,005
ЧСС уд./мин./ HR, bpm	77,0 [67,0; 80,0]	77,0 [67,0; 80,0]	72,0 [68,0; 88,5]	82,5 [75,5; 89,75]	ns	ns	0,015	ns	0,008	0,023

**Примечание:** данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me; K25%; K75%). Расчёт достоверности межгрупповых различий ( $\rho$ ) проводился с использованием критерия Манна-Уитни, ns — недостоверно

**Note:** the data are presented as median, first and third quartiles (Me; Q25; Q75). Significance of intergroup differences ( $\rho$ ) was evaluated using the Mann-Whitney test; ns — not significant

высокий уровень холестерина отмечался в 1 группе, низкий — в 3 группе при отсутствии клинически значимого повышения во всех группах. Среднесуточные показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов 4 группы оказались достоверно выше, по сравнению с пациентами 1, 2 и 3 групп ( $p=0,015$ ;  $p=0,008$ ;  $p=0,023$  соответственно).

В результате проведённого изучения линейных и объёмных характеристик ЛП и ЛЖ, массы миокарда и геометрии ЛЖ у больных ХОБЛ медианы анализируемых показателей соответствовали пороговым значениям (Таблица 2).

При сравнительном межгрупповом анализе гемодинамических характеристик установлено достоверное уменьшение размеров ЛП у пациентов 2 группы по сравнению с 1 группой ( $p=0,04$ ) и у больных 4 группы по сравнению с 1 и 2 группами ( $p=0,004$ ;  $p=0,011$  соответственно). ЛП/ППТ в 3 и 4 группах был достоверно ниже показателей 1 группы ( $p=0,014$ ;  $p=0,04$  соответственно).

У больных 4 группы установлено снижение КДР ЛЖ по сравнению с 1, 2 и 3 группой ( $p<0,004$ ;  $p<0,004$ ;  $p=0,003$  соответственно) и КДО ЛЖ относительно 1 и 2 групп ( $p=0,006$ ;  $p=0,014$ ). При оценке КСО ЛЖ у пациентов 4 группы определялось его уменьшение

по сравнению с 1 и 2 группами ( $p=0,006$ ;  $p=0,013$  соответственно).

Межгрупповые различия толщины ЗСЛЖ и ИММЛЖ отсутствовали, кроме ИММЛЖ у больных 3 и 4 групп ( $p=0,026$ ) — значения данного показателя в группах соответствовали нормальным величинам.

Несмотря на то, что показатель глобальной систолической функции ЛЖ (фракция выброса) у больных исследуемых групп находился в пределах нормальных значений, у больных 3 и 4 групп отмечено его уменьшение по сравнению с пациентами 1 группы ( $p<0,05$ ;  $p=0,011$  соответственно).

Величины ПП/ППТ во всех группах носили сопоставимый характер. При оценке БДПЖ отмечено его достоверное увеличение в 4 группе по сравнению с 1 группой ( $p=0,035$ ). Величина СДЛА у больных исследуемых групп не превышала нормальных значений, ТСПЖ в 4 группе превышала 0,5 см, достоверно отличаясь от значения 1 группы ( $p<0,05$ ). У пациентов 4 группы установлено достоверное уменьшение величины TAPSE в сравнении с остальными ( $p=0,018$ ;  $p=0,02$ ;  $p=0,02$  соответственно). Изменения БДПЖ и TAPSE в исследуемых группах варьировали в пределах нормальных величин.

**Таблица 2.** Показатели эхокардиографии у больных ХОБЛ  
**Table 2.** Echocardiography parameters in patients with COPD

Показатель/ Parameter	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	p	p	p	p	p	p
	1	2	3	4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
ЛП, см/ LA, cm	3,8 [3,5; 3,8]	3,5 [3,2; 3,8]	3,5 [3,1; 3,9]	3,15 [3,0; 3,5]	0,04	ns	0,001	ns	0,011	ns
ЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup> / LAVI/BSA, mL/m <sup>2</sup>	32,1 [21,7; 32,8]	29,3 [26,0; 34,3]	28,4 [22,3; 31,2]	26,9 [23,0; 29,8]	ns	0,011	0,04	ns	ns	ns
ПП/ППТ, см/м <sup>2</sup> / RAVI/BSA, mL/m <sup>2</sup>	1,5 [1,4; 1,5]	1,6 [1,2; 2,2]	1,3 [1,2; 1,3]	1,5 [1,3; 1,7]	ns	ns	ns	ns	ns	ns
КДР ЛЖ, см/ LV EDS, cm	5,0 [4,8; 5,3]	4,8 [4,4; 5,4]	4,7 [4,7; 4,9]	4,2 [4,1; 4,5]	ns	ns	<0,001	ns	<0,001	0,003
КДО ЛЖ, мл/ LV EDV, mL	111,0 [95,0; 124,0]	101,0 [93,0; 121,0]	96,0 [87,0; 122,0]	94,0 [78,0; 97,0]	ns	ns	0,006	ns	0,014	ns
КСО ЛЖ, мл/ LV ESV, mL	29,0 [23,0; 36,0]	32,0 [31,0; 37,0]	36,0 [32,0; 43,0]	39,0 [34,0; 51,0]	ns	ns	0,006	ns	0,013	ns
БДПЖ, см/ RVBD, cm	2,4 [2,4; 2,8]	2,6 [2,4; 2,8]	2,6 [2,5; 2,8]	2,7 [2,2; 2,9]	ns	ns	0,035	ns	ns	ns
ЗСЛЖ, см/ LVPW, cm	0,95 [0,95; 1,2]	0,98 [0,9; 1,1]	0,94 [0,9; 1,2]	0,98 [0,93; 1,1]	ns	ns	ns	ns	ns	ns
ТСПЖ, см/ RVWT, cm	0,5 [0,5; 0,6]	0,5 [0,5; 0,6]	0,5 [0,5; 0,6]	0,6 [0,5; 0,8]	ns	ns	<0,05	ns	ns	ns
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> / LVMMR, g/m <sup>2</sup>	101,9 [79,7; 119,6]	100,7 [87,4; 116,9]	93,9 [81,4; 116,8]	83,2 [69,4; 102,8]	ns	ns	0,026	ns	0,038	ns
ФВ ЛЖ/ LVEF, %	66,5 [65,0; 68,0]	64,0 [62,0; 66,0]	60,0 [58,0; 65,0]	62,0 [60,0; 67,0]	ns	<0,05	0,011	ns	ns	ns
TAPSE, см/cm	2,2 [1,94; 2,43]	2,0 [2,0; 2,0]	1,95 [1,9; 2,0]	1,8 [1,8; 2,0]	ns	ns	0,001	0,018	0,02	0,02
СДЛА, мм рт. ст./ PASP, mm Hg	25,7 [22,5; 31,9]	26,7 [22,1; 22,0]	27,8 [22,95; 28,5]	31,3 [28,5; 34,0]	ns	ns	0,001	ns	0,028	0,002

Примечание: см. Таблицу 1  
Note: See Table 1

При анализе параметров диастолической функции ЛЖ (Таблица 3) у больных исследуемых групп установлено снижение Е/А ЛЖ по мере усугубления степени тяжести ХОБЛ. Минимальное значение данного показателя отмечено у пациентов 4 группы, различия с 1 и 3 группами носили достоверный характер ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$  соответственно). Достоверные межгрупповые различия IVRT ЛЖ отсутствовали. Величина DT ЛЖ увеличивалась по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ. Различия данного показателя между всеми группами носили статистически достоверный характер, кроме сопоставимых значений DT ЛЖ у пациентов 2 и 3 групп. Диастолическая дисфункция ЛЖ, представленная I стадией (нарушение релаксации), согласно рекомендациям Европейской

ассоциации специалистов по кардиоваскулярной визуализации и Американского общества эхокардиографии [7], среди всех обследованных была выявлена у 28 (29,2%) пациентов, у 12 (31,6%) — 2 группы, 7 (24,1%) — 3 группы и у 9 (56,2%) больных 4 группы. По мере прогрессирования степени тяжести ХОБЛ отмечалась тенденция к снижению показателя Е/е' ЛЖ, значения которого не отличались от нормальных.

Со стороны ПЖ отмечено достоверное уменьшение Е/А ПЖ у пациентов 4 группы по сравнению с 1, 2 и 3 группами ( $p=0,002$ ;  $p=0,004$ ;  $p=0,016$ ). Изменения DT ПЖ носили разнонаправленный характер — у больных 2 группы отмечено достоверное увеличение данного показателя по сравнению

**Таблица 3.** Параметры диастолической функции левого и правого желудочков у больных ХОБЛ  
**Table 3.** Parameters of left and right ventricular diastolic function in patients with COPD

Показатель/ Parameter	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	$\rho$	$\rho$	$\rho$	$\rho$	$\rho$	$\rho$
	1	2	3	4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Е/А ЛЖ, ед/ LV E/A, units	0,93 [0,85; 1,22]	0,81 [0,72; 0,99]	0,81 [0,74; 0,87]	0,77 [0,69; 1,07]	ns	0,01	0,01	ns	ns	ns
IVRT ЛЖ, мс/ LV IVRT, ms	87,0 [84,5; 92,5]	100,0 [89,0; 114,0]	94,0 [90,0; 113,5]	100,0 [90,0; 111,0]	ns	ns	ns	ns	ns	ns
DT ЛЖ, мс/ LVDT, ms	206,0 [142,5; 290,3]	233,0 [206,0; 244,0]	242,5 [200,0; 268,0]	265,0 [208,5; 280,0]	0,007	<0,001	0,01	ns	0,049	<0,01
Е/е' ЛЖ, ед/ LV E/e', units	6,9 [5,7; 7,4]	6,3 [5,5; 7,7]	7,0 [5,9; 9,6]	5,2 [3,3; 8,5]	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Е/А ПЖ, ед/ RV E/A, units	1,35 [0,99; 1,41]	1,15 [0,99; 1,25]	1,08 [0,85; 1,2]	0,90 [0,74; 1,1]	ns	ns	0,002	ns	0,001	0,016
DT ПЖ, мс/ RVDT, ms	207,0 [200,8; 248,3]	247,5 [217,8; 302,8]	230,0 [203,0; 277,0]	222,0 [189,0; 256,0]	0,017	ns	ns	ns	0,009	ns

Примечание: см. Таблицу 1  
Note: See Table 1

**Таблица 4.** Корреляционные взаимосвязи показателей внутрисердечной гемодинамики и лёгочной функции  
**Table 4.** Correlation of intracardiac hemodynamics and lung functional parameters

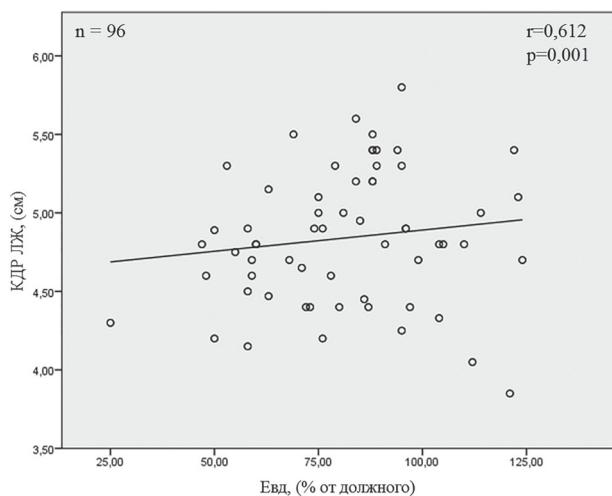
Показатель/ Parameter	Е <sub>на</sub> , % от должного/ IC, % of normal value		ОФВ <sub>1</sub> , % от должного/ FEV <sub>1</sub> , % of normal value		SpO <sub>2</sub> , %	
	r	$\rho$	r	$\rho$	r	$\rho$
ЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup> LAVI/BSA, mL/m <sup>2</sup>	0,433	<0,001	0,380	<0,001	0,503	0,058
КДР ЛЖ, см/ LV EDS, cm	0,612	0,001	0,350	0,005	0,305	ns
БДПЖ, см/ RVBD, cm	-0,533	0,042	-0,465	0,022	ns	ns
ТСПЖ, см/ RVWT, cm	ns	ns	-0,406	0,003	ns	ns
ТАРСЕ, см/ ТАРСЕ, cm	ns	ns	ns	ns	0,379	0,002
СДЛА, мм рт.ст./ PASP, mm Hg	ns	ns	-0,575	0,003	-0,546	0,006
Е/А ЛЖ, ед/ LV E/A, units	0,464	0,001	0,600	0,011	ns	ns
DT ЛЖ, мс/ LVDT, ms	-0,599	<0,001	ns	ns	0,132	ns

Примечание: расчет коэффициента корреляции проводился по ранговому методу Спирмена  
Note: the correlation coefficient was calculated using the Spearman rank method

с 1 группой ( $\rho=0,017$ ) с последующим его снижением в 3 и 4 группах (различия с 4 группой являлись достоверными ( $\rho=0,009$ )).

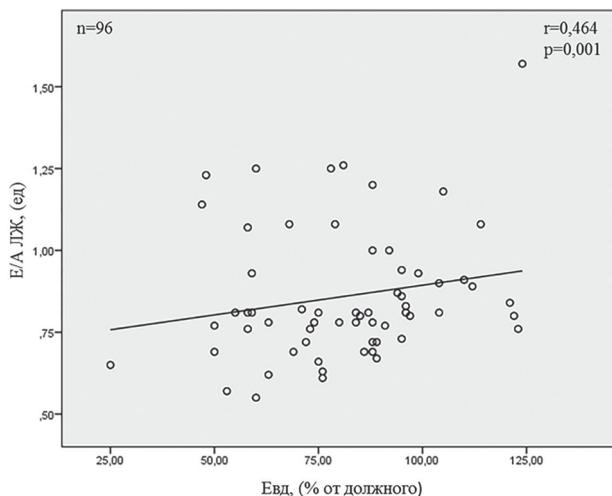
Для выявления связи между показателями функционального состояния лёгких и параметрами гемодинамики проведён корреляционный анализ (Таблица 4). В результате установлена умеренная прямая корреляционная связь  $E_{ва}$  с КДР ЛЖ ( $r=0,612$ ;  $\rho=0,001$ ) (Рис. 1), с ЛП/ППТ ( $r=0,433$ ;  $\rho<0,001$ ) и умеренная обратная — с БДПЖ ( $r=-0,533$ ;  $\rho=0,042$ ).

Выявлена умеренная прямая корреляционная связь  $ОФВ_1$  с ЛП/ППТ ( $r=0,380$ ;  $\rho<0,001$ ), с КДР ЛЖ ( $r=0,350$ ;  $\rho=0,005$ ). Связь  $ОФВ_1$  с параметрами структуры и функции ПЖ носила умеренный обратный характер с БДПЖ ( $r=-0,465$ ;  $\rho=0,022$ ), СДЛА ( $r=-0,575$ ;  $\rho=0,003$ ) и ТСПЖ ( $r=-0,406$ ;  $\rho=0,003$ ).



**Рисунок 1.** Корреляционная взаимосвязь между  $E_{ва}$  и КДР ЛЖ

**Figure 1.** Correlation between IC and LV EDS



**Рисунок 2.** Корреляционная взаимосвязь между Евд и Е/А ЛЖ

**Figure 2.** Correlation between IC and LV E/A

Между среднесуточным показателем  $SpO_2$  определялись умеренная отрицательная связь с СДЛА ( $r=-0,546$ ;  $\rho=0,006$ ) и умеренная прямая связь с TAPSE ( $r=0,379$ ;  $\rho=0,002$ ).

Корреляционный анализ связи показателя  $E_{ва}$  с характеристиками диастолической функции ЛЖ продемонстрировал умеренную прямую связь с Е/А ЛЖ ( $r=0,464$ ;  $\rho=0,001$ ) (Рис. 2) и умеренную обратную с ДТ ЛЖ ( $r=-0,599$ ;  $\rho<0,001$ ). Связь с  $ОФВ_1$  установлена для Е/А ЛЖ ( $r=0,600$ ;  $\rho=0,011$ ).

В связи с выявленными корреляционными взаимосвязями для оценки степени влияния функциональных характеристик ХОБЛ на параметры диастолической функции ЛЖ проведена логистическая регрессия. Построена математическая модель с процентом согласия 81,6%, которая включала помимо традиционных факторов (возраст, ИМТ, САД, ДАД), влияющих на развитие диастолической дисфункции ЛЖ ( $E/A ЛЖ<0,8$ ), показатели  $E_{ва}$  и  $ОФВ_1$ . Согласно полученным результатам, кроме значимого влияния на диастолическую функцию ЛЖ показателей ДАД ( $\chi^2$  Вальда=10,872;  $\rho=0,002$ ), САД ( $\chi^2$  Вальда=10,264;  $\rho=0,003$ ), ИМТ ( $\chi^2$  Вальда=8,546;  $\rho=0,008$ ) и возраста ( $\chi^2$  Вальда=6,696;  $\rho=0,020$ ), установлено участие  $E_{ва}$  ( $\chi^2$  Вальда=5,795;  $\rho=0,024$ ).

## Обсуждение

В настоящее время роль ХОБЛ в нарушении диастолической функции не только правого, но и левого желудочков, не подлежит сомнению, тем не менее патогенетические механизмы, составляющие основу данного процесса, остаются недостаточно изученными. Активный интерес вызывает роль лёгочной гиперинфляции и бронхиальной обструкции в формировании данных гемодинамических нарушений.

В нашем исследовании проведено сравнительное изучение параметров внутрисердечной гемодинамики у 96 больных ХОБЛ различной степени тяжести (GOLD 1-4) без значимых сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития, таких как АГ 2/3 степени, сахарный диабет 1 и 2 типа, дислипидемия, ожирение. Все параметры, кроме ТСПЖ, соответствовали нормативным показателям [7]. Установлено, что прогрессирование тяжести ХОБЛ сопровождалось достоверным снижением величины КДР ЛЖ. Минимальные значения КДР ЛЖ отмечались у больных 4 группы (GOLD 4) при наличии умеренной прямой корреляционной связи данного показателя с  $E_{ва}$  и  $ОФВ_1$ . Известно, что  $E_{ва}$  характеризует максимальный объём воздуха, который пациент может вдохнуть после спокойного выдоха, соответствует разнице между общей ёмкостью лёгких и функциональной остаточной ёмкостью. Снижение  $E_{ва}$  означает реципрокное повышение функциональной остаточной ёмкости лёгких, что позволяет использовать данный параметр в качестве суррогатного маркера статической лёгочной гиперинфляции

[8]. Выявленное в нашем исследовании уменьшение КДР ЛЖ по мере снижения показателей бронхиальной проходимости и увеличения гиперинфляции свидетельствует о нарушении диастолического наполнения ЛЖ и согласуется с мнением других исследователей [1, 3].

При изучении показателей диастолической функции ЛЖ определялось значимое уменьшение  $E/A$  ЛЖ у больных 3 и 4 групп в сравнении с 1 группой и статистически значимое удлинение ДТ ЛЖ по мере увеличения степени тяжести ХОБЛ. Среди всех обследованных пациентов у 28 лиц (29,2%) выявлено нарушение диастолической функции ЛЖ I стадии, максимальное количество пациентов с диастолической дисфункцией (56,2 %) определялось в 4 группе больных крайне тяжелой ХОБЛ. Выявленные изменения не противоречат данным проведенных ранее исследований с оценкой диастолической дисфункции ЛЖ [1, 3, 5, 9, 10]. Следует, тем не менее, отметить достаточно широкий диапазон результатов — так, согласно научным публикациям отечественных авторов, нарушение диастолической дисфункции ЛЖ I стадии регистрировалось у 28,8% больных стабильной ХОБЛ GOLD 1-3 [9], в то время как у пациентов с ХОБЛ GOLD 3-4 этот показатель возрастал до 93%, независимо от периода обострения или ремиссии заболевания [10].

Проведенный в представленном исследовании корреляционный анализ продемонстрировал умеренную положительную связь  $E/A$  ЛЖ с  $E_{ва}$  и  $ОФВ_1$ , для ДТ ЛЖ установлена умеренная отрицательная связь с  $E_{ва}$ , что свидетельствует в пользу негативного влияния бронхиальной обструкции и лёгочной гиперинфляции на структурно-функциональные параметры сердца при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний, АГ, сахарного диабета, дислипидемии, значимого ремоделирования правых камер сердца на фоне хронической лёгочной гипертензии и согласуется с литературными данными [1-6, 10]. Результаты проведенной логистической регрессии с предикторной оценкой  $E_{ва}$  свидетельствуют в пользу участия лёгочной гиперинфляции в формировании диастолической дисфункции ЛЖ наряду с возрастом, ИМТ, САД и ДАД. Патогенетическую основу этого участия можно объяснить перераспределением лёгочного кровотока с уменьшением наполнения лёгочных вен, интрааторакального объёма крови и преднагрузки ЛЖ в условиях увеличения лёгочных объёмов, что в свою очередь может приводить к нарушению наполнения и уменьшению размеров левых камер сердца [2, 4]. Нарушение нормальной механики дыхания на фоне ХОБЛ, обусловленное удлинением продолжительности выдоха с выраженным повышением внутреннего положительного давления в конце выдоха, также вызывает снижение венозного возврата и диастолического наполнения ЛЖ [12]. Выявленные в настоящем исследовании снижение величины  $E/A$  ЛЖ по мере усугубления степени тяжести бронхиальной обструкции и умеренная положительная связь дан-

ного показателя с  $ОФВ_1$  свидетельствуют о нарушении наполнения ЛЖ за счёт уменьшения преднагрузки при отсутствии значимых изменений релаксации ЛЖ и подтверждается литературными данными [13, 14]. Можно предполагать, что уменьшение преднагрузки ЛЖ приводит к снижению скоростных показателей наполнения ЛЖ, преимущественно, за счёт скорости раннего диастолического наполнения.

Выявленные изменения параметров ПЖ у пациентов 4 группы (увеличение ТСПЖ и БДПЖ, обратные корреляционные зависимости БДПЖ, ТСПЖ и СДА от  $ОФВ_1$ , СДА от  $SpO_2$ ) могут отражать начальные процессы ремоделирования ПЖ ещё при отсутствии хронической лёгочной гипертензии и подтверждаются научными работами отечественных и зарубежных авторов [9, 11, 15].

Установленная в настоящем исследовании отрицательная корреляционная связь между БДПЖ и  $E_{ва}$  свидетельствует в пользу компрессионного воздействия гипервоздушности на лёгочный кровоток, которое способно вызывать увеличение постнагрузки ПЖ. Тенденция к снижению TAPSE в исследуемых группах и его прямая корреляционная связь с  $SpO_2$  согласуется с концепцией нарушения систолической функции ПЖ на ранних стадиях ХОБЛ [9, 15].

## Заключение

В результате проведенного сравнительного исследования получены данные, свидетельствующие об участии бронхиальной обструкции и лёгочной гиперинфляции в ремоделировании ЛЖ, которое проявляется уменьшением его размера и диастолического наполнения у пациентов с ХОБЛ, не имеющих значимых сердечно-сосудистых заболеваний и хронической лёгочной гипертензии. Прогрессирование степени тяжести бронхиальной обструкции и лёгочной гиперинфляции способствует формированию диастолической дисфункции ЛЖ преимущественно за счёт снижения скоростных показателей его наполнения.

## Список литературы/References:

1. Watz H., Waschki B., Meyer T. et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest*. 2010; 138(1):32-38. doi: 10.1378/chest.09-2810.
2. Smith B., Prince M., Hoffman E. et al. Impaired Left Ventricular Filling in COPD and Emphysema: Is It the Heart or the Lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Chest*. 2013; 144(4):1143-1151. doi: 10.1378/chest.13-0183.
3. Altera P., Watz H., Kahnert K. et al. Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling. *Respiratory Medicine*. 2018; 137: 14-22. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2018.02.011>.
4. Hooman D., Steven M., Chia-Ying L. et al. Pulmonary hyperinflation due to gas trapping and pulmonary artery size: The MESA COPD Study. *PLoS ONE*. 2017; 12(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176812>.

5. Schoofs M., Dalsgaard M., Kjærgaard J. et al. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2013; 13:84. doi:10.1186/1471-2261-13-84. 9.
6. Vasudeva A., Sudhakar Mugula R., Seshadri S. Assessment of Diastolic Dysfunction Pa-rameters and Cardiac Chamber Size in Smokers with COPD: A Case Control Study. *J Clin Diagnos Res*. 2018; 12(1): 10-13. doi:10.7860/JCDR/2018/29204.11137.
7. Nagueh S., Smiseth O., Appleton C. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29: 277-314. <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
8. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Бронхиальная обструкция и гипервоздушность легких при хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология*. 2016; 2: 9-18. Aisanov Z.R., Kalmanova E.N. Bronchial Obstruction and Pulmonary Hyperinflation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Practical Pulmonology*. 2016; 2: 9-18. [In Russian]
9. Сумин А.Н., Архипов О.Г. Диастолическая функция правого желудочка у больных с заболеваниями легких в отсутствие и при наличии легочной гипертензии. *Терапевт. арх*. 2017; 3: 54-60. doi: 10.17116/terarkh201789354-60. Sumin A.N., Arkhipov O.G. Right ventricular diastolic function in patients with lung diseases in the absence or presence of pulmonary hypertension. *Therapeut. arch*. 2017; 3: 54-60. doi: 10.17116/terarkh201789354-60. [In Russian]
10. Kubota Y., Asai K., Murai K. et al. COPD advances in left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 649–655. doi:<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S101082>
11. Gajanan S. Gaude, Gautam Suresh, Vinay Mahishale. Left ventricular dysfunction and its correlates in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Afr J Med Health Sci*. 2015; 14: 87-91. doi: 10.4103/2384-5589.170165
12. Mayr A., Urban M., Schmidt I., et al. Effects of dynamic hyperinflation on left ventricular diastolic function in healthy males — a randomized study. *Eur Respir J*. 2018; 52: PA3349; doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3349
13. Hilde J., Skjorten I., Grøtta O et al. Right Ventricular Dysfunction and Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Without Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (12): 1103-1111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.09>

## Голландский издатель Elsevier изучает исследователей, которые могут неправильно использовать процесс рецензирования для продвижения своей работы

([https://www.nature.com/articles/d41586-019-02639-9?utm\\_source=Nature+Briefing&utm\\_campaign=c98b98c2f6-briefing-dy-20190910\\_COPY\\_01&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_c9dfd39373-c98b98c2f6-44030129](https://www.nature.com/articles/d41586-019-02639-9?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=c98b98c2f6-briefing-dy-20190910_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-c98b98c2f6-44030129))

Голландский издатель Elsevier расследует сотни случаев, в которых он подозревает намеренное манипулирование процессом рецензирования, с целью повышения их собственного уровня цитирования.

Издатель изучает возможность того, что некоторые рецензенты рекомендуют авторам рецензируемой работы цитировать собственное исследование рецензентов в обмен на положительные рецензии — данную практику называют принудительным цитированием.

В настоящее время издатель планирует отзыв части публикаций «не чистоплотных» авторов. Однако, не планируется отказываться от каких-либо исследований, на которые оказывается влияние «принудительного цитирования», поскольку авторы не несут ответственности за проблему, а манипулирование цитированием не влияет на результаты и важность исследования.

Подозрительная активность была раскрыта аналитиками Elsevier Jeroen Baas и Catriona Fennell. Специалисты оценили деятельности почти 55 000 ученых, рецензирующих журналы Elsevier, чтобы выяснить, как часто работы этих исследователей цитируются в рецензируемых ими работах.

Исследование Феннелла и Бааса показало, что в большинстве случаев собственные исследования рецензентов не упоминаются в работах, которые они оценивали. Около 98,5% рецензентов в выборке исследования цитируются менее чем в 10% статей, которые они рецензировали.

Но небольшое количество рецензентов — менее 1% из почти 55 000 опрошенных — по-видимому, постоянно требуют ссылок на свою работу.

Поскольку рецензенты и авторы, как правило, работают в одной области, ожидается некоторое совпадение цитат. Но постоянное наблюдение за работой рецензента, на которую ссылаются в работе, которую он оценил, может быть подозрительным и может указывать на случаи принудительного цитирования. Эта практика широко известна, но ее масштабы неизвестны, отчасти потому, процедура рецензирования, обычно остается конфиденциальной.

«Нужно что-то делать», — говорит Джонатан Рен, биоинформатик из Фонда медицинских исследований Оклахомы в Оклахома-Сити, который является редактором журнала «Биоинформатика». Ранее в этом году «Биоинформатика» запретила рецензенту рецензировать журнал после того, как расследование показало, что исследователь, которого Рен отказался назвать, запросил в среднем 35 дополнительных ссылок за рецензию, 90% из которых были написаны с ним в соавторстве.

В настоящее время Рен разрабатывает алгоритм, который автоматически будет выявлять случаи подозрительные на чрезмерное цитирование одного конкретного автора.

Еще одна идея, которую рассматривает Elsevier, — это сокращение ссылок в оригинальных исследованиях, шаг, который был бы беспрецедентным в издательской практике.

**Н.П. Кириленко\*, В.Л. Красненков, А.В. Соловьёва,  
О.М. Королёва, Т.Ю. Буканова, Н.Н. Ильина, Н.Д. Баженов**

ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России,  
Тверь, Россия

# ТЕХНОЛОГИЯ МОБИЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕДИЦИНСКАЯ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ДОВРАЧЕБНОГО ПРИЁМА

**N.P. Kirilenko\*, V.L. Krasnenkov, A.V. Solov'eva,  
O.M. Korolyova, T.Y. Bucanova, N.N. Il'ina, N.D. Bazhenov**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tver State Medical University»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, Russia

## MOBILE HEALTH TECHNOLOGY: ORGANIZATIONAL, MEDICAL AND PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL APPROACHES FOR CSD PREVENTION IN PRE-PRIMARY CARE

### Резюме

Целью работы является оценка использования инновационных организационно-медицинских и фармакоэпидемиологических подходов для профилактики заболеваний системы кровообращения в условиях доврачебного приёма с помощью технологий мобильного здравоохранения. **Материал и методы:** в торговых центрах и фельдшерско-акушерских пунктах профилактически проконсультировано (анкетирование, антропометрия, оценка жирового состава тела, артериального давления, электрокардиограммы, уровней глюкозы и холестерина крови) 3 694 человека. **Результаты:** за медицинской помощью обращались не только больные сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом, но и лица без указанной патологии. Среди обследованных часто выявлялись как поведенческие (недостаточное количество употребления овощей и фруктов, досаливание пищи не пробуя её, гиподинамия, табакокурение и пагубное употребление алкоголя), так и алиментарно-зависимые (ожирение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и гликемия) факторы риска развития хронических неинфекционных заболеваний, которые способствуют высокой смертности от болезней системы кровообращения в Тверской области. Это обусловлено как низкой приверженностью больных к лекарственной терапии, так и её недостаточной эффективностью у больных гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями. **Заключение:** с целью оценки эффективности профилактики болезней системы кровообращения и её улучшения в условиях доврачебного приёма можно использовать мобильные медицинские площадки в торговых центрах и фельдшерско-акушерских пунктах.

**Ключевые слова:** профилактика болезней системы кровообращения, мобильное здравоохранение, торговые центры

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

\*Контакты: Николай Петрович Кириленко, e-mail: pitaniepetrovich@yandex.ru

\*Contacts: Nikolay P. Kirilenko, e-mail: pitaniepetrovich@yandex.ru

## Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 24.05.2019 г.

Принята к публикации 29.07.2019 г.

**Для цитирования:** Кириленко Н.П., Красненков В.Л., Соловьёва А.В. и др. ТЕХНОЛОГИЯ МОБИЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕДИЦИНСКАЯ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ДОВРАЧЕБНОГО ПРИЁМА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(5): 382-390. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-382-390

## Abstract

**Objective:** to evaluate the innovative organizational, medical and pharmacoepidemiological approaches for the prevention of circulatory system diseases in pre-primary care using mobile health technologies. **Materials and methods:** 3,694 people went through preventive consultation (questionnaires, anthropometry, body fat and blood pressure evaluation, electrocardiography, glucose and blood cholesterol) at equipped medical sites in shopping centers and rural health posts. **Results.** Among the surveyed, there were both healthy people and patients cardiovascular diseases and diabetes mellitus. Behavioral (insufficient consumption of fruits and vegetables, adding more salt without trying food, physical inactivity, smoking and alcohol abuse) and nutritional (obesity, hypertension, hypercholesterolemia and glycaemia) risk factors of chronic non-communicable diseases were detected that contribute to high mortality from circulatory system diseases in the Tver region. This is associated with low adherence to drug therapy and its lack of efficacy in patients with hypertension, ischemic heart disease and cerebrovascular diseases. **Conclusion:** to assess the effectiveness of CSD prevention in pre-primary care, it is possible to use mobile medical sites in shopping centers and rural health posts.

**Key words:** prevention of circulatory system diseases, mobile health, shopping centers

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 24.05.2019 г.

Accepted for publication on 29.07.2019 г.

**For citation:** Kirilenko N.P., Krasnenkov V.L., Solov'eva A.V. et al. MOBILE HEALTH TECHNOLOGY: ORGANIZATIONAL, MEDICAL AND PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL APPROACHES FOR CSD PREVENTION IN PRE-PRIMARY CARE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(5): 382-390. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-382-390

mHealth — технологии мобильного здравоохранения, БСК — болезни системы кровообращения, ФР — факторы риска, НИЗ — неинфекционные заболевания, АГ — артериальная гипертензия, ГБ — гипертоническая болезнь, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, АД — артериальное давление, ЭКГ — электрокардиограмма

## Введение

Несмотря на положительную динамику снижения смертности в России от болезней системы кровообращения (БСК) [1], она значительно превышает показатели европейских стран, что требует внедрения эффективных программ профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]. Это в значительной мере относится и к Тверской области, которая на протяжении многих лет занимает позиции аутсайдера как по показателям общей смертности, так и смертности от БСК. В то же время обращает на себя внимание низкая выявляемость факторов риска (ФР) развития неинфекционных заболеваний (НИЗ). Так, по данным Министерства здравоохранения Тверской области за январь — май 2016г, врачи при проведении диспансеризации населения Тверской области зарегистрировали у 143 человек (16 %) из 8 933 низкую физическую активность; у 95 (13 %) из 7 316 — табакокурение; у 167 человек (17 %) из 9 811 — избыточную массу тела; у 765 (12 %) из 6 373 — артериальную гипертензию (АГ); у 344 (10 %) из 3 444 человек — гиперхолестеринемии и у 45 (3%) из 1 487 человек гипергликемию. Ука-

занное диктует необходимость разработки новых организационно-медицинских и фармакоэпидемиологических подходов к профилактике БСК и способов оценки ее эффективности, используя, в том числе, технологии мобильного здравоохранения (mHealth). Последние позволяют оказывать медицинскую помощь даже вне медицинской организации. При этом условия оказания помощи определяются фактическим местонахождением пациента [4]. mHealth предусматривает использование мобильных устройств (телефонов, гаджетов, беспроводных медицинских приборов для мониторинга показателей функционального состояния организма, персональных карманных компьютеров и др.) [5], что делает их хорошей платформой для помощи в осуществлении программ по охране здоровья [6]. Указанное позволяет оперативно отслеживать основные показатели здоровья пациента, изменение ФР, правильность выполнения рекомендаций врача, а также использовать инновационные технологии как для формирования здорового образа жизни среди населения, так и для повышения приверженности больных сердечно-сосудистой патологией ко вторичной профилактике.

Учитывая изложенное выше, в Твери усилиями сотрудников ФГОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (ТГМУ) и Минздрава Тверской области разработан и апробируется проект «Мобильное здравоохранение в Твери».

**Целью** работы является оценка использования инновационных организационно-медицинских и фармакоэпидемиологических подходов для профилактики БСК в условиях доврачебного приёма.

## Материалы и методы

На оборудованной медицинской площадке в торговых центрах и фельдшерско-акушерских пунктах с ноября 2015г по декабрь 2018г профилактически проконсультировано 3 686 человек.

У всех обратившихся проводилось анкетирование на предмет выявления поведенческих и алиментарно-зависимых ФР развития НИЗ [7]. К первым относили изучение количества употребления овощей и фруктов (менее 400 г); досаливание пищи, не пробуя её; табакокурение; низкую двигательную активность (ходьба менее 30 мин в день); злоупотребление алкоголем (мужчины более 20 г/день, женщины — более 10 г/день). Ко вторым — наличие избыточной массы тела (индекс Кетле 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>); ожирения (индекс Кетле 30 кг/м<sup>2</sup> и больше); АГ (140/90 мм рт.ст. и выше); гипергликемии (через два часа после еды уровень глюкозы крови 7,8 ммоль/л и выше); гиперхолестеринемии (5,0 ммоль/л и выше). Кроме этого учитывались ранее установленные врачом такие заболевания, как гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). Также принималась во внимание наследственная предрасположенность к развитию ИБС, СД и приём гипотензивной и гиполипидемической терапии за две недели до профилактического консультирования.

Всем проанкетированным была проведена антропометрия (рост, вес), произведен расчет индекса массы тела (индекс Кетле), измерение уровня артериального давления (АД) и снятие электрокардиограммы (ЭКГ) с помощью виртуальных технологий в отведении I в положении пациента сидя. При оценке ЭКГ использовались 2 градации: норма и патология (нарушения процессов реполяризации желудочков и нарушения сердечного ритма). У части обследованных определялись уровни глюкозы и холестерина крови с помощью тест-полосок.

Углублённое профилактическое консультирование длилось не менее 40 минут. Оно заключалось в детальном обсуждении с пациентом выявленных у него ФР развития НИЗ, о методах и необходимости их своевременной коррекции, чтобы провести адекватную как первичную, так вторичную и третичную профилактику НИЗ. Беседу осуществляли специально подготовленные студенты 5 и 6 курса лечебного и пе-

диатрического факультетов ТГМУ, а также студенты медицинских колледжей под контролем преподавателя. По окончании углублённого профилактического консультирования всем выдавалась памятка, в которой еще раз, но в краткой форме, излагались рекомендации по коррекции ФР развития НИЗ. С этой же целью пациентам предлагалось воспользоваться личным медицинским онлайн-кабинетом, возможности которого демонстрировались на медицинской площадке (адрес сайта: <https://своездоровье.рф>; демонстрационные логин: rat3 и пароль: rat31111).

Всем, кто нуждался в дообследовании, выдавалось направление в медицинские организации г. Твери (диагностический центр ТГМУ, Тверской областной кардиологический диспансер, областная клиническая поликлиника) и области (поликлиники центральных районных больниц).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета статистических программ WinPepi (использовался критерий Фишера и  $\chi^2$ ).

*Дизайн исследования:* одномоментное поперечное исследование с использованием выборки по удобству [8]. В него включались все желающие пройти профилактическое консультирование на мобильной медицинской площадке в условиях торговых центров и фельдшерско-акушерских пунктов.

## Результаты и обсуждение

В последнее десятилетие во многих странах мира стало уделяться большое внимание mHealth [5, 6], дающему возможность реализации новых форм оказания медицинских услуг населению — медицина шаговой доступности, в том числе посредством создания офлайн-клиник и осуществлению дистанционных обучающих программ, которые позволят повысить осведомлённость населения о здоровье и его детерминантах, что положительно скажется на сокращении показателей заболеваемости и преждевременной смертности [2].

Среди 3 686 профилактически проконсультированных на оборудованной медицинской площадке торговых центров и фельдшерско-акушерских пунктов мужчин было в два раза меньше, чем женщин (соответственно, 1 206 (33%) и 2 480 (67%) человек). Анализ обследованных по возрастным группам показал, что среди женщин лица старшего возраста (от 46 лет) чаще обращаются на медицинскую площадку, чем более молодые. Напротив, у мужчин наибольший показатель обращаемости был в возрасте 20 — 35 лет. Такой феномен у мужчин требует проведения дополнительного исследования с целью анализа его возможных причин: впервые возникшие проблемы со здоровьем, нехватка времени на посещение врача, забота жён и др. В целом же необходимо указать, что 69,9 % обратившихся на медицинскую площад-

ку были лица трудоспособного возраста (от 20 до 60 лет), что подтверждает её востребованность среди населения трудоспособного возраста.

Среди взрослых посетителей торговых центров Твери и области и фельдшерско-акушерских пунктов чаще всего выявлялись следующие поведенческие ФР развития НИЗ: недостаточное употребление овощей и фруктов (2 161; 58,6 %), чуть реже — гиподинамия (2 103; 57,1 %), ещё реже — злоупотребление алкоголем (1 197; 32,5 %), досаливание пищи, не попробовав её (922; 25,0 %) и табакокурение (768; 21,3 %). Анализ выявляемости поведенческих ФР

в зависимости от пола и возраста позволил установить следующее.

У мужчин (табл. 1) в возрасте 20–35 лет, 36 — 45 лет, 46 — 69 лет и старше 60 лет по сравнению с лицами 20 лет и моложе реже выявлялось недостаточное употребление количества овощей/фруктов. Напротив, регистрация гиподинамии нарастала по мере увеличения возраста, тогда как выявляемость табакокурения чаще регистрировалась у молодых по сравнению с пожилыми лицами. У мужчин не выявлено отличий с учётом возраста в отношении как злоупотребления алкоголем, так и досаливания пищи, не пробуя её.

**Таблица 1.** Выявляемость поведенческих факторов риска у мужчин в зависимости от возраста (абс. и %)   
 **Table 1.** Detection of behavioral risk factors in men depending on age (abs. and %)

Фактор риска/ Risk factor	Возраст (годы)/ Age (years)										Всего/ Total		Итого обследо- ванных/ Total surveyed
	<20		20 — 35		36 — 45		46 — 60		>60		Да/ Yes	Нет/ Not	
	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not			
Недостаточное употреб- ление овощей и фруктов / Inadequate consumption of fruits and vegetables ( $\chi^2 = 10,7$ ; $p = 0,030$ )	35 44,3%	44 55,7%	255 61,3%	161 38,7%	116 63,7%	66 36,3%	201 62,6%	120 37,4%	132 63,5%	76 36,5%	733 60,8%	473 39,2%	1206
Гиподинамия / Hypodynamia ( $\chi^2 = 18,4$ ; $p = 0,001$ )	60 67,4%	29 32,6%	259 60,8%	167 39,2%	93 48,7%	98 51,3%	141 50,0%	141 50,0%	119 54,6%	99 45,5%	672 55,7%	534 44,3%	1206
Злоупотребление алкоголем/ Alcohol abuse ( $\chi^2 = 7,2$ ; $p = 0,124$ )	24 30,8%	54 69,2%	171 41,1%	245 58,9%	88 48,4%	94 51,6%	133 41,3%	189 58,7%	87 41,8%	121 58,2%	503 41,7%	703 58,3%	1206
Досаливание пищи, не попробовав её/ Salting meal before not tasting ( $\chi^2 = 2,5$ ; $p = 0,643$ )	20 26,3%	56 73,7%	115 27,6%	302 72,4%	61 33,7%	120 66,3%	91 28,4%	230 71,6%	63 28,5%	148 71,5%	350 29,0%	856 71,0%	1206
Табакокурение/ Smoking ( $\chi^2 = 22,2$ ; $p = 0,000$ )	31 39,7%	47 60,3%	145 34,9%	270 65,1%	67 36,8%	115 63,3%	103 31,7%	221 68,3%	39 18,8%	168 81,2%	385 31,9%	921 68,1%	1206

**Таблица 2.** Выявляемость поведенческих факторов риска у женщин в зависимости от возраста (абс. и %)   
 **Table 2.** Detection of behavioral risk factors in women depending on age (abs. and %)

Фактор риска/ Risk factor	Возраст (годы)/ Age (years)										Всего/ Total		Итого Обследо- ванных/ Total surveyed
	<20		20 — 35		36 — 45		46 — 60		>60		Да/ Yes	Нет/ Not	
	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not			
Недостаточное употреб- ление овощей и фруктов/ Inadequate consumption of fruits and vegetables ( $\chi^2 = 5,7$ ; $p = 0,223$ )	50 54,9%	41 45,1%	293 61,0%	187 39,0%	201 57,3%	150 42,7%	485 58,6%	342 41,4%	399 54,6%	332 45,4%	1428 57,6%	1052 42,4%	2480
Гиподинамия / Hypodynamia ( $\chi^2 = 3,1$ ; $p = 0,541$ )	49 53,8%	42 46,2%	278 57,6%	205 42,4%	197 56,4%	152 43,6%	467 56,5%	359 43,5%	440 60,2%	291 39,8%	1431 57,7%	1049 42,3%	2480
Злоупотребление алкоголем/ Alcohol abuse ( $\chi^2 = 70,5$ ; $p = 0,000$ )	15 16,5%	76 83,5%	173 35,8%	310 64,2%	138 39,3%	213 60,7%	227 27,6%	597 72,4%	141 19,3%	590 80,7%	694 28,0%	1786 72,0%	2480
Досаливание пищи, не попробовав её/ Salting meal before not tasting ( $\chi^2 = 10,9$ ; $p = 0,028$ )	24 26,4%	67 73,6%	120 25,0%	361 75,0%	73 20,8%	278 79,2%	164 19,9%	660 80,1%	191 26,1%	542 73,9%	572 23,1%	1908 76,9%	2480
Табакокурение/ Smoking ( $\chi^2 = 157,0$ ; $p = 0,000$ )	20 22,0%	71 78,0%	135 27,9%	349 72,1%	83 23,9%	264 76,1%	119 14,4%	709 85,6%	28 3,8%	702 96,2%	383 15,4%	2097 84,6%	2480

У женщин (табл. 2) с учётом возраста не обнаружено разницы в регистрации недостаточного количества употребления овощей/фруктов и гиподинамии. Однако они чаще злоупотребляли алкоголем в возрасте 20 — 45 лет; в возрасте 36 — 60 лет — реже досаливали пищу; в возрасте 20 — 45 женщины чаще курили по сравнению с другими возрастными периодами. На фоне довольно широкого наличия у лиц, прошедших профилактическое консультирование, поведенческих ФР развития НИЗ у них регистрировались и алиментарно-зависимые ФР. Среди последних чаще всего фиксировалась гиперхолестеринемия (567 из 996; 56,9 %), реже — АГ (у 1 555 из 3 676; 42,3 %), ещё реже — ожирение (у 1 000 из 3 518; 28,4 %) и редко — гипергликемия (у 51 из 954; 5,7 %). Анализ выявляемости алиментарно-зависимых ФР в зависимости от пола и возраста позволил установить сле-

дующее: у мужчин (табл. 3) регистрация ожирения и АГ нарастала по мере увеличения возраста, тогда как выявляемость гиперхолестеринемии и гипергликемии не зависела от возраста. У женщин (табл. 4) регистрация и ожирения, и АГ, и гиперхолестеринемии, и гипергликемии нарастала по мере увеличения возраста.

При проведении профилактического консультирования в местах массового нахождения населения и в фельдшерско-акушерских пунктах также выявлено, что только у 2 028 (54,9 %) обследованных на ЭКГ не было зарегистрировано изменений, а у остальных они были в виде нарушения процессов реполяризации (783; 21,2 %), нарушений сердечного ритма (691; 18,7 %) или в виде их сочетаний (192; 5,2 %). Выявляемость нарушений на ЭКГ в зависимости от пола и возраста представлена на рис. 1 и 2.

**Таблица 3.** Выявляемость алиментарно-зависимых факторов риска у мужчин в зависимости от возраста (абс. и %)

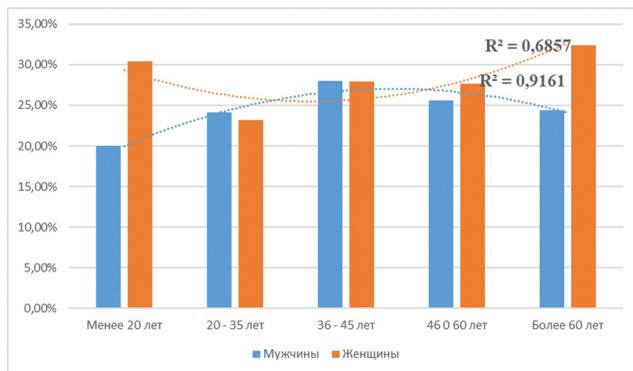
**Table 3.** Detection of alimentary-dependent risk factors in men depending on age (abs. and %)

Фактор риска/ Risk factor	Возраст (годы) / Age (years)										Всего/ Total		Итого обследо- ванных/ Total surveyed
	<20		20 — 35		36 — 45		46 — 60		>60		Да/ Yes	Нет/ Not	
	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not			
Ожирение/ Obesity ( $\chi^2 = 105,7$ ; $p = 0,000$ )	3	73	50	343	59	117	126	184	75	123	313	840	1153
	3,9%	96,1%	12,7%	87,3%	33,5%	66,5%	40,6%	59,4%	37,9%	62,1%	27,1%	72,9%	
Артериальная гипертензия/ Arterial hypertension ( $\chi^2 = 226,2$ ; $p = 0,000$ )	9	80	95	331	94	97	181	101	150	68	529	667	1196
	10,1%	89,9%	22,2%	77,8%	49,2%	50,8%	64,2%	35,8%	68,8%	31,2%	44,2%	55,8%	
Гиперхолестеринемия/ Hypercholesterolemia ( $\chi^2 = 7,2$ ; $p = 0,125$ )	3	4	11	26	12	12	42	34	39	35	107	111	218
	42,9%	57,1%	29,7%	70,3%	50,0%	50,0%	55,3%	44,7%	52,7%	47,3%	49,1%	50,9%	
Гипергликемия/ Hyperglycemia ( $\chi^2 = 3,7$ ; $p = 0,451$ )	1	7	0	36	1	21	4	74	2	67	8	205	213
	12,5%	87,5%	0,0%	100,0%	4,5%	95,5%	5,1%	94,9%	2,9%	97,1%	3,8%	96,2%	

**Таблица 4.** Выявляемость алиментарно-зависимых факторов риска у женщин в зависимости от возраста (абс. и %)

**Table 4.** Detection of alimentary-dependent risk factors in women depending on age (abs. and %)

Фактор риска/ Risk factor	Возраст (годы) / Age (years)										Всего/ Total		Итого обследо- ванных/ Total surveyed
	<20		20 — 35		36 — 45		46 — 60		>60		Да/ Yes	Нет/ Not	
	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not			
Ожирение/ Obesity ( $\chi^2 = 229,8$ ; $p = 0,000$ )	1	85	32	425	69	266	299	489	286	415	687	1678	2365
	1,2%	98,8%	7,0%	93,0%	20,6%	79,4%	37,9%	62,1%	40,9%	59,1%	29,0%	71,0%	
Артериальная гипертензия/ Arterial hypertension ( $\chi^2 = 491,5$ ; $p = 0,000$ )	1	90	33	447	88	263	347	480	468	263	1026	1454	2480
	1,1%	98,9%	6,7%	93,2%	25,1%	74,9%	42,0%	58,0%	64,0%	36,0%	41,4%	58,6%	
Гиперхолестеринемия/ Hypercholesterolemia ( $\chi^2 = 19,50$ ; $p = 0,004$ )	2	7	30	47	33	53	139	127	188	136	392	370	762
	22,2%	77,8%	39,0%	61,0%	38,4%	61,6%	52,3%	47,7%	58,0%	42,0%	51,4%	48,6%	
Гипергликемия/ Hyperglycemia ( $\chi^2 = 10,2$ ; $p = 0,037$ )	0	9	2	75	2	86	11	239	28	289	43	698	741
	0,0%	100,0%	2,6%	97,4%	2,3%	97,7%	4,4%	95,6%	8,8%	91,2%	5,8%	94,2%	



**Рисунок 1.** Выявляемость нарушений процессов реполяризации у мужчин и женщин в зависимости от возраста

**Figure 1.** Detection of violations of repolarization processes in men and women, depending on age

У мужчин (табл. 5) не выявлено существенной разницы в регистрации нарушений процессов реполяризации, нарушений сердечного ритма и сочетанных нарушений в зависимости от возраста. Напротив, у женщин (табл. 6) нарушения процессов реполяризации чаще встречались у лиц моложе 20 лет и в возрасте 60 лет и старше, тогда как выявляемость нарушений сердечного ритма и сочетанных нарушений была практически одинаковой у лиц разного возраста.

Ещё одним положительным моментом в заинтересованности населения Твери в mHealth в условиях торговых центров и фельдшерско-акушерских пунктов можно считать тот факт, что среди пациентов, прошедших профилактическое консультирование, были не только лица, у которых были ранее установленные врачом ГБ (1 053; 28,5 %), ИБС (505; 13,7 %) с различными клиническими формами её проявления

**Таблица 5.** Частота регистрации изменений на электрокардиограмме у мужчин в зависимости от возраста (абс. и %)

**Table 5.** Frequency of registration of changes in the electrocardiogram in men depending on age (abs. and%)

Показатели ЭКГ/ ECG indicators	Возраст (годы) / Age (years)										Всего/ Total	
	<20		20 — 35		36 — 45		46 — 60		>60		Да/ Yes	Нет/ Not
	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not		
Без патологии/ Without pathology	28	27	182	192	66	98	138	151	96	97	510	565
	50,9%	49,1%	48,7%	51,3%	40,2%	59,8%	47,8%	52,2%	49,7%	50,3%	47,4%	52,6%
Нарушения процессов реполяризации/ Disorders of repolarization processes ( $\chi^2 = 4,8$ ; $p = 0,769$ )	11	44	90	284	46	118	74	215	47	146	268	807
	20,0%	80,0%	24,1%	75,9%	28,0%	72,0%	25,6%	74,4%	24,4%	75,6%	24,9%	75,1%
Нарушения сердечного ритма/ Heart rhythm disorders ( $\chi^2 = 3,0$ ; $p = 0,555$ )	14	41	85	289	45	119	60	229	42	151	246	829
	25,5%	74,5%	22,7%	77,3%	27,4%	72,6%	20,8%	79,2%	27,8%	78,2%	22,9%	77,1%
Сочетанные нарушения/ Combined Disorders ( $\chi^2 = 4,4$ ; $p = 0,841$ )	2	53	12	362	6	158	13	276	5	188	38	1037
	3,6%	96,4%	3,2%	96,8%	3,7%	96,3%	4,5%	95,5%	2,6%	97,4%	3,5%	96,5%

**Таблица 6.** Частота регистрации изменений на электрокардиограмме у женщин в зависимости от возраста (абс. и %)

**Table 6.** Frequency of registration of changes in the electrocardiogram in women depending on age (abs. and%)

Показатели ЭКГ/ ECG indicators	Возраст (годы) / Age (years)										Всего/ Total	
	<20		20 — 35		36 — 45		46 — 60		>60		Да/ Yes	Нет/ Not
	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not		
Без патологии/ Without pathology	39	40	234	189	155	153	345	407	280	387	1053	1176
	49,4%	50,6%	55,3%	44,7%	50,3%	49,7%	45,9%	54,1%	42,0%	58,0%	47,2%	52,8%
Нарушения процессов реполяризации/ Disorders of repolarization processes ( $\chi^2 = 11,3$ ; $p = 0,023$ )	24	55	98	325	86	222	208	544	216	451	632	1597
	30,4%	69,6%	23,2%	76,8%	27,9%	72,1%	27,7%	72,3%	32,4%	67,6%	28,4%	71,6%
Нарушения сердечного ритма/ Heart rhythm disorders ( $\chi^2 = 7,4$ ; $p = 0,131$ )	11	68	69	354	50	258	157	595	134	533	421	1808
	13,9%	86,1%	16,3%	83,7%	16,2%	83,8%	20,9%	79,1%	20,1%	79,9%	18,9%	81,1%
Сочетанные нарушения/ Combined Disorders ( $\chi^2 = 4,8$ ; $p = 0,780$ )	5	74	18	405	13	295	30	722	23	644	89	2440
	6,3%	93,7%	4,3%	95,7%	4,2%	95,8%	4,0%	96,0%	3,4%	96,6%	4,0%	96,0%

и ЦВЗ (118; 3,2 %), но и лица без указанной патологии. Возрастной аспект обратившихся посетителей торговых центров с установленным врачом БСК представляет собой дополнительный интерес в плане оперативной оценки реализации вторичной профилактики. Поэтому в табл. 7 и 8 представлена более подробная информация о выявляемости в анамнезе БСК в зависимости от пола и возраста.

У мужчин частота регистрации ГБ и ИБС нарастала по мере увеличения возраста, тогда как величина выявления ЦВЗ оставалась практически одинаковой. У женщин с возрастом нарастала только частота наличия в анамнезе ГБ, тогда как частота регистрации ИБС и ЦВЗ не зависела от возраста.

Ещё одна важная информация была получена на мобильной медицинской площадке в отношении приверженности к лекарственной терапии. Оказалось, что среди больных ГБ за последние две недели принимали гипотензивные препараты только 75 % обследованных, однако у 83 % из лиц, страдающих указанной патологией, на момент обследования была зарегистрирована АГ. В то же время лишь только каждый пятый (19,4 %) респондент из числа, страдающих ИБС или ЦВЗ, принимал гиполипиде-

мические препараты за последние две недели до профилактического консультирования, однако целевые показатели уровня холестерина крови были только у четверти (26,8 %) обследованных. К этому следует добавить, что практически у половины обследованных с установленным диагнозом БСК были выявлены изменения на ЭКГ, косвенно свидетельствующие о недостаточной эффективности динамического наблюдения за больными с указанной патологией.

Таким образом, как среди мужчин, так и среди женщин, обратившихся на медицинскую площадку, довольно часто регистрируются не только поведенческие, но и алиментарно-зависимые ФР развития НИЗ. Частота их регистрации определяется как полом, так и возрастом, что необходимо учитывать при проведении профилактической работы. Вместе с тем обращает на себя внимание, что выявляемость ФР развития НИЗ у посетителей торговых центров и фельдшерско-акушерских пунктов Тверского региона была, с одной стороны, значительной большей по сравнению с таковыми при диспансеризации населения Тверской области за 2016г., а, с другой, во многом была сопоставимой по сравнению с результатами исследования других авторов [9]. Такой

**Таблица 7.** Выявляемость болезней системы кровообращения у мужчин в зависимости от возраста (абс. и %)   
 **Table 7.** Detection of diseases of the circulatory system in men depending on age (abs. and%)

Болезни системы кровообращения/ Circulatory system diseases	Возраст (годы) / Age (years)										Всего/ Total	
	<20		20 – 35		36 – 45		46 – 60		>60			
	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not
Гипертоническая болезнь/ Hypertonic disease ( $\chi^2=63.037$ P=0.000)	1	67	14	344	18	138	60	214	37	151	130	914
	<b>1,5%</b>	98,5%	<b>3,9%</b>	96,1%	<b>11,5%</b>	88,5%	<b>21,9%</b>	78,1%	<b>19,7%</b>	80,3%	<b>12,5%</b>	87,5%
Ишемическая болезнь сердца/ Coronary heart disease ( $\chi^2=11.298$ P=0.023)	2	66	15	343	7	148	16	255	20	168	60	980
	<b>2,9%</b>	97,1%	<b>4,2%</b>	95,8%	<b>4,5%</b>	95,5%	<b>5,9%</b>	94,1%	<b>10,6%</b>	89,4%	<b>5,8%</b>	94,2%
Цереброваскулярные заболевания ( $\chi^2=3.353$ P=0.501)	0	68	2	355	1	154	1	270	3	183	7	1030
	<b>0,0%</b>	100,0%	<b>0,6%</b>	99,4%	<b>0,6%</b>	99,4%	<b>0,4%</b>	99,6%	<b>1,6%</b>	98,4%	<b>0,7%</b>	99,3%

**Таблица 8.** Выявляемость болезней системы кровообращения у женщин в зависимости от возраста (абс. и %)   
 **Table 8.** Detection of diseases of the circulatory system in women, depending on age (abs. and%)

Фактора риска/ Risk factor	Возраст (годы)/Age (years)										Всего/ Total	
	<20		20 – 35		36 – 45		46 – 60		>60			
	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not	Да/ Yes	Нет/ Not
Гипертоническая болезнь/ Hypertonic disease $\chi^2=109.858$ P=0.000	1	77	7	411	31	252	136	539	166	465	341	1742
	<b>1,3%</b>	98,7%	<b>1,7%</b>	98,3%	<b>11,0%</b>	89,0%	<b>20,1%</b>	79,9%	<b>26,4%</b>	73,6%	<b>16,4%</b>	83,6%
Ишемическая болезнь сердца/ Coronary heart disease $\chi^2=6.397$ P=0.171	6	73	22	395	28	254	52	617	56	575	164	1914
	<b>7,6%</b>	92,4%	<b>5,3%</b>	94,7%	<b>9,9%</b>	90,1%	<b>7,8%</b>	92,2%	<b>8,9%</b>	91,1%	<b>7,9%</b>	92,1%
Цереброваскулярные заболевания/ Cerebrovascular disease $\chi^2=0.834$ P=0.934	0	78	4	413	2	277	6	659	5	619	17	2046
	<b>0,0%</b>	100,0%	<b>1,0%</b>	99,0%	<b>0,7%</b>	99,3%	<b>0,9%</b>	99,1%	<b>0,8%</b>	99,2%	<b>0,8%</b>	99,2%

диссонанс в регистрации ФР развития НИЗ в условиях доврачебного приёма и во время диспансеризации можно объяснить низкой эффективностью последней, что требует использования дополнительных организационных подходов при коррекции ФР развития НИЗ. Это обусловлено тем, что, по данным авторов [10, 11, 12, 13], ФР способствуют широкому распространению НИЗ и смертности от них. Касаясь последнего обстоятельства, следует отметить, что Тверская область, по данным авторов [14] за 2018г, находится в числе регионов России, у которых показатели смертности от БСК имеют наибольшие значения, и остаются в 1,5 раза выше среднероссийских. Возможность к улучшению ситуации в Тверской области есть, поскольку в 79 % случаев лица, прошедшие профилактическое консультирование в условиях торговых центров и фельдшерско-акушерских пунктов, выразили своё желание в коррекции ФР развития НИЗ. Необходимо только усовершенствовать организационно-медицинские подходы при профилактике БСК, в том числе используя mHealth. Конечно, в рамках настоящего исследования фармакоэпидемиологической ситуации в амбулаторном лечении больных БСК трудно определить с основными причинами её низкой эффективности, но можно предположить следующее: врачи на недостаточном уровне проводят разъяснительную работу о необходимости приёма гипотензивных и гиполипидемических препаратов, а у больных — низкая приверженность к их приёму.

Приведенная выше неблагоприятная ситуация с лечением больных ГБ, ИБС и ЦВЗ в амбулаторных условиях, возможно, отрицательно сказывается на смертности от БСК среди населения Тверской области. Учитывая результаты других исследований [15], можно полагать, что подробный анализ фармакоэпидемиологической ситуации амбулаторного лечения больных ГБ, ИБС и ЦВЗ в Твери с последующей её коррекцией позволит повысить не только приверженность больных к лекарственной терапии, но и её эффективность в плане достижения целевых уровней АД и холестерина. Последнее обстоятельство, как доказано [16], имеет важное значение в снижении смертности от БСК.

Для устранения обнаруженных проблем в ходе проведения профилактики БСК можно предложить ряд мероприятий. Во-первых, проводить углублённое профилактическое консультирование пациентов не только в поликлинике (кабинет профилактики) как это предусмотрено при диспансеризации взрослого населения в настоящее время [7], но и в условиях торговых центров, чтобы повысить приверженность больных к выполнению рекомендаций врача по коррекции ФР развития НИЗ, в том числе посредством гипотензивной и гиполипидемической терапии. Во-вторых, использовать возможности информационных технологий (онлайн-кабинет пациента) для длительного виртуального контакта с больными, повышая у них таким образом приверженность

к выполнению рекомендаций врача по коррекции ФР развития НИЗ. Тем более, что абсолютное большинство профилактически проконсультированных посетителей торговых центров выразили желание изменить свой образ жизни в лучшую сторону. И, наконец, в-третьих, широко внедрять в практику виртуальные технологии регистрации ЭКГ как в поликлинических, так и в домашних условиях с целью объективизации процессов, происходящих в миокарде под влиянием коррекции ФР развития НИЗ.

## Выводы

1. Более половина обратившихся на мобильную медицинскую площадку — лица трудоспособного возраста.
2. У большей части пациентов, прошедших профилактическое консультирование, имеются как поведенческие, так и алиментарно-зависимые ФР развития НИЗ; у трети — БСК.
3. Абсолютное большинство больных БСК не принимали за последние две недели до профилактического консультирования гипотензивные или гиполипидемические лекарства; в большинстве случаев у них не были достигнуты целевые показатели АД и холестерина.
4. С целью улучшения эффективности профилактики НИЗ можно воспользоваться в местах массового нахождения населения технологиями мобильного здравоохранения, позволяющими не только провести углублённое профилактическое консультирование вне лечебных учреждений, но и получить пациентам индивидуальный онлайн-кабинет для собственного контроля за коррекцией выявленных у них ФР риска развития НИЗ.

## Участие авторов:

Концепция и дизайн — Кириленко Н.П.,

Королёва О.М.

Сбор и обработка материала — Ильина Н.Н.,

Буканова Т.Ю.

Статистическая обработка данных — Ильина Н.Н.,

Буканова Т.Ю.

Написание текста — Кириленко Н.П., Баженов Н.Д.

Редактирование — Красненков В.Л., Соловьёва А.В.

## Список литературы/References:

1. Здравоохранение в России. 2017 г. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.gks.ru/bgd/regl/b17\\_34/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b17_34/Main.htm) (дата обращения: 24.05.2019). Healthcare in Russia. 2017. The Federal State Statistics Service. [Electronic resource]. URL: [http://www.gks.ru/bgd/regl/b17\\_34/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b17_34/Main.htm) (date of the application: 24.05.2019). [In Russian]
2. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А и др. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006—2016 гг. Профилактическая медицина. 2018; 21(4): 4-12. <https://doi.org/10.17116/profmed20182144>

- Drapkina OM, Samorodskaya I.V., Starinskaya MA. et al. Comparison of Russian regions in terms of standardized death rates from all causes and diseases of the circulatory system in 2006–2016. *Preventive medicine*. 2018; 21 (4): 4-12. <https://doi.org/10.17116/profmed20182144>. [In Russian]
3. Честнов О.П., Куликов А.А. Неинфекционные заболевания как приоритет глобального здравоохранения. *Профилактическая медицина*. 2013;16(4):3-7.
  4. Chestnov O.P., Kulikov A.A. Noncommunicable diseases as a priority for global health. *Preventive medicine*. 2013; 16 (4): 3-7. [In Russian]
  4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 ноября 2017 г. N 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий». [Электронный ресурс]. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=306114> (дата обращения: 24.05.2019).
  5. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 30, 2017 N 965n «On approval of the procedure for the organization and provision of medical care using telemedicine technologies». [Electronic resource]. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=306114>. (date of the application: 24.05.2019). [In Russian]
  5. M-Health: new horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth. WHO, 2011. [Electronic resource]. URL: [www.who.int/goe/publications/goe\\_mhealth\\_web.pdf](http://www.who.int/goe/publications/goe_mhealth_web.pdf). (date of the application: 24.05.2019).
  6. Честнов О.П., Бойцов С.А., Куликов А.А. и др. Мобильное здравоохранение: мировой опыт и перспективы. *Профилактическая медицина*. 2014; 4: 3-9.
  7. Chestnov O.P., Boytsov S.A., Kulikov A.A. et al. Mobile health: international experience and prospects. *Preventive medicine*. 2014; 4: 3-9. [In Russian]
  7. Приказ Минздрава России от 13.03.2019 N 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». [Электронный ресурс]. URL: <http://p27spb.ru/wp-content/uploads/2018/07/124n.pdf>. (дата обращения: 24.05.2019).
  8. Order of the Ministry of Health of Russia dated 13.03.2019 N 124n «On approval of the procedure for conducting preventive medical examination and clinical examination of certain groups of the adult population». [Electronic resource]. URL: <http://p27spb.ru/wp-content/uploads/2018/07/124n.pdf>. (date of the application: 24.05.2019). [In Russian]
  8. Эпидемиологический словарь под ред. Джона М. Ластва для Международной эпидемиологической ассоциации. [Электронный ресурс]. URL: [http://osdm.org/wp-content/uploads/2014/05/epid\\_dict.pdf](http://osdm.org/wp-content/uploads/2014/05/epid_dict.pdf). (дата обращения: 24.05.2019).
  9. Epidemiological dictionary edited by John M. Last for the International epidemiological Association. [Electronic resource]. URL: [http://osdm.org/wp-content/uploads/2014/05/epid\\_dict.pdf](http://osdm.org/wp-content/uploads/2014/05/epid_dict.pdf). (date of the application: 24.05.2019). [In Russian]
  9. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2015; 5: 42-52.
  10. Balanova, Y.A., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A. et al. Prevalence of behavioral risk factors of cardiovascular diseases in the Russian population the research results of the ESSE-RF. *Preventive medicine*. 2015; 5: 42-52. [In Russian]
  10. Бойцов С.А., Чучалин А.Г. и др. Рекомендации. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ. 2013. [Электронный ресурс]. URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/prevent.pdf>. (дата обращения: 24.05.2019)
  11. Boytsov S.A., Chuchalin A.G. et al. Recommendations Prevention of chronic non-communicable diseases. State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2013. [Electronic resource]. URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/prevent.pdf>. (date of the application: 24.05.2019). [In Russian]
  11. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. *Профилактическая медицина*. 2009; 6: 3-7.
  12. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. The Epidemic of cardiovascular diseases can be stopped by strengthening prevention. *Preventive medicine*. 2009; 6: 3-7. [In Russian]
  12. Бойцов С.А., Оганов Р.Г. Четверть века в поисках оптимальных путей профилактики неинфекционных заболеваний и новые задачи на будущее. *Профилактическая медицина*. 2013; 5: 3-8.
  13. Boytsov S.A., Oganov R.G. A Quarter century in the search for the best ways to prevent non-communicable diseases and new challenges for the future. *Preventive medicine*. 2013; 5: 3-8. [In Russian]
  13. Долгалёв И.В., Карпов Р.С. Стабильность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний по результатам 17-летнего наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 1 (117): 67–71.
  14. Dolgalev I.V., Karpov R.S. The Stability of risk factors of cardiovascular disease according to the results of 17 years of observation. *Russian cardiology journal* 2015; 1 (117): 67-71. [In Russian]
  14. Фисенко В.С., Рогинко Н.И., Корочкин А.В. Выполнение основных целевых показателей по снижению смертности от болезней системы кровообращения в субъектах Российской Федерации (по результатам контрольно-надзорных мероприятий Росздравнадзора). *Вестник Росздравнадзора*. 2015; 5: 26-32.
  15. Fisenko V.S., Rogina N.I., Korochkin A.V. Implementation of the main targets to reduce deaths from diseases of the circulatory system in the constituent entities of the Russian Federation (according to the results of Supervisory activities of Roszdravnadzor). *Vestnik Roszdravnadzora* 2015; 5: 26-32. [In Russian]
  15. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 1: 59-66.
  16. Leonova M.V., Steinberg, L.L., Belousov Y.B. et al. The Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PYTHAGORAS IV: commitment of doctors. *Russian cardiology journal* 2015; 1: 59-66. [In Russian]
  16. Люсов В.А., Харченко В.И., Какорин В.А. и др. Определение целевых уровней артериального давления при гипотензивной терапии у больных с тяжелой, резистивной к терапии, артериальной гипертонией. *Российский кардиологический журнал*. 2008; 2; 67-82.
  17. Lyusov V.A., Kharchenko, V.I. Kakorin, V.A. et al. The Determination of target levels of blood pressure during antihypertensive therapy in patients with severe, resistance to therapy, arterial hypertension. *Russian cardiology journal* 2008; 2; 67-82. [In Russian]

**Е.А. Праскурничий\*<sup>1</sup>, И.Е. Минюхина<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> — ФБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ФБУ ЗО «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, Нижний Новгород, Россия

# ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ И ПРОЦЕССА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ

**E.A. Praskurnichiy\*<sup>1</sup>, I.E. Minyukhina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> — Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — Volga District Medical Center, Nizhniy Novgorod, Russia

# PERFORMANCE OF THE VASCULAR STIFFNESS INDICATORS AND THE PROCESS OF LEFT VENTRICLE REMODELING IN HYPERTENSIVE PATIENTS UNDER RENAL REPLACEMENT THERAPY

**Резюме**

**Цель исследования** — сравнительная характеристика показателей сосудистой жесткости и процесса ремоделирования левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией, получающих заместительную почечную терапию, и лиц с эссенциальной гипертензией. **Материал и методы.** В исследование включено 158 человек, которые были разделены на группу 32 больных, получающих процедуры программного гемодиализа, группу 37 реципиентов почечного трансплантата, группу сравнения — 69 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и группу контроля, которую составили 20 здоровых добровольцев. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД с оценкой параметров жесткости сосудов и аортального давления. Определялись средние суточные, дневные и ночные значения систолического и диастолического артериального давления, пульсового артериального давления, центрального артериального давления, скорости пульсовой волны в аорте, времени распространения отраженной волны (Reflected Wave Transit Time) и индекса времени нормальной скорости пульсовой волны в аорте (Pulse Time Index of Norm) в течение всех суток, днем и ночью, а также степень снижения систолического и диастолического артериального давления. Кроме того, всем включенным в исследование проводилась эхокардиография в М- и В-модальном режимах. **Результаты.** Группы пациентов на программном гемодиализе и после трансплантации почки по параметрам центрального и периферического артериального давления достоверно не различались. При сравнении групп пациентов на заместительной почечной терапии с группой эссенциальной артериальной гипертензии офисные значения систолического и диастолического артериального давления значимо не отличались, однако в ночные часы были выявлены достоверно более высокие значения диастолического и центрального артериального давления, а у пациентов после трансплантации почки также ночного систолического и ночного пульсового артериального давления. Повышение значений скорости пульсовой волны в аорте более 10 м/с было выявлено только в группах пациентов с хронической почечной недостаточностью. Во всех группах с артериальной гипертензией все показатели суточной сосудистой жесткости достоверно отличались от группы здоровых. PTIN (Pulse Time

\*Контакты: Евгений Аркадьевич Праскурничий, e-mail: praskumichy@mail.ru

\*Contacts: Evgeniy A. Praskurnichiy, e-mail: praskumichy@mail.ru

Index of Norm) в исследуемых группах отличался более наглядно: у здоровых добровольцев он был в диапазоне 80-90%, у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией — 50-60%, а у пациентов на программном гемодиализе и после трансплантации почки — 20-40%. Во всех группах пациентов с артериальной гипертензией средняя толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка были близки к верхней границе нормы. В группах пациентов с артериальной гипертензией было также выявлено увеличение относительной толщины стенок левого желудочка. В обеих группах пациентов, получающих заместительную почечную терапию, было выявлено увеличение индекса массы миокарда левого желудочка по сравнению с нормативными параметрами ( $\leq 116$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $\leq 96$  г/м<sup>2</sup> у женщин). Систолическая функция левого желудочка и размеры полостей левого желудочка были в пределах нормальных значений во всех обследованных группах. Кроме того, у пациентов на программном гемодиализе по сравнению с эссенциальной артериальной гипертензией регистрировался достоверно больший конечный диастолический размер левого желудочка, а у пациентов после трансплантации почки — большая толщина задней стенки левого желудочка. Между группами пациентов на программном гемодиализе и после трансплантации почки достоверные отличия были выявлены в значениях индекса массы миокарда левого желудочка, толщине межжелудочковой перегородки и конечном систолическом размере левого желудочка. Кроме того, во всех группах пациентов с артериальной гипертензией регистрировалась тенденция к сферификации левого желудочка по сравнению с группой нормы, причем в группе эссенциальной артериальной гипертензией она была более выраженной по сравнению с группой артериальной гипертензией, ассоциированной с хронической почечной недостаточностью. **Заключение.** У лиц с артериальной гипертензией, получающих заместительную почечную терапию, регистрируются более высокие значения среднесуточной скорости пульсовой волны в аорте, центрального давления и более длительный период повышения скорости пульсовой волны в аорте в течение суток, более высокие показатели жесткости сосудистой стенки, и менее выраженная сферификация левого желудочка, чем у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией при сопоставимых значениях офисного артериального давления.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, гемодиализ, скорость пульсовой волны, суточное мониторирование артериального давления, PTIN

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 03.06.2019 г.

Принята к публикации 15.08.2019 г.

**Для цитирования:** Праскурничий Е.А., Минюхина И.Е. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ И ПРОЦЕССА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(5): 391-398. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-391-398

### Abstract

**Objective.** The objective of our study was to compare the performance of vascular stiffness (VS) and the left ventricular (LV) remodeling process indicators in patients with arterial hypertension (AH) under renal replacement therapy (RRT), and patients with essential hypertension.

**Design and methods.** 158 people were included in the study, divided into 4 comparable age groups: 32 patients receiving programmed hemodialysis (PH), 37 recipients of renal transplant (RT), 69 patients with essential AH and 20 healthy volunteers. All the patients underwent 24-hour blood pressure (BP) monitoring with an assessment of VS and central BP (SBPao) and echocardiography (EchoCG). **Results.** The patients under PH and after RT did not have any significant differences in the values of central and peripheral BP. Comparing the groups of patients under RRT with the group of essential AH, the office systolic (SBP) and diastolic (DBP) BP values did not differ significantly. Although, at night, considerably higher DBP(n) and SBPao(n) values were detected in patients under RRT, and in the patients after RT SBP(n) and PP(n) values were also increased. An increase in the SBPao values of more than 10 m/sec was detected only in the groups of patients under RRT. In all the groups with hypertension all indicators of daily VS differed significantly from the group of healthy volunteers. PTIN (Pulse Time Index of Norm) in the studied groups had more evident differences: in the healthy volunteers it was in the range of 80-90%, in the patients with essential hypertension — 50-60%, and in the patients under PH and after RT — 20-40%. In all groups of patients with AH, the average the posterior wall thickness (PWT) of the LV and the interventricular septum thickness (IVST) were close to the upper limit of the norm. In the groups of patients with AH an increase in the relative wall thickness (RWT) of the LV was also detected. Furthermore, considerably higher the values of ILVmass, IVST were found in the group of patients on PH in comparison with the patients after RT. In addition, in all the groups of patients with AH, there was a tendency to LV spherification in comparison with the healthy volunteers, and in the group of essential AH the difference was more pronounced compared with the group under RRT.

**Conclusion.** In the patients with arterial hypertension who undergo renal replacement therapy, higher average values of central BP, higher vascular stiffness (daily pulse wave velocity in the aorta and a longer period of pulse wave velocity increase in the aorta during the day (PTIN)) and less pronounced left ventricular spherification are recorded in comparison with the patients with essential hypertension while office BP values remained consistent.

**Key words:** renal transplantation, program hemodialysis, vascular stiffness, pulse wave velocity, 24-hour blood pressure monitoring, PTIN

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 03.06.2019 г.

Accepted for publication on 15.08.2019 г.

**For citation:** Praskurnichiy E.A., Minyukhina I.E. PERFORMANCE OF THE VASCULAR STIFFNESS INDICATORS AND THE PROCESS OF LEFT VENTRICLE REMODELING IN HYPERTENSIVE PATIENTS UNDER RENAL REPLACEMENT THERAPY. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(5): 391-398. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-391-398

Aix — индекс аугментации, PTIN — Pulse Time Index of Norm (индекс времени нормальной скорости пульсовой волны в аорте) RWTT — Reflected Wave Transit Time (время распространения отраженной волны), АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, (д) — среднедневные значения, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗПТ — заместительная почечная терапия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер левого желудочка, КСР — конечный систолический размер левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, (н) — средненочные значения, ОТС — относительная толщина стенок левого желудочка, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПГ — программный гемодиализ, (с) — среднесуточные значения, САД — систолическое артериальное давление, САД<sub>до</sub> — центральное артериальное давление, СЖ — сосудистая жесткость, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СПВ<sub>ао</sub> — скорость пульсовой волны в аорте, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЗСАЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТП — трансплантация почки, ФВ — фракция выброса, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография

## Введение

Проблема ранней и неинвазивной диагностики поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ) остается крайне актуальной. Определение скорости пульсовой волны в аорте (СПВ<sub>ао</sub>) рассматривается в качестве одного из методов, который может использоваться с данной целью [1-3]. При этом помимо традиционной одномоментной регистрации каротидно-фemorальной СПВ<sub>ао</sub> открылась возможность проводить 24-часовую оценку сосудистой жесткости (СЖ) осциллометрическим методом [4-6]. Важно, что изучение колебаний и среднесуточных значений СПВ<sub>ао</sub> позволяет получить более полную характеристику состояния сосудистой стенки, чем однократные измерения. В настоящее время известны результаты исследования суточных показателей СЖ методом одноманжеточной осциллометрии у здоровых добровольцев и пациентов с эссенциальной АГ [7-9]. У пациентов, получающих процедуры программного гемодиализа (ПГ) и у больных после трансплантации почки (ТП) особенности изменения суточной СЖ остаются малоизученными. Вместе с тем, среди данного контингента больных именно сердечно-сосудистые осложнения (ССО) в настоящее время занимают лидирующие позиции среди причин смертности [10, 11], в связи с чем своевременная идентификация признаков поражения сосудистой стенки является весьма важным в контексте инициации мер по предотвращению прогрессирования ССО и увеличению продолжительности жизни.

## Цель исследования

Провести сравнительную характеристику показателей сосудистой жесткости и процесса ремоделирования левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией, получающих заместительную почечную терапию, и лиц с эссенциальной гипертензией.

## Материал и методы

В исследование было включено 158 человек. Основные две группы составили пациенты с вторичной почечно-паренхиматозной АГ и терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН)

(СКФ <15 мл/мин): 32 пациента (18 мужчин и 14 женщин) на ПГ в возрасте 34,4 [25,5;48] лет (средний стаж ПГ 24 [9;52] месяца) и 37 реципиентов почечного трансплантата (18 мужчин и 19 женщин) в возрасте 39 [32;46] лет (среднее время после операции 19 [10;36] месяцев, средняя продолжительность предшествующего диализного периода 24 [8;48] месяца). Группы сравнения составили: 69 пациентов с эссенциальной АГ, подобранные методом пар к пациентам с нефрогенной АГ (учитывался пол, возраст, степень и длительность АГ, офисные значения АД и наличие антигипертензивной терапии), и 20 человек здоровых добровольцев (16 мужчин и 4 женщины) — контрольная группа. Группы обследованных были сопоставимы по возрасту, принимая во внимание доказанный еще в 1964 г. Н.Н. Савицким факт, что только возраст убедительно влияет на показатели СЖ и у здоровых и у больных лиц [12]. Критериями исключения для всех групп пациентов стали: индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup> (в связи со снижением качества записи осциллометрической кривой при увеличении толщины мягких тканей над плечевой артерией), нестабильное клиническое состояние, сахарный диабет, нарушения ритма сердца (фибриляция и трепетание предсердий, частая суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия), подтвержденная ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК, выраженная дислипидемия, острые воспалительные заболевания, обострение хронических заболеваний, онкологические заболевания, заболевания щитовидной железы, системные заболевания соединительной ткани, профессиональное занятие спортом в анамнезе и беременность. Дополнительными критериями исключения для пациентов с ХПН выступали перенесенная ТП в анамнезе, хроническое отторжение трансплантата, некорректированные нарушения фосфорно-кальциевого метаболизма. Антигипертензивную терапию, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β-адреноблокаторы, антагонисты кальция и препараты центрального действия (моксонидин), получали 21 человек на ПГ, 34 реципиента почечного трансплантата и 55 человек с эссенциальной АГ. После ТП все обследуемые получали также иммуносупрессивную терапию. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью портативного автоматического монитора

«BPLab» с оценкой параметров жесткости сосудов и аортального давления (САД<sub>ао</sub>) по технологии Vasotens (ООО «Петр Телегин», Н. Новгород). Пациентам на ПГ измерения проводились в междиализный период. АД регистрировалось в автоматическом режиме осциллометрическим методом на плечевой артерии в течение 22-24 часов, на фоне обычной двигательной активности пациентов с интервалом между измерениями 20 минут днем и 40 минут ночью. В течение всего периода мониторинга обследуемые заполняли дневник, в котором отражали продолжительность и качество ночного сна, уровни физической и эмоциональной активности, употребление пищи, принятие лекарств, курение и изменения самочувствия. Исследование считалось информативным, если число успешных измерений АД составило не менее 70% из всех запланированных измерений в течение суток, или не менее 21 измерения днем и не менее 7 измерений во время сна [13]. Показатели САД<sub>ао</sub> и СЖ были получены с помощью постобработки осциллометрической кривой с плечевой артерии с помощью математических алгоритмов, заложенных в программу Vasotens (BPLab, Н.Новгород). Определялись средние суточные (с), дневные (д) и ночные (н) значения систолического и диастолического АД (САД(с), САД(д), САД(н), ДАД(с), ДАД(д), ДАД(н)), пульсового АД (ПАД(с), ПАД(д), ПАД(н)), центрального артериального давления (САД<sub>ао</sub>(с), САД<sub>ао</sub>(д), САД<sub>ао</sub>(н)), скорости пульсовой волны в аорте (СПВ<sub>ао</sub>(с), СПВ<sub>ао</sub>(д), СПВ<sub>ао</sub>(н)), времени распространения отраженной волны (Reflected Wave Transit Time) (RWTT(с), RWTT(д), RWTT(н)), индекса аугментации (Aix) и индекса времени нормальной скорости пульсовой волны в аорте (Pulse Time Index of Norm) в течение всех суток, днем и ночью (PTIN(с), PTIN(д), PTIN(н)), а также степень снижения систолического и диастолического АД. Контроль качества каждого измерения АД в течение суток проводился на основе визуальной оценки осциллометрических кривых на экране клинического отчета. Для расчета амбулаторной СПВ<sub>ао</sub> и связанных с ней индексов всем пациентам измерялось расстояние между яремной ямкой и верхним краем лобкового симфиза — анатомическая дистанция «Jugulum — Symphysis» (проекция длины аорты). Оценка САД<sub>ао</sub> производилась путем построения кривой усредненной формы пульсации в восходящей аорте на основании кривой изменения давления в плечевой артерии с помощью прямого и обратного преобразования Фурье и передаточной функции, разработанной O'Rourke и соавторами на основании сопоставления прямого инвазивного измерения АД в аорте и плечевой артерии, а также с помощью заложенных в программе Vasotens математических алгоритмов [14]. В настоящее время не вызывает сомнения, что величина центрального АД лучше коррелирует с выраженностью гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и сердечно-сосудистыми исходами [7, 15, 16]. В связи с чем ее определение

является предпочтительным при ведении гипертонивных пациентов.

Индекс PTIN рассчитывался по формуле:

$$PTIN, \% = (\sum T_k) / T_m * 100,$$

где  $\sum T_k$  — сумма всех временных периодов, в течение которых СПВ<sub>ао</sub> не превышает порогового значения в 10 м/с,  $T_m$  — общее время мониторинга. В норме значение индекса PTIN приближается к 100%. За время исследования регистрируются значения СПВ<sub>ао</sub> как выше, так и ниже пороговой нормативной величины в 10 м/с. Суточный индекс PTIN отражает процент времени, когда кривая изменения СПВ<sub>ао</sub> находится ниже линии, проведенной через отметку в 10 м/с. Очевидно, что существуют различия в клиническом состоянии больных с превышением СПВ<sub>ао</sub> над пороговым значением 0 или 50 или 100 процентов времени исследования. Соответственно, использовать «индекс времени» для СПВ<sub>ао</sub> вполне уместно. Стоит отметить, что в процессе изучения показателей суточной СЖ разработчиками предлагались различные экспериментальные индексы с целью повышения диагностической точности суточного мониторинга СЖ. Однако на настоящий момент только индекс PTIN подтверждает свою информативность.

Пациентам всех обследуемых групп в течение нескольких дней после выполнения СМАД была выполнена также эхокардиография (ЭхоКГ) на аппаратах DC-7, Mindray (Китай) (пациентам, получающим заместительную почечную терапию (ЗПТ)) и «Vivid 7 Dimension», GE (США) (пациентам с эссенциальной АГ и здоровым добровольцам) в М- и В-модальном режиме. Измерения проводились в стандартных ЭхоКГ позициях с определением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), толщины стенок ЛЖ в диастолу (толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в мм), конечно-диастолического (КДР) и конечно-систолического (КСР) размеров ЛЖ, расчетом относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС) и массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле Devereux R.V. и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), как отношения ММЛЖ к площади поверхности тела. В качестве пороговых значений для гипертрофии ЛЖ был принят ИММЛЖ  $\geq 116$  г/м<sup>2</sup> для мужчин и  $\geq 96$  г/м<sup>2</sup> для женщин [17].

Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России». Все участники исследования дали письменное информированное согласие.

Статистический анализ производился с помощью пакета программ «STATISTICA 10.0» (StatSoft, Inc., США). Для автоматического расчета 24-часовых показателей СМАД, аортального давления и параметров СЖ использовалась версия 05.00.04 программы

BPStat (BPLab, Россия). При расчетах были использованы непараметрические статистические методы. Для описательной статистики — вычисление медианы и отклонений, рассчитанных по 25-му и 75-му перцентиллям ( $Me \pm SD$ ). При сравнении двух независимых групп — U тест Манна-Уитни. При сравнении трех независимых групп — тест Крускала-Уоллеса. При вычислении корреляции двух признаков — корреляционный анализ по Спирмену. За величину уровня статистической значимости было принято  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

По результатам СМАД во всех группах гипертензивных пациентов, как с почечной, так и с эссенциальной АГ были выявлены повышенные значения среднесуточного САД, ДАД и аортального давления

(верхняя граница нормы для САД(д) 135 мм рт.ст., ДАД(д) — 85 мм рт.ст., САД<sub>ао</sub> — 120 мм рт.ст.). Офисные значения САД и ДАД и средненочного САД и ДАД превышали нормативы только у пациентов, получающих ЗПТ (верхняя граница нормы для офисного САД — 139 мм рт.ст., офисного ДАД — 89 мм рт.ст., САД(н) — 120 мм рт.ст., ДАД(н) — 70 мм рт.ст.). Средние по группе значения ПАД ни в одной из групп гипертензивных пациентов не превышали порогового в 53 мм рт.ст. Степень ночного снижения САД и ДАД была снижена только в группах пациентов с почечной патологией. Результаты представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, группы пациентов на ПГ и после ТП по значениям центрального и периферического АД достоверно не различались. При сравнении групп пациентов на ЗПТ с группой эссенциальной АГ офисные значения САД и ДАД значимо не отличались, однако у первых в ночные часы были вы-

**Таблица 1.** Результаты суточного мониторирования периферического и центрального АД у пациентов на ПГ, после ТП, с эссенциальной АГ и здоровых добровольцев ( $Me[25p;75p]$ )

**Table 1.** The results of 24-hour monitoring of blood pressure in patients with arterial hypertension of various origin and in healthy volunteers ( $Me[25p;75p]$ )

Параметры / Parameters	Пациенты с почечной АГ, получающие ПГ / Patients with renal hypertension receiving PH (n=32)	Пациенты после ТП / Patients after KT (n=37)	Пациенты с эссенциальной АГ (группа контроля) / Patients with essential hypertension (control group) (n=69)	Здоровые лица / Healthy persons (n=20)
Возраст, лет / Age, years	34,5[25,5;48]	39[32;46]	39[29;48]	32[27;40,5]
ЧСС, уд/мин / HR, bpm	74[64;83]	69[64;80]	65[59;78]	69[63;80]
САД офисное, мм рт.ст. / Office SBP, mm Hg	144[127;160] <sup>1</sup>	143[130;148] <sup>1</sup>	138[127;144] <sup>1</sup>	122[115;127]
ДАД офисное, мм рт.ст. / Office DBP, mm Hg	92[81;100] <sup>1</sup>	91[82;98] <sup>1</sup>	88[80;94] <sup>1</sup>	79[73;82]
САД(с), мм рт.ст. / SBP (s), mm Hg	139[123;155] <sup>1</sup>	138[125;143] <sup>1</sup>	133[122;139] <sup>1</sup>	117,5[108;122]
САД(д), мм рт.ст. / SBP (d), mm Hg	140,5[126,5;156] <sup>1</sup>	137,5[127;143] <sup>1</sup>	137[126;144] <sup>1</sup>	119[109,5;123,5]
САД(н), мм рт.ст. / SBP (n), mm Hg	122[111;144] <sup>1</sup>	129,5[121;143] <sup>1,2</sup>	117[110;123] <sup>1</sup>	107[98;110,5]
ДАД(с), мм рт.ст. / DBP (s), mm Hg	87[76;95,5] <sup>1</sup>	86[78;92] <sup>1</sup>	83[76;88] <sup>1</sup>	74,0[68;76]
ДАД(д), мм рт.ст. / DBP (d), mm Hg	90[78;97] <sup>1</sup>	86[80;94] <sup>1</sup>	87[79;93] <sup>1</sup>	74,5[69;77,5]
ДАД(н), мм рт.ст. / DBP (n), mm Hg	76,5[69;86] <sup>1,2</sup>	79,5[77;87] <sup>1,2</sup>	71[65;76] <sup>1</sup>	62,0[57,5;68,5]
ПАД(с), мм рт.ст. / PBP (s), mm Hg	48[41;57,5] <sup>1</sup>	51[42;56] <sup>1</sup>	48[44;54] <sup>1</sup>	44,0[40,5;48]
ПАД(д), мм рт.ст. / PBP (d), mm Hg	49,5[41;59,5] <sup>1</sup>	51[43;57] <sup>1</sup>	48[45;55] <sup>1</sup>	44,0[40,5;48]
ПАД(н), мм рт.ст. / PBP (n), mm Hg	45,5[42;55] <sup>1</sup>	48,5[43;57] <sup>1,2</sup>	45[41;49] <sup>1</sup>	40,5[39,5;45,5]
Степень ночного снижения САД / Nocturnal SBP decrease, %	9[3;16] <sup>1,2</sup>	8[2;14] <sup>1,2</sup>	12[9;19] <sup>1</sup>	17[12;20]
Степень ночного снижения ДАД / Nocturnal DBP decrease, %	6[1;11] <sup>1,2</sup>	8[1;12] <sup>1,2</sup>	13[11;17] <sup>1</sup>	18[13;19]
Среднесуточное САД <sub>ао</sub> , мм рт.ст. / Mean 24-hour SBP <sub>ао</sub> , mm Hg	127,5[113;143,5] <sup>1</sup>	127[119;132] <sup>1</sup>	122[113;128] <sup>1</sup>	105,5[99;110]
Среднедневное САД <sub>ао</sub> , мм рт.ст. / Mean daily SBP <sub>ао</sub> , mm Hg	129,5[116;145,5] <sup>1</sup>	126[120;132] <sup>1</sup>	126[117;133] <sup>1</sup>	106,5[101;111,5]
Средненочное САД <sub>ао</sub> , мм рт.ст. / Mean night SBP <sub>ао</sub> , mm Hg	115,5[100;135,5] <sup>1,2</sup>	119,5[114;134] <sup>1,2</sup>	109[102;114] <sup>1</sup>	95[88;100]

**Примечание:** <sup>1</sup> — статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с группой здоровых, <sup>2</sup> — статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с группой эссенциальной АГ  
**Note:** <sup>1</sup> — significant differences ( $p < 0.05$ ) with a group of healthy persons, <sup>2</sup> — significant differences ( $p < 0.05$ ) with the group of essential hypertension

явлены достоверно более высокие значения ДАД(н) и САД<sub>ао</sub>(н), а у пациентов после ТП также САД(н) и ПАД(н). Таким образом, в группах различались показатели не только периферического, но и центрального АД, что значимо для формирования поражения органов-мишеней. Также у пациентов на ПГ и после ТП было отмечено достоверно меньшее ночное снижение САД и ДАД (т.е. изменение суточного профиля АД по типу нондиппер). Во всех группах с АГ все показатели СМАД достоверно отличались от группы здоровых.

При рассмотрении суточных показателей СЖ повышение значений СПВ<sub>ао</sub> более 10 м/с было выявлено только в группах пациентов с ХПН. Другие показатели сосудистой жесткости (индекс аугментации (Aix) и RWTТ) также отражали тенденцию к повышению СЖ у пациентов, получающих ЗПТ, хотя и не выходили за пределы нормативных значений ни в одной из обследованных групп. Результаты представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, практически все показатели СЖ в группах пациентов на ЗПТ в дневные и ночные часы, за исключением индекса аугментации, значимо различались с группой пациентов с эссенциальной АГ, что указывает на более выраженные изменения сосудистой стенки у пациентов с почечной патологией. Во всех группах с АГ все показатели суточной СЖ достоверно отличались от группы здоровых. Значения СПВ<sub>ао</sub> в группе здоровых были существенно ниже верхней границы нормы (10 м/с) (среднесуточная СПВ<sub>ао</sub> составила 6,6[6,3;6,9] м/с), у пациентов с эссенциальной АГ СПВ<sub>ао</sub> была на верхней границе нормальных значений (среднесуточная СПВ<sub>ао</sub>=9,9[9,2;10,4] м/с), а у больных АГ, получающих заместительную почечную терапию,

превышали 10 м/с на несколько десятых (среднесуточные значения СПВ<sub>ао</sub> у пациентов на ПГ составили 10,7[9,5;11,2] м/с, у пациентов после ТП — 10,3[9,7;11] м/с). РТИН в исследуемых группах различался более наглядно: у здоровых добровольцев он был в диапазоне 80-90%, у пациентов с эссенциальной АГ — 50-60%, а у пациентов на ПГ и после ТП — 20-40%. Индекс аугментации был в пределах нормальных значений, но при этом имелись различия по данному показателю в группах пациентов с АГ и здоровых добровольцев.

Во всех группах пациентов с АГ средняя ТМЖП и ЗСЛЖ были близки к верхней границе нормы. В группах пациентов с АГ также выявлялось увеличение относительной толщины стенок ЛЖ. В обеих группах пациентов, получающих ЗПТ, было отмечено увеличение ИММЛЖ по сравнению с нормативными параметрами ( $\leq 116$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $\leq 96$  г/м<sup>2</sup> у женщин). Систолическая функция ЛЖ и размеры полостей ЛЖ регистрировались в пределах нормальных значений во всех обследованных группах. Результаты представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, во всех группах пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами были достоверно выше значения толщины стенок ЛЖ, ОТС, ИММЛЖ и КДР. При сравнении пациентов с АГ, получающих заместительную почечную терапию, с больными эссенциальной АГ были выявлены достоверно более высокие значения ИММЛЖ. Кроме того, у пациентов на ПГ по сравнению с эссенциальной АГ регистрировался достоверно больший КДР, а у пациентов после ТП — большая ТЗСЛЖ. Между группами пациентов на ПГ и после операции ТП достоверные отличия были выявлены в значениях ИММЛЖ, ТМЖП и КСР ЛЖ.

**Таблица 2.** Результаты суточного мониторинга периферического и центрального АД у пациентов на ПГ, после ТП, с эссенциальной АГ и здоровых добровольцев (Ме[25p;75p])

**Table 2.** The results of 24-hour VS monitoring in patients with hypertension of various origin and in healthy volunteers (Me[25p;75p])

Параметры / Parameters	Пациенты с почечной АГ, получающие ПГ / Patients with renal hypertension receiving PH (n=32)	Пациенты после ТП / Patients after KT (n=37)	Пациенты с эссенциальной АГ (группа контроля) / Patients with essential hypertension (control group) (n=69)	Здоровые лица / Healthy persons (n=20)
Aix, %	-28[-42; 5] <sup>1</sup>	-29[-47;6] <sup>1</sup>	-39 <sup>1</sup> [-52; -27,5]	-52[-63; -44,5]
RWTТ(с), мс	133[127,5;140,5] <sup>1,2</sup>	135[129;143] <sup>1,2</sup>	143[133;154] <sup>1</sup>	156,0[148;159,5]
RWTТ(Δ), мс	132,5[124;139] <sup>1,2</sup>	134,5[127;142] <sup>1</sup>	141[131;153] <sup>1</sup>	154,0[146;159]
RWTТ(н), мс	139[130,5;151] <sup>1,2</sup>	140[131;153] <sup>1,2</sup>	149[138;162]	163,0[160;169]
СПВ <sub>ао</sub> (с), м/с / PWV <sub>ао</sub> (s), m / s	10,7[9,5;11,2] <sup>1,2</sup>	10,3[9,7;11] <sup>1,2</sup>	9,9[9,2;10,4] <sup>1</sup>	6,6[6,3;6,9]
СПВ <sub>ао</sub> (Δ), м/с / PWV <sub>ао</sub> (d), m / s	10,8[9,9;11,4] <sup>1,2</sup>	10,4[10;11,3] <sup>1,2</sup>	10[9,3;10,7] <sup>1</sup>	6,6[6,4;7]
СПВ <sub>ао</sub> (н), м/с / PWV <sub>ао</sub> (n), m / s	10,2[8,6;11] <sup>1,2</sup>	10,2[8,9;11] <sup>1,2</sup>	9,2[8,6;10] <sup>1</sup>	6,1[5,9;6,8]
PTIN(с), %	27[9;69,5] <sup>1,2</sup>	22[1;50] <sup>1,2</sup>	61[45;85] <sup>1</sup>	89[47;99]
PTIN(Δ), %	17,5[1,5;58,5] <sup>1,2</sup>	19[0;37] <sup>1,2</sup>	50[10;71] <sup>1</sup>	80[46;90]
PTIN(н), %	36,5[16;99,5] <sup>1,2</sup>	17[0;75] <sup>1,2</sup>	48[15;75] <sup>1</sup>	78[57;100]

**Примечание:** <sup>1</sup> — статистически значимые различия (p < 0,05) с группой здоровых, <sup>2</sup> — статистически значимые различия (p < 0,05) с группой эссенциальной АГ  
**Note:** <sup>1</sup> — significant differences (p < 0.05) with a group of healthy persons, <sup>2</sup> — significant differences (p < 0.05) with the group of essential hypertension

**Таблица 3.** Показатели эхокардиографического исследования пациентов, получающих различную заместительную почечную терапию, больных эссенциальной АГ и здоровых добровольцев (Me[25p;75p])

**Table 3.** The results of echocardiography in patients with hypertension of various origin and in healthy volunteers (Me [25p; 75p])

Параметры / Parameters	Пациенты с почечной АГ, получающие ПГ / Patients with renal hypertension receiving PH (n=32)	Пациенты после ТП / Patients after КТ (n=37)	Пациенты с эссенциальной АГ (группа контроля) / Patients with essential hypertension (control group) (n=69)	Здоровые лица / Healthy persons (n=20)
Возраст, лет / Age, years	34,5[25,5;48]	39[32;46]	39[29;48]	32[27;40,5]
ТМЖП, мм / IVST, mm	12,5[10;13,5] <sup>1,2,3</sup>	11,7[9;12,5] <sup>1</sup>	11[10,4;13] <sup>1</sup>	8[7,8;9,4]
ТЗСЛЖ, мм / LVPWT, mm	11[10;12,3] <sup>1</sup>	12[11;12,8] <sup>1,2</sup>	10,5[9,2;11] <sup>1</sup>	8[7,2;8,4]
ОТС / LVRT	0,45[0,38;0,46] <sup>1</sup>	0,46[0,44;0,56] <sup>1</sup>	0,47[0,43;0,52] <sup>1</sup>	0,35[0,32;0,38]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> / LVMI, g / m <sup>2</sup>	129[102;137] <sup>1,2,3</sup>	119[104;131] <sup>1,2</sup>	95[83;105] <sup>1</sup>	65[59;73]
КДР, мм / EDD, mm	51,8[49;56,4] <sup>1,2</sup>	50[43;53] <sup>1</sup>	47,4[43,5;51,2] <sup>1</sup>	45,4[43,7;48]
КСР, мм / ESD, mm	33[28;40,6] <sup>1,3</sup>	30,3[25,2;32,2]	30,7[29,6;32,5] <sup>1</sup>	29,4[28,1;30,5]
ФВ / EF, %	59[58;74]	61[52;76]	64,5[62;66]	67[64;70]

**Примечание:** <sup>1</sup> — статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с группой здоровых, <sup>2</sup> — статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с группой эссенциальной АГ, <sup>3</sup> — статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с группой пациентов после ТП

**Note:** <sup>1</sup> — significant differences ( $p < 0,05$ ) with a group of healthy persons, <sup>2</sup> — significant differences ( $p < 0,05$ ) with the group of essential hypertensions, <sup>3</sup> — significant differences ( $p < 0,05$ ) with the group of patients after КТ

**Таблица 4.** Корреляция толщины стенок миокарда левого желудочка и ИММЛЖ с показателями суточного мониторинга сосудистой жесткости (среднесуточной СПВ<sub>ао</sub> и PTIN)

**Table 4.** Correlation between LV wall thickness, LVMI, and 24-hour VS monitoring parameters (mean 24-hour PWV<sub>ао</sub> and PTIN)

Анализируемые показатели / Analyzed parameters	Пациенты, получающие ПГ / Patients on PH (n=32)		Пациенты после ТП / Patients after КТ (n=37)	
	SpearmanR	$\rho$	SpearmanR	$\rho$
Возраст & PTIN / Age & PTIN	-0,72*	0,02	-0,64*	0,01
Возраст & СПВ <sub>ао</sub> / Age & PWV <sub>ао</sub>	0,53	0,05	0,58*	0,02
ТМЖП & PTIN / IVST & PTIN	-0,23	0,52	-0,57*	0,03
ТМЖП & СПВ <sub>ао</sub> / IVST & PWV <sub>ао</sub>	0,60*	0,04	0,41	0,13
ЗСЛЖ & PTIN / LVPWT & PTIN	-0,19	0,59	-0,58*	0,03
ЗСЛЖ & СПВ <sub>ао</sub> / LVPWT & PWV <sub>ао</sub>	0,58*	0,05	0,43	0,11
ИММЛЖ & PTIN / LVMI & PTIN	-0,67	0,22	-0,66*	0,01
ИММЛЖ & СПВ <sub>ао</sub> / LVMI & PWV <sub>ао</sub>	0,60	0,28	0,61*	0,02

**Примечание:** \* — значимая корреляция ( $p < 0,05$ )

**Note:** \* — significant correlation ( $p < 0,05$ )

Таким образом, по результатам ЭхоКГ в обследуемых группах было выявлено увеличение ИММЛЖ в ряду: здоровые добровольцы <больные эссенциальной АГ <реципиенты почечного трансплантата <пациенты на программном гемодиализе. У пациентов на ЗПТ выявлялась концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, а у больных эссенциальной АГ — концентрическое ремоделирование. При анализе линейных параметров во всех группах пациентов с АГ регистрировалась тенденция к сферификации ЛЖ по сравнению с группой нормы, причем в группе эссенциальной АГ она была более выраженной по сравнению с группой почечной АГ.

В группах пациентов, получающих ЗПТ, был выполнен анализ корреляции толщины стенок ЛЖ, ИММЛЖ и показателей суточного мониторинга СЖ (среднесуточной СПВ<sub>ао</sub> и индекса PTIN). Результаты представлены в таблице 4.

Как следует из таблицы 4, в группе пациентов, получающих ПГ, значимая корреляция была обнаружена только для среднесуточной СПВ<sub>ао</sub> и толщины стенок ЛЖ. У реципиентов почечного трансплантата были выявлены значимые коэффициенты корреляции для индекса PTIN и ТМЖП, ТЗСЛЖ и ИММЛЖ ( $r = -0,66$ ;  $\rho = 0,01$ ). Корреляция была обнаружена для ИММЛЖ и СПВ<sub>ао</sub> ( $r = 0,61$ ;  $\rho = 0,02$ ), хотя несколько ниже, чем аналогичная корреляция с индексом PTIN. Это означает, что при уменьшении PTIN нарастает ТМЖП и ЗСЛЖ и увеличивается ИММЛЖ.

Таким образом, уменьшение индекса PTIN, отражающего более частое или более продолжительное в течение суток повышение СПВ<sub>ао</sub>, соотносится с нарастанием гипертонического ремоделирования ЛЖ у пациентов после ТП, тогда как у пациентов на ПГ отмечается связь толщины стенок ЛЖ со среднесуточной СПВ<sub>ао</sub>.

## Заключение

У лиц с АГ, получающих заместительную почечную терапию, регистрируются более высокие значения среднесуточной скорости пульсовой волны в аорте, центрального давления и более длительный период повышения скорости пульсовой волны в аорте в течение суток, чем у пациентов с эссенциальной АГ при сопоставимых значениях офисного АД. При этом наиболее демонстративно указанные различия характеризует индекс РТИН, имеющий существенно более низкие значения у лиц с ХПН, чем у пациентов с эссенциальной гипертензией.

Пациенты с АГ, получающие заместительную почечную терапию, в сравнении с больными эссенциальной АГ имеют более высокие показатели жесткости сосудистой стенки, значения систолического и диастолического АД, регистрируемого в ночное время, а также частоту констатации суточного профиля по типу «нон-дишпер» и «найт-пикер».

У пациентов с АГ, ассоциированной с ХБП, регистрируются более высокие значения ИММЛЖ и менее выраженная сферификация левого желудочка, чем у лиц с гипертонической болезнью той же степени. При этом у пациентов, подвергшихся трансплантации почки, ИММЛЖ достоверно ниже, чем у больных, получающих лечение посредством программного гемодиализа, что может указывать на положительный эффект нефротрансплантации в отношении регресса процесса сердечного ремоделирования, обусловленного артериальной гипертензией.

## Список литературы/References:

- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(6): 7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122  
Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018; 23(6): 7-122. [In Russian]
- Williams B., Mancia G., Wilko Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2018; 39: 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339  
Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie S.P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens. 2012; 30(3): 445–448. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
- László A., Reusz G., Nemcsik J. Ambulatory arterial stiffness in chronic kidney disease: a methodological review. Hypertens Res. 2016; 39(4): 192–8. doi:10.1155/2012/178078
- Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. М.: Атмосфера. 2008; 72 с. ISBN 978-5-902123-31-6  
Rogoza A.N., Balakhonova T.V., Chkhladze N.M. et al. Modern methods of the blood vessels state assessing in patients with hypertension. M.: Atmosfera. 2008; 72 p. [In Russian]
- Posokhov I.N., Kulikova N.N., Starchenkova I.V. et al. The «Pulse Time Index of Norm» highly correlates with the left ventricular mass index in patients with arterial hypertension. Vascular Health and Risk Management. 2014; 10: 139–44. doi:10.2147/VHRM.S58351
- Omboni S., Posokhov I.N., Parati G. et al. 24-hour central blood pressure is better associated with target organ damage of hypertension than brachial blood pressure: the Vasotens Registry. Journal of Hypertension. 2017; 35: e82–e83. doi: 10.1097/01.hjh.0000523189.57049.80
- Merezhanova A., Mazalov K., Tarlovskaya E. et al. Evaluation of circadian oscillation of arterial wall stiffness. Journal of Hypertension. 2016; 34: e131. doi:10.1097/01.hjh.0000491687.02726.a1
- Rogoza A.N., Kuznetsov A.A. Central aortic blood pressure and augmentation index: comparison between Vasotens and SphygmoCor technology. Research Reports in Clinical Cardiology. 2012; 3: 27–33. doi:10.2147/RRCC.S30994
- Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества. Часть вторая. Нефрология и диализ. 2016; 18(2): 98–164.  
Bikbov B.T., Tomilina N.A. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998–2013 years. Report of the Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. Part II. Nephrology and dialysis. 2016; 18(2): 98–164. [In Russian]
- United States Renal Data System. 2018 Atlas of CKD & ESRD. [Electronic resource]. URL: <https://www.usrds.org/2018/view/Default.aspx>. (date of the application: 05.06.2019).
- Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. М.: Медицина. 1974; 312 с.
- Sawicki N.N. Biophysical basis of blood circulation and clinical methods for the study of hemodynamics. M.: Medicine. 1974; 312 p. [In Russian]
- Parati G., Stergiou G., O'Brien E. et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability: European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014; 32: 1359–1366. doi:10.1097/HJH.0000000000000221
- Nichols W.W., O'Rourke M.F., Vlachopoulos C. McDonald's. Blood Flow in Arteries, Sixth Edition: Theoretical, Experimental and Clinical Principles, 6th Edition. London: Hodder Arnold. 2011; 768 p.
- Litwin M., Obrycki Ł., Niemirska A. et al. Central systolic blood pressure and central pulse pressure predict left ventricular hypertrophy in hypertensive children. Pediatr Nephrol. 2019; 34(4): 703–712. doi:10.1007/s00467-018-4136-7.
- Palatini P., Rosei E.A., Avolio A. et al. Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018; 36(6): 1222–1236. doi:10.1097/HJH.0000000000001726
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005; 18: 1440–63. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005

**Е.В. Ефремова\*<sup>1</sup>, А.В. Васильчев<sup>2</sup>, А.М. Шутов<sup>1</sup>,  
А.С. Подусов<sup>1</sup>, И.Ю. Трошина<sup>1</sup>, А.А. Тимофеев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> — кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета  
Института медицины, экологии и физической культуры  
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

<sup>2</sup> — ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска» Ульяновск, Россия

## СЛУЧАЙ СИНДРОМА ГИЙЕНА-БАРРЕ У БОЛЬНОГО ЛЕГОЧНЫМ ГИСТИОЦИТОЗОМ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА

**E.V. Efremova\*<sup>1</sup>, A.V. Vasil'chev<sup>2</sup>, A.M. Shutov<sup>1</sup>,  
A.S. Podusov<sup>1</sup>, I.Yu. Troshina<sup>1</sup>, A.A. Timofeev<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> — Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University», Ulyanovsk, Russia

<sup>2</sup> — State Budgetary Healthcare Institution «Ulyanovsk Central City Clinical Hospital», Ulyanovsk, Russia

## CASE OF GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME IN A PATIENT WITH PULMONARY LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

### Резюме

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса является редким заболеванием с широким клиническим спектром от изолированного поражения легких до тяжелого вовлечения в процесс других органов. Представленный клинический случай демонстрирует редкое сочетание гистиоцитоза легких из клеток Лангерганса и синдрома Гийена-Барре с обсуждением возможных общих механизмов развития, опосредованных экспрессией CD1A.

**Ключевые слова:** гистиоцитоз из клеток Лангерганса, синдром Гийена-Барре, клинический случай

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность руководителю лаборатории иммуногистохимической диагностики опухолей Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства Здравоохранения Республики Татарстан, профессору Петрову Семёну Венедиктовичу за иммуногистохимическую верификацию гистиоцитоза

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 15.07.2019 г.

Принята к публикации 20.09.2019 г.

**Для цитирования:** Ефремова Е.В., Васильчев А.В., Шутов А.М. и др. СЛУЧАЙ СИНДРОМА ГИЙЕНА-БАРРЕ У БОЛЬНОГО ЛЕГОЧНЫМ ГИСТИОЦИТОЗОМ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(5): 399-402. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-399-402

### Abstract

Langerhans cell histiocytosis is a rare disease characterized by various clinical patterns: from isolated lung lesions to severe involvement of other organs. This clinical case demonstrates a rare combination of pulmonary Langerhans cell histiocytosis and Guillain-Barré syndrome due to possible common mechanisms of the disease development mediated by the CD1A expression.

**Key words:** Langerhans' cell histiocytosis, Guillain-Barre syndrome, clinical case

\*Контакты: Елена Владимировна Ефремова, e-mail: lena\_1953@mail.ru

\*Contacts: Elena V. Efremova, e-mail: lena\_1953@mail.ru

### Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

### Acknowledgments

The team of authors thanks Prof. Semen Venediktovich Petrov, the head of the Immunochemistry Laboratory for Cancer Diagnosis of the Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, for the immunohistochemical verification of histiocytosis

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 15.07.2019

Accepted for publication on 20.09. 2019

**For citation:** Efremova E.V., Vasil'chev A.V., Shutov A.M. et al. CASE OF GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME IN A PATIENT WITH PULMONARY LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(5): 399-402. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-399-402

АГ — артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, СГБ — синдром Гийена-Барре, ПЦР — полимеразная цепная реакция

## Введение

Синдром Гийена-Барре (СГБ) (Guillain-Barré syndrome (GBS) код МКБ 10 — G 61.0) — аутоиммунная периферическая нейропатия, представляющая собой наиболее частую причину развития острого тетрапареза. В Российской Федерации заболеваемость соответствует общемировым данным и в среднем составляет 1,8 на 100 000 населения в год [1].

Большинство авторов сходятся во мнении, что речь идет о постинфекционной аутоиммунной периферической нейропатии. В результате молекулярной мимикрии липополисахаридных структур (ganglioside antigens) микроорганизмов и нервных клеток запускается гуморальный и клеточный иммунитет, последний, играет при СГБ ключевую роль [2]. На захвате и представлении Т клетками гликопротеинов специализируются CD1 молекулы. Между тем, экспрессия (CD1a+/CD207+) — ключевые гистопатологические находки, характерные для гистиоцитоза из клеток Лангерганса — заболевания, характеризующегося пролиферацией CD1a+dendritic cells с локальным или множественным поражением органов. Полиморфизм генов CD1 может влиять на предрасположенность к развитию синдрома Гийена-Барре, что достаточно широко обсуждается [3, 4]. Между тем, клинических случаев сочетания легочного гистиоцитоза и синдрома Гийена-Барре в базе данных PubMed по ключевым словам «Langerhans cell histiocytosis AND Guillain-Barré syndrome» мы не обнаружили.

## Описание случая

Больной Г., 56 лет, при профилактическом осмотре выявлена патология легких, для уточнения которой 03.04.15 проведена компьютерная томография органов грудной клетки с учетом результатов которой выставлен диагноз «Диссеминированный процесс в легких неуточненной этиологии». С 14.04. по 02.05.2015 года находился в Ульяновском Областном клиническом противотуберкулезном диспансе-

ре, где 17.04.2015 проведено видеоассистированное торакальное оперативное вмешательство — VATS биопсия правого легкого. При первичном исследовании биоптата легочной ткани были получены данные, указывающие на гистиоцитоз: «Ткань легкого с картиной гранулематозного воспаления с явлениями васкулита, бронхоиолита с очагами эозинофильной инфильтрации, с формированием очагов интерстициальной десквамативной пневмонии, с формированием очагов пневмофиброза с отложением угольного пигмента в них». Признаков опухолевого роста и специфического воспаления не обнаружено. Для верификации диагноза гистологический материал был направлен в Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан. Было получено следующее заключение: CD1A, S100-позитивная реакция в клеточных скоплениях. CD68-слабо позитивная реакция. Индекс пролиферативной активности клеток Лангерганса (ki67) -8%. Заключение: гистиоцитоз из клеток Лангерганса. На основании полученных данных был диагностирован гистиоцитоз из клеток Лангерганса с изолированным поражением легких. Больной длительное время имеет артериальную гипертензию (АГ), антигипертензивные препараты принимает нерегулярно. Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен. Наличие вредных привычек, в том числе курение, отрицает. Получены отрицательные результаты ПЦР (полимеразная цепная реакция) на ДНК вируса Эпштейна-Барр.

С 26.04.15 г. стал отмечать нарушения чувствительности в пальцах рук, появление слабости в ногах. В связи с нарастанием слабости и ухудшением чувствительности в конечностях 29.04.15 г. была выполнена компьютерная томография головного мозга, выявлена умеренная гидроцефалия. Состояние ухудшалось: появилось онемение губ, дизартрия. Второго мая 2015 г. больной был переведен в неврологическое отделение ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска». При осмотре в неврологическом отделении сознание сохранено, положение вынужденное лежа на спине. Температура тела 36,9 °С. Индекс массы тела —

28,7 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 19 в минуту. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений — 104 в минуту, артериальное давление — 140 и 100 мм рт.ст. на обеих руках. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, нижний край печени на 2-2,5 см ниже края реберной дуги. Периферических отеков нет.

Неврологический статус: Адекватен. Менингеальных симптомов нет. Сходящееся косоглазие ОУ. Диплопия, купируется при монокулярном зрении. Двусторонняя слабость мимической мускулатуры до 2,0 баллов. Положительный лагофтальм слева. Положительный симптом «ресниц» справа. Глоточные рефлексы снижены. Глотание затруднено. Дизартрия. Дисфония. Дисфагия. Снижение силы в верхних конечностях до 2,0 баллов, в стопах до 0,5 баллов, в бедрах — плегия, диффузная мышечная гипотония. Проводниковая гипестезия с уровня Th2-Th3 вниз, более выраженная в дистальных отделах по типу «перчаток» и «носок». Сухожильная арефлексия. Подошвенные рефлексы не вызываются. Патологических подошвенных рефлексов нет.

Общий анализ крови (04.05.15г.): гемоглобин — 170 г/л, эритроциты —  $5,4 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $19,0 \times 10^9/л$ , СОЭ 5 мм/ч. Биохимический анализ крови (02.05.15): креатинин — 72,4 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза — 86 МЕ/л, общий белок — 71 г/л, альбумин — 41,21 г/л, общий билирубин — 8,2 мкмоль/л, глюкоза — 8,51 ммоль/л, холестерин — 4,52 ммоль/л, калий — 3,79 ммоль/л. Протромбиновый индекс — 88%, активированное частичное тромбопластиновое время — 30 сек, международное нормализованное отношение — 1,1. Гликемический профиль (09.05.15г.): глюкоза — 6,7-9,7-9,2-6,3 ммоль/л. Цереброспинальная жидкость не исследовалась.

Электрокардиография (02.05.15г.): Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 104 в мин. PQ — 160 мс. QRS — 90 мс. QTc — 414 мс.

Эхокардиография (04.05.15г.): концентрическая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) (индекс массы миокарда ЛЖ 126 г/м<sup>2</sup>). Систолическая функция ЛЖ сохранена, фракция выброса 53%. Диастолическая дисфункция ЛЖ по типу нарушенной релаксации.

Рентгенография органов грудной клетки: (04.05.15г.): Цепь металлических скоб на уровне третьего межреберья правого легкого. Легочный рисунок усилен в нижне-базальных отделах справа. Синусы свободны. Средостение не смещено.

Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря (20.05.15г.): коралловидный конкремент левой почки, конкремент мочевого пузыря 18 мм.

На основании жалоб, анамнеза, данных осмотра, характерного неврологического статуса, данных лабораторного и инструментального исследования, исключающего очаговую патологию головного моз-

га, выставлен клинический диагноз «Острая демиелинизирующая полирадикулоневропатия (синдром Гийена-Барре). Бульбарный синдром. Периферический тетрапарез. Синдром глазодвигательных нарушений».

Артериальная гипертензия 2 стадии, достигнутая степень АГ 1, риск 4. Гипертрофия левого желудочка. Мочекаменная болезнь. Коралловидный камень левой почки. Камень мочевого пузыря. Гипергликемия.

В неврологическом отделении было проведено лечение, включающее плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулина, с учетом наличия гистиоцитоза системные глюкокортикостероиды (пульс-терапия метипредом 1000мг) и 40 мг метипреда внутрь, препарат тиоктовой кислоты (берлитион), антихолинэстеразные препараты (прозерин, ипидакрин), витамины группы В, антигипертензивные препараты (эналаприл, бисопролол).

Состояние больного стабилизировалось уже через 4 дня после перевода в неврологическое отделение: стала нарастать сила в руках, увеличился объём движений, восстановилось глотание, увеличилась сила в руках до 4,0 баллов, в бедрах — до 3,0 баллов, в стопах — до 4,0 баллов. 20.05.15 г. больной выписан с улучшением и учитывая наличие высокого реабилитационного потенциала, направлен в отделение реабилитации.

Рекомендован прием глюкокортикостероидов с постепенным снижением дозы до 8 мг метипреда в сутки, препаратов тиоктовой кислоты, витаминов группы В, антихолинэстеразных препаратов.

Через 3 года при телефонном контакте с больным установлено, что он чувствует себя удовлетворительно, сохраняется нарушение чувствительности пальцев нижних конечностей, жалоб со стороны дыхательной системы нет. Социально адаптирован, работает, ежедневно занимается физической активностью (бег). Наблюдается неврологом, ежегодно проходит санаторно-курортное лечение. Рекомендованные антигипертензивные препараты, к сожалению, принимает нерегулярно.

## Обсуждение

В последние годы активно дискутируются вопросы этиологии и патогенеза гистиоцитоза, помимо инфекционной, обсуждается онкологическая природа заболевания [5]. Благоприятное течение заболевания при 4-летнем наблюдении за пациентом, на наш взгляд, свидетельствует против онкологической этиологии. С другой стороны, очевидной инфекции во время нахождения больного в противотуберкулезном диспансере обнаружено не было.

Нам представляется, что у представленного больного активация CD4A, характерная для гистиоцитоза из клеток Лангерганса, независимо от этиологической причины, запустила иммунный механизм раз-

вития аутоиммунной периферической нейропатии (синдрома Гийена-Барре). Антитела к ганглиозидам (antiganglioside antibodies) играют ключевую роль в развитии гистиоцитоза, и они же обнаруживаются в сыворотке больных с аутоиммунной нейропатией — ганглиозидные комплексы играют важную роль в патогенезе синдрома Гийена-Барре [2].

Поражение центральной нервной системы при гистиоцитозе встречается крайне редко и представляет собой воспалительный процесс, напоминающей паранеопластический энцефалит [6]. Как правило, гистиоцитоз легких, бывает изолированным, и не сопровождается мультиорганным поражением [5], таких больных по прогнозу не относят к группе высокого риска [4, 7]. Однако представленный случай свидетельствует, что даже при моноорганным гистиоцитозе из клеток Лангерганса возможны тяжелые жизнеугрожающие осложнения, такие как синдром Гийена-Барре.

## Заключение

Данный клинический случай представляет интерес с позиций возможных общих механизмов развития как гистиоцитоза из клеток Лангерганса, так и синдрома Гийена-Барре. Кроме того, представленный случай свидетельствует, что пациенты с изолированным гистиоцитозом легких из клеток Лангерганса требуют особого внимания ввиду возможного

развития мультиорганным поражением и развития жизнеугрожающих осложнений, в том числе синдрома Гийена-Барре.

## Список литературы/References:

1. Всероссийское общество неврологов. Синдром Гийена-Барре у взрослых. Клинические рекомендации. 2016; 23 с. Russian Society of Neurology. Guillain-Barre syndrome in adults. Clinical guidelines. 2016; 23 p. [in Russian].
2. Kaida K, Ariga T., Yu R.K. Antiganglioside antibodies and their pathophysiological effects on Guillain-Barré syndrome and related disorders — A review. *Glycobiology*. 2009; 19(7): 676–692. doi: 10.1093/glycob/cwp027.
3. Liu H., Xing Y., Guo Y. et al. Polymorphisms in exon 2 of CD1 genes are associated with susceptibility to Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci*. 2016; 369: 39–42. doi: 10.1016/j.jns.2016.07.029.
4. Cencioni M.T., Notturmo F., Caporale C.M. T cell response in acute motor axonal neuropathy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009; 22(4): 1043–50. doi:10.1177/039463200902200420
5. Zinn D.J., Chakraborty R., Allen C.E. Langerhans Cell Histiocytosis: Emerging Insights and Clinical Implications. *Oncology (Williston Park)*. 2016; 30(2): 122–32, 139.
6. Grois N., Prayer D., Prosch H. et al. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain*. 2005; 128(4): 829–38. doi:10.1093/brain/awh403
7. Guo F., Zhang Y.B. Clinical features and prognosis of patients with Guillain-Barré and acute transverse myelitis overlap syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019; 181: 127–132. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.04.014.

## Этиология и патогенез синдрома Гийена-Барре (СГБ; код МКБ 10 — G 61.0)

Ведущая роль в патогенезе развития СГБ отводится аутоиммунным механизмам, при этом особенностью данного заболевания является самоограничивающееся, монофазное течение с крайне редкими рецидивами (до 3–5%). СГБ развивается, как правило, спустя 1–3 недели после перенесенного инфекционного заболевания (ОРВИ, грипп, гайморит, бронхит, пневмония, ангина, корь, паротит, диарея и др.). В качестве основных триггеров аутоиммунного процесса при СГБ рассматриваются вирус Эпштейн-Барр, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni* и цитомегаловирус. Предполагается, что антигенная схожесть оболочки инфекционного агента с отдельными структурными элементами периферических нервов (оболочка, аксон) обуславливает выработку специфических аутоантител и формирование циркулирующих иммунных комплексов, атакующих по типу «молекулярной мимикрии» периферические нервы. Реже СГБ возникает после вакцинации (против гриппа, гепатита, бешенства и др.), оперативных вмешательств (грыжесечение, аппендэктомия, искусственное прерывание беременности и др.), стрессовых ситуаций, переохлаждения или на фоне полного здоровья. Клинические проявления. Заболевание характеризуется быстрым (до 4 недель) нарастанием мышечной слабости с первоначальным вовлечением нижних конечностей и распространением «по восходящему типу» дистальных групп мышц к проксимальным. Пациенты предъявляют жалобы на нарастающую слабость в ногах, затруднения при ходьбе. По прогрессирования заболевания, в патологический процесс вовлекаются руки, часто — мимическая мускулатура. В ряде случаев симптоматика дебютирует с поражения черепных нервов, или проксимальных групп мышц, может преимущественно затрагивать верхние конечности. В каждом четвертом-пятом случае в патологический процесс вовлекается мускулатура туловища, сопровождаемая слабостью дыхательных мышц (межрёберных, диафрагмы), вследствие чего каждый третий больной с грубым тетрапарезом требует проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При СГБ нередко наблюдается бульбарный синдром, в первую очередь проявляющийся затруднениями при глотании, аспирацией жидкости. Мышечная слабость сопровождается чувствительными нарушениями — болевой гипостезией по полиневритическому типу и потерей глубокой чувствительности, а также сухожильной арефлексией. Достаточно частым симптомом СГБ является боль. Существуют формы заболевания, при которых наблюдается изолированно функций для СГБ не характерны и могут наблюдаться у прикованных к постели больных, в основном в виде задержки мочеиспускания. Часто присутствуют признаки вегетативной дисфункции в виде изменения артериального давления (гипертензия, гипотензия), тахикардии, нарушений сердечного ритма, гиперсаливации, гипергидроза, паралитического илеуса, являющегося крайней непроходимости.

*Синдром Гийена-Барре. Клинические рекомендации. Под общей редакцией Пирадова М.А., Супоной Н.А., Гришиной Д.А. М.: Горячая линия — Телеком, 2018, 32 с.*



