DOI: 10.18087/cardio.2485

Кароли Н. А., Бородкин А. В., Кошелева Н. А., Ребров А. П.
ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Факторы риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, факторы риска, неблагоприятные исходы

Ссылка для цитирования: Кароли Н. А., Бородкин А. В., Кошелева Н.А., Ребров А. П. Факторы риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018;58(S9):39–47

Резюме

Цель. Выявить ФР неблагоприятных исходов у больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ХСН. *Материалы и методы.* Обследовано 35 больных ХОБЛ (без анамнеза ИБС), 68 больных с ХОБЛ и ХСН, 28 пациентов с ХСН ишемического генеза, находившихся на лечении в ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова. Проводилось определение уровней NT-proBNP, галектина-3, С-реактивного белка, белков, связывающих жирные кислоты, параметров жесткости артериальной стенки; выполнялась ЭхоКГ, рассчитывались индекс коморбидности Чарльсона, индекс BODE, проводился САТ тест. Через год после включения в исследование больные либо их родственники были опрошены на предмет наличия у пациентов неблагоприятных исходов. *Результаты.* Сочетание ХОБЛ и ХСН сопровождается увеличением вероятности развития декомпенсации СН и риска летального исхода по сравнению с изолированным течением ХОБЛ. Основными причинами смерти пациентов с сочетанной патологией явились дыхательная недостаточность и сердечно-сосудистые осложнения. Декомпенсация ХСН в 3,6 раза чаще развивалась у пациентов с ХОБЛ и ХСН ишемического генеза, чем у больных без перенесенного ИМ. Группу риска по развитию острой декомпенсации СН в течение ближайшего года составляют пациенты с ХОБЛ и ХСН с длительностью АГ более 10 лет, имеющие III–IV ФК ХСН, признаки декомпенсации по малому кругу кровообращения, клинику стенокардии, значение индекса коморбидности Чарльсона более 4 баллов, перенесшие ИМ. Наибольшую связь с неблагоприятным исходом показали следующие ЭхоКГ параметры: выраженная дилатация ЛЖ, правого и левого предсердий, снижение ФВ ЛЖ менее 45%. Развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХОБЛ и ХСН взаимосвязано с повышением артериальной ригидности. Также увеличение общей смертности было ассоциировано с наличием СД, высоким ФК стенокардии, выраженностью СН, тяжестью ХОБЛ, интенсивностью курения, с развитием гипертрофии ПЖ и повышенной артериальной ригидностью. *Заключение.* Полученные *результаты* позволят сформировать группы высокого риска для дальнейшей оптимизации лечебно-диагностического процесса.

Karoli N. A., Borodkin A. V., Kosheleva N. A., Rebrov A. P.
V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachjya 112, Saratov 410012

Prognostic markers for the development of adverse outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure

Keywords: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, risk factors, adverse outcome

For citation: Karoli N.A., Borodkin A.V., Kosheleva N.A., Rebrov A.P. Prognostic markers for the development of adverse outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. Kardiologiia. 2018;58(S9):39–47

Summary

Aim. To identify markers of adverse outcomes in patients with a combination of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF). *Materials and methods.* 35 patients with COPD (without an anamnesis of coronary heart disease), 68 patients with COPD and CHF, 28 patients with CHF of ischemic genesis who were on treatment at the State Regional Clinical Hospital of Saratov were examined. The levels of the N-terminal fragment of the natriuretic peptide, galectin-3, the highly sensitive C-reactive protein, the proteins that bind fatty acids, the stiffness parameters of the arterial wall were determined; echocardiography was performed, calculated the index of comorbidity of Charlson. A year after entering the study, patients or their relatives were interviewed for their adverse outcomes. *Results.* The combination of COPD and CHF is accompanied by an increase in the likelihood of the development of heart failure decompensation compared with the isolated course of COPD. The main causes of death of patients with combined pathology were respiratory failure and cardiovascular complications. Decompensation of CHF was 3,6 times more likely in patients with COPD and CHF of ischemic origin than in patients without previous myocardial infarction.

The risk group the development of acute decompensation of heart failure within the next year is composed of patients with COPD and CHF having 3-4 functional classes of CHF, signs of decompensation in the small circulation, angina pectoris, past myocardial infarction. The most significant prognostic echocardiographic parameters were marked dilatation of the left auricles, reduction of the left ventricular ejection fraction less than 45%. The development of cardiovascular complications in patients with COPD and CHF is interrelated with an increase in arterial rigidity. The increase in total mortality is associated with the severity of heart failure and increased 24-hour arterial rigidity. *Conclusion.* The obtained *r*esults will allow to form high-risk groups and optimize the treatment-diagnostic process.

В реальной клинической практике врачи чаще встречаются с пациентами, у которых имеется несколько патологических процессов, особенно у больных старшей возрастной группы. В последние годы в связи с увеличением продолжительности жизни людей актуальной проблемой лечебной практики становится именно проблема коморбидности – сочетания у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [1]. Установлено, что коморбидность является независимым ФР неблагоприятного исхода и существенно влияет на прогноз заболевания и жизни. Это в полной мере относится к респираторно-сердечному континууму: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), АГ, ИБС, легочное сердце, нарушения ритма, ХСН, смерть пациента [2].

Сочетание ХСН и ХОБЛ требует особого внимания. Оба эти заболевания хорошо изучены, однако необходимо отметить, что их изучение происходило независимо друг от друга. Так, ведением больных ХОБЛ занимаются преимущественно пульмонологи, а пациентов с СН – кардиологи, а теперь и специалисты по СН.

Согласно результатам многочисленных исследований, около 25–30% пациентов с ХСН имеют ХОБЛ, которая является независимым предиктором неблагоприятного прогноза при СН [3]. В России ХОБЛ является одной из важных после АГ (95,5%) и ИБС (69,7%) причиной развития ХСН (13%) [4].

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире, составляя 17,3 млн. смертей в год. При этом смертность, обусловленная ИБС, составляет 53% от общего числа смертей, вызванных патологией системы кровообращения, а почти половина пациентов с ХСН умирает в течение первых 5 лет после госпитализации по поводу ее декомпенсации [5]. Кроме того, ХСН резко ухудшает качество жизни пациентов.

В такой достаточно сложной клинической ситуации выявление четких прогностических критериев неблагоприятных исходов при сочетанном течении респираторной и кардиальной патологии необходимо для своевременного и правильного выбора терапевтической тактики. Признанные в настоящее время стандартные прогностические маркеры исходов ХСН [6] практически не изучены у лиц с коморбидной кардиореспираторной патологией.

Цель исследования – выявить ФР неблагоприятных исходов у больных с сочетанием ХОБЛ и ХСН.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки в исследование было включено 35 пациентов с ХОБЛ (без анамнеза ИБС), 68 больных ХОБЛ и ХСН, 28 пациентов с ХСН ишемического генеза (перенесенный ИМ), находившихся на лечении в ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова в период с сентября 2013 г. по февраль 2015 г. (табл. 1). Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России.

Посредством телефонного контакта все больные (или их родственники) через год после начала исследования были опрошены на предмет наличия у них за этот период таких неблагоприятных исходов, как декомпенсация ХСН, сердечно-сосудистые осложнения (ИМ, нестабильная стенокардия, инфаркт головного мозга), летальный исход.

Критериями декомпенсации ХСН явились следующие признаки: усиление одышки при невозможности занимать горизонтальное положение, появление отеков нижних конечностей, назначение и эффективность проводимой терапии петлевыми диуретиками внутривенно, подтверждение врачом по месту жительства или в стационаре декомпенсации ХСН, госпитализация по поводу обострения ХСН, подтвержденная документально.

Критериями включения в исследование были мужской пол, возраст старше 40 и менее 80 лет; наличие диагностированной ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (2013 г.) и/или наличие ХСН у больных с перенесенным ИМ, установленной согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [3]. Критериями исключения явились: нестабильная стенокардия или ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до включения в исследование; СД; пороки сердца, миокардит, кардиомиопатии; неконтролируемая АГ; другие респираторные заболевания; онкологические заболевания.

Проводилось общеклиническое обследование пациентов, включая оценочный тест COPD Assessment Test (CAT тест), определение индекса BODE.

Оценка ФК ХСН проводилась по ШОКС (Шкала оценки клинического состояния) в модификации В. Ю. Мареева (2000 г.) и по тесту 6-мин ходьбы. Проводили био-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S9)

химическое исследование крови согласно стандартам оказания медицинской помощи при ХОБЛ и ХСН. Определяли уровни N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) с использованием набора реагентов NT-proBNP производства «BIOMEDICA» (Словакия); галектина-3 с использованием набора реагентов Human Galectin-3 Platinum ELISA производства «Bender MedSystems GmbH» (Австрия); высокочувствительного С-реактивного белка с использованием реагентов CRP U-hs производства DiaSys (Германия); белков, связывающих жирные кислоты, с использованием набора реагентов БСЖК-ИФА-БЕСТ производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия.

Артериальную ригидность определяли с использованием артериографа Tensioclinic (Tensiomed, Венгрия). Определяли пульсовое АД, САД и ДАД, ЧСС, брахиальный и аортальный индекс аугментации, скорость пульсовой волны в аорте (СРПВ), центральное давление в аорте, площадь систолического и диастолического компонента пульсовой волны.

Проводили суточное мониторирование АД и артериальной ригидности с использованием аппарата BPLab МнСДП-2 («Петр Телегин», Россия). Исследования проводили в течение 24 часов. Для оценки артериальной ригидности использованы время распространения пульсовой волны (Pulse Transit Time, PTT2), максимальная скорость нарастания АД (dP/dt) max, индекс ригидности артерий (Arterial Stiffness Index, ASI), индекс отражения (индекс прироста, индекс аугментации, Augmentation index, AIx).

Наличие коморбидной патологии учитывали с помощью индекса коморбидности Чарльсона (the Charlson Comorbidity Index, CCI). Индекс включает в себя 19 медицинских состояний, наличие каждого оценивается от 1 до 6 баллов. Суммарное значение индекса может варьировать от 0 до 37 баллов. ЭхоКГ проводилась на комплексе «Acuson 128 XP/10» с использованием М-модального режима, двухмерного (В) режима, режима импульсной и постоянно-волновой допплерографии в стандартных ЭхоКГ позициях по общепризнанной методике. ФВ рассчитывалась, как отношение ударного объема к конечно-диастолическому объему ЛЖ, выраженное в процентах.

Все больные на момент включения в исследование получали стандартную терапию по поводу ХОБЛ и/или ХСН в соответствии с существующими рекомендациями.

Результаты обследований вносили в базу данных, насчитывающую 413 переменных для каждого пациента. Для статистической обработки материала были использованы методы описательной статистики. Для обработки непрерывных данных в случае их нормального распределения применяли t-тест для независимых выборок. При распределении данных, отличных от нормального распределения, использовали непараметрические методы: при сравнении двух независимых величин ранговый U-критерий Манна-Уитни для независимых групп. Различия между значениями показателей признавали достоверными при уровне $p<0,05$. Для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах использовали критерий χ^2. Для анализа взаимосвязей между различными показателями использовали корреляционный анализ: в случае нормального распреде-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных (M±σ, Me [Q25; Q75])

Параметры	ХОБЛ без ХСН, n=35	ХОБЛ+ХСН, n=68	ХСН, n=28
Возраст, лет	61,5±5,7	62,75±5,7	61,1±5,9
ИМТ, кг/м^2	27,7±6,0	29,9±6,6	30,3±3,8
Стенокардия напряжения, n (%)	0 (0)	24 (35,3)$^{***\#\#\#\#}$	23 (82,1)
Наличие АГ, n (%)	22 (62,9)	58 (85,3)*	23 (82,1)
ОФВ$_1$, %	39,5±14,8$^{\#\#\#}$	39,8±14,68$^{\#\#\#}$	96,5±8,3
ХОБЛ А и В групп, n (%)	9 (25,7)	18 (26,5)	–
ХОБЛ С и D групп, n (%)	26 (74,3)	50 (73,5)	–
II ФК ХСН по ШОКС, n (%)	–	38 (55,9)$^{\#\#\#}$	5 (17,9)
III–IV ФК ХСН по ШОКС, n (%)	–	30 (44,1)$^{\#\#\#}$	23 (82,1)
II ФК ХСН по 6-мин. тесту, n (%)	–	5 (7,4)	5 (17,9)
III–IV ФК ХСН по 6-мин. тесту, n (%)	–	63 (92,6)	23 (82,1)
Число курящих, n (%)	35 (100)	68 (100)$^{\#\#\#}$	6 (21,4)
Активные курильщики, n (%)	35 (100)	61124 (89,7)$^{\#\#\#}$	6 (21,4)
Длительность курения, лет	42,5±12,2	42,2±10,45$^{\#\#\#}$	29,5±12,6
Индекс курильщика, пачка/лет	63,5±44,3	60,3±28,2$^{\#\#\#}$	7,2±16,1
6-мин. тест, м	360,8±80,7	161,2±99,9$^{\#\#\#\#\#\#}$	217,6±65,7
SaO_2,%	94,6±2,8	87,5±7,5$^{\#\#\#\#\#\#}$	94,2±3,4
ФВ ЛЖ,%	63,5 (61,4; 66,6)	55,8 (50,5; 63,2)$^{\#\#\#\#\#\#}$	40,7 (35,3; 44,8)

Достоверность различий с больными ХОБЛ без ХСН: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$.
Достоверность различий с больными с изолированной ХСН: $^{\#}$ – $p<0,05$, $^{\#\#}$ – $p<0,01$, $^{\#\#\#}$ – $p<0,001$.

Таблица 2. Частота неблагоприятных исходов у обследованных больных

Параметры	ХОБЛ без ХСН, n=35	ХОБЛ+ХСН, n=68	ХСН, n=28
Декомпенсация ХСН, n (%)	1 (2,9%)	27 (39,7%)***	12 (42,9%)
Сердечно-сосудистые осложнения, n (%)	3 (8,6%)	9 (13,2%)##	11 (39,3%)
Общая смертность, n (%)	0 (0,0%)	8 (11,8%)*	1 (3,6%)

Достоверность различий с больными с ХОБЛ без ХСН: * – p<0,05, *** – p<0,001.
Достоверность различий с больными с изолированной ХСН: ## – p<0,01.

Таблица 3. Годичная смертность обследованных больных

Параметры	ХОБЛ без ХСН, n=35	ХОБЛ+ХСН, n=68	ХСН, n=28
Смерть от дыхательной недостаточности, n (%)	0 (0%)	3 (4,4%)	0 (0%)
Смерть от сердечно-сосудистых осложнений, n (%)	0 (0%)	4 (5,9%)	1 (3,6%)
Смерть от иных причин, n (%)	0 (0%)	1 (1,5%)	0 (%)

Таблица 4. Частота неблагоприятных исходов у больных ХОБЛ с ХСН различного генеза

Параметры	ХОБЛ без ХСН, n=35	ХОБЛ+ХСН без ИМ, n=37	ХОБЛ+ХСН с ИМ, n=31	ХСН, n=28
Декомпенсация ХСН, n (%)	1 (2,9%)	7 (18,9%)#	20 (64,5%)***###	12 (42,9%)
Сердечно-сосудистые осложнения, n (%)	3 (8,6%)	4 (10,8%)##	5 (16,1%)#	11 (39,3%)
Общая смертность, n (%)	0 (0,0%)	6 (16,2%)*	2 (6,5%)	1 (3,6%)

Достоверность различий с больными с ХОБЛ без ХСН: * – p<0,05, *** – p<0,001.
Достоверность различий с больными с изолированной ХСН: # – p<0,05, ## – p<0,01.
Достоверность различий с больными с ХОБЛ+ХСН с ИМ: ### – p<0,001.

ления данных – метод Пирсона, при ненормальном распределении данных – метод Спирмена. Коэффициент корреляции «r» считали достоверным при уровне «p» менее 0,05. При фиксации признаков использовали следующие формы описания: если распределение нормальное, то данные представляли в виде M±SD, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; если распределение отличное от нормального, тогда результаты представляли в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 и Q3–1-й и 3-й квартили соответственно. Для выявления предикторов неблагоприятного исхода заболевания применялся метод множественного регрессионного анализа, проводился расчет отношения шансов. Для статистической обработки полученных данных использовали пакет прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Согласно полученным данным, у пациентов с сочетанной патологией в 12,7 раза чаще отмечалась декомпенсация ХСН и в 11,8 раза выше была общая смертность, чем у пациентов с ХОБЛ, исходно не имевших ХСН. Основными причинами смерти пациентов с сочетанной патологией явились дыхательная недостаточность и сердечно-сосудистые осложнения (табл. 2–4).

По сравнению с пациентами с изолированной ХСН у лиц с сочетанной патологией в течение года наблюдения в 2,98 раза реже отмечались сердечно-сосудистые осложнения, в то же время общая смертность была в 3,28 раза выше. Полученные данные свидетельствуют о том, что у лиц с ХОБЛ и ХСН вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений меньше (ОР=0,33; 95% ДИ: 0,16–0,72; p<0,05), чем у пациентов с ХСН без ХОБЛ.

Отмечены некоторые различия в исходах у больных с ХОБЛ и ХСН различного генеза. Декомпенсация ХСН в 3,6 раза чаще развивалась у пациентов с ХОБЛ и ХСН ишемического генеза, чем у больных без перенесенного ИМ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с ХОБЛ и ХСН риск декомпенсации ХСН повышен лишь у пациентов с ишемическим генезом СН, в то время как у лиц с неишемическим генезом ХСН риск декомпенсации недостоверно выше. В то же время общая смертность в 2,5 раза выше была у пациентов с ХОБЛ и ХСН без перенесенного ИМ, что, возможно, связано с проводимой терапией по поводу перенесенного ИМ у больных с ХОБЛ и ИМ в анамнезе. Пациентам с ХОБЛ и ХСН ишемического генеза достоверно чаще назначали β-АБ (55,8 и 33,3% соответственно, p<0,05), но реже диуретики по сравнению с пациентами без ИМ (4,7 и 26,7% соответственно).

Выявление независимых предикторов прогноза неблагоприятных исходов у пациентов с ХОБЛ и ХСН является несомненно актуальной задачей. Ее решение позволяет своевременно оценить риск развития того или иного неблагоприятного исхода и принять соответствующие меры

АТТЕНТО®

амлодипин + олмесартана медоксомил

Фиксированная комбинация:

- Эффективное снижение АД[1,2]
- Кардио- и ангиопротективный эффект[3]*

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Аттенто®. Показания к применению: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом или амлодипином). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к олмесартана медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к другим компонентам препарата; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей и холестаз; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин, опыт клинического применения отсутствует); состояние после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); состояния, сопровождающиеся выраженным нарушением оттока крови из левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела). **С осторожностью:** стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия, гипонатриемия; гиповолемия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК 20-60 мл/мин); первичный альдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (III–IV функциональный класс по классификации NYHA); хронические формы ишемической болезни сердца; острые формы ишемической болезни сердца (острый инфаркт миокарда, в т.ч. в течение одного месяца после него; нестабильная стенокардия); синдром слабости синусового узла; артериальная гипотензия; цереброва-скулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); возраст старше 65 лет; применение у пациентов негроидной расы. **Способ применения и дозы:** ежедневно по 1 таблетке препарата Аттенто®, при отсутствии адекватного снижения АД на фоне монотерапии олмесартана медоксомилом или амлодипином. **Побочное действие:** ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты. Комбинация амлодипина и олмесартана медоксомила. *Со стороны нервной системы:* головокружение, головная боль; *Общие нарушения:* повышенная утомляемость, периферические отеки, отек мягких тканей. Олмесартана медоксомил (монотерапия). *Со стороны обмена веществ и питания:* повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови; *Со стороны нервной системы:* головокружение, головная боль; *Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* фарингит, ринит, бронхит, кашель; Со стороны органов пищеварения: диарея, диспепсия, гастроэнтерит, боль в животе, тошнота; *Со стороны печени и желчевыводящих путей:* повышение активности «печеночных» ферментов; *Со стороны опорно-двигательного аппарата:* боль в спине, боль в костях, артрит; *Со стороны почек и мочевыводящих путей:* гематурия, инфекции мочевых путей; *Общие нарушения:* боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, повышенная утомляемость, боль неуточненной локализации; *Со стороны лабораторных показателей:* повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности креатинфосфокиназы. Амлодипин (монотерапия) *Со стороны нервной системы:* головокружение, головная боль, сонливость; *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* «приливы» крови к лицу, ощущение сердцебиения; *Со стороны органов пищеварения:* боль в животе, тошнота; *Со стороны опорно-двигательного аппарата:* отек в области лодыжек; *Общие нарушения:* повышенная утомляемость, отеки. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Аттенто® ЛП-003818 от 01.09.2016

* Олмесартан продемонстрировал способность предотвращать или замедлять темпы прогрессирования поражения органов-мишеней.

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 121317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б, Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, http://www.berlin-chemie.ru

АД - артериальное давление

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.
2. Chrysant SG et al. Clin Ther.2008 Apr;30 (4):587-604
3. De la Sierra A, Volpe M. J.Hypertens.2013 Mar;31 Suppl 1:S13-7

RU_Attento_11_2018_одобрено 07.2018

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

для его предотвращения. Целью анализа стало определение взаимосвязи вероятности декомпенсации ХСН, развития сердечно-сосудистых катастроф и летального исхода в зависимости от исходной величины изучаемых клинико-инструментальных параметров у больных ХОБЛ и ХСН.

Для определения ФР неблагоприятного исхода через 1 год был проведен анализ клинико-инструментальных параметров у пациентов в зависимости от развития у них конечных точек (табл. 5–6).

Группу риска по развитию острой декомпенсации СН в течение ближайшего года составляют пациенты с ХОБЛ и ХСН с длительностью АГ более10 лет, имеющие III–IVФК ХСН, признаки декомпенсации по малому кругу кровообращения, перенесенный ИМ, клинику стенокардии, значение индекса коморбидности Чарльсона более 4 баллов. Параметрами ЭхоКГ, ассоциированными с данной конечной точкой, являются выраженная дилатация ЛЖ, правого и левого предсердий, снижение ФВ ЛЖ менее 45%.

Выявлены определенные отличия ФР развития декомпенсации СН для больных ХОБЛ и ХСН в зависимости от генеза СН. Так, для пациентов с перенесенным ИМ значимыми факторами, ассоциированными с неблагоприятным исходом (декомпенсации), показали тест 6-мин ходьбы (rs=–0,4, p<0,05), ЧСС (rs=0,5, p<0,05), уровень мочевины (rs=0,39, p<0,05), выраженность одышки по шкале mMRS (rs=0,41, p<0,05).

У больных с ХОБЛ и ХСН без перенесенного ИМ с риском декомпенсации СН взаимосвязаны ФК ХСН по ШОКС (rs=0,36, p<0,05), стадия ХСН (rs=0,42, p<0,05), наличие прибавки веса за последнюю неделю (вопрос 2 по ШОКС, rs=0,55, p<0,01).

Развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХОБЛ и ХСН взаимосвязано с повышением артериальной ригидности: повышение СРПВ более 10 м/с при казуальном измерении исходно выявлено у 51,7% пациентов без сердечно-сосудистых осложнений и у 100% больных с развившимися сердечно-сосудистыми событиями (p<0,05). Других значимых факторов у пациентов данной группы установлено не было.

При проведении корреляционного анализа установлены взаимосвязи между увеличением общей смертности ассоциировано с наличием СД, высоким ФК стенокардии, выраженностью СН (стадия, ФК по ШОКС), тяжестью ХОБЛ (частота обострений за прошедший год, объема форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$), количеством баллов по CAT, значением индекса BODE), интенсивностью курения, с развитием гипертрофии ПЖ (толщина правой стенки) и повышенной артериальной ригидностью (СРПВ за сутки). Обращает на себя внимание наличие тесной связи между риском общей смертности и высокими значениями количества баллов по ШОКС на вопросы 2 (изменение веса за последнюю неделю), 7 (наличие ритма галопа), 8 (увеличение печени), 9 (наличие и выраженность отечного синдрома). Для проведения логистического регрессионного анализа отобраны предикторы, значимо связанные с зависимой переменной - летальный исход. После проведения пошагового множественного регрессионного анализа значимыми предикторами смерти пациентов с ХОБЛ и

Таблица 5. Клиническая характеристика больных ХОБЛ и ХСН в зависимости от наличия декомпенсации СН в течение года

Параметры	Пациенты без декомпенсации ХСН в течение года, n=41	Пациенты с декомпенсацией ХСН в течение года, n=27
Длительность АГ, лет	7,2 (3; 10)	11,1 (5; 12)*
Анамнез ИМп (%)	11 (26,8)	20 (74,1)***
Тест 6-мин ходьбы, м	187,4 (57,5; 262,5)	121,4 (60,00; 167,5)*
ШОКС, баллы	6,17 (4; 7,5)	8,30 (5,0; 12,0)*
ШОКС 4 вопрос, баллы	1,17 (0; 2)	1,93 (1,0; 3,0)*
ШОКС 6 вопрос, баллы	0,12 (0; 0)	0,74 (0; 2,0)**
Наличие недостаточности по малому кругу кровообращения, n (%)	10 (24,4)	17 (63)**
Выраженность одышки по mMRS, баллы	2,9±0,9	3,2±0,1*
Наличие стенокардии, n (%)	10 (24,4)	14 (51,9)*
Наличие мерцательной аритмии, n (%)	2 (24,4)	14 (51,9)*
Индекс Charlson, баллы	3,8 (3; 5)	4,8 (3; 6)*
ФК ХСН (оценка по ШОКС), усл. Ед	2,3±0,84	2,9±0,9*
ФК ХСН (оценка по данным 6-мин. теста), усл. Ед	3,2±0,7	3,6±0,5*
КДР ЛЖ, см	5,5 (5,2; 5,9)	6,0 (5,5; 6,5)*
КСР ЛЖ, см	3,96 (3,5; 4,3)	4,6 (3,9; 4,9)*
ФВ ЛЖ, %	55,8 (50,5; 63,2)	46,77 (38,0;58,0)**
ЛП, см	4,2 (4,00; 4,50)	4,7 (4,32; 4,99)***
ПП, см	4,4±0,4	4,7±0,6**

Достоверность различий между пациентами двух групп: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.
КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – ЛЖ, КСР – конечный систолический размер, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S9)

Таблица 6. Клиническая характеристика больных ХОБЛ с разными исходами

Показатель	Пациенты без декомпенсации ХСН в течение года	Пациенты с декомпенсацией ХСН в течение года
Артериальная гипертензия более 10 лет, n (%)	6 (18,9)	11 (47,8)*
Наличие ИМ, n (%)	11 (26,8)	20 (74,1)***
Тест 6-мин. ходьбы менее 200 м, n (%)	21 (51,2)	23 (85,2)**
ШОКС более 9 баллов, n (%)	4 (9,8)	10 (37,0)**
ШОКС 4 вопрос, более 1 балла	14 (34)	20 (74,1)**
ШОКС 6 вопрос, ≥1 балла	3 (7,3)	11 (40,7)***
Наличие недостаточности по малому кругу кровообращения, n (%)	10 (24,4)	17 (63)**
Наличие стенокардии, n (%)	10 (24,4)	14 (51,9)*
Выраженность одышки по mMRS более 3 баллов, n (%)	11 (23,4)	14 (51,9)*
Индекс Charlson более 4 баллов, n (%)	10 (26,3)	13 (52)*
3–4 ФК ХСН (оценка по ШОКС) более 2, n (%)	14 (34,1)	16 (59,3)*
4-й ФК ХСН (оценка по данным 6-мин. теста), более 2, n (%)	12 (31,6)	16 (59,3)*
КДР ЛЖ более 5,9 см, n (%)	8 (21,1)	11 (45,8)*
ФВ ЛЖ менее 45%, n (%)	6 (14,6)	10 (37,0)*
ЛП более 4 см, n (%)	22 (53,7)	23 (85,2)**
ПП более 4 см, n (%)	32 (82,1)	25 (100)

** – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – статистически значимые коэффициенты.
КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – ЛЖ, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие,
ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

ХСН в течение первого года наблюдения оказались выраженность ХСН (количество баллов по ШОКС) и повышение артериальной ригидности (СРПВ за сутки) (табл. 8). Отмечено отсутствие корреляционной связи между риском общей смертности и снижением функциональной способности (ФК ХСН по данным теста 6-мин ходьбы).

Таким образом, повышение артериальной ригидности является неблагоприятным предиктором развития декомпенсации ХСН, сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности пациентов с ХОБЛ и ХСН.

Обсуждение

В клинических исследованиях, проводившихся в 1990-е – 2000-е годы, 5-летняя выживаемость больных ХСН, особенно с высоким ФК, составляла менее 50% [7]. В последнее десятилетие прогноз таких больных стал значительно лучше [8], и этот факт подтвержден в нашей работе. Подобные тенденции связаны, во-первых, с внедрением и реализацией стандартов терапии больных ХСН, во-вторых, с более широким внедрением электрофизиологических методов терапии и трансплантации сердца. По нашим данным, смертность пациентов с ХСН в течение 1 года наблюдения составила 3,6%, несмотря на возраст (большинство пациентов старше 55 лет) и преобладание пациентов с высоким ФК ХСН. По данным исследования ОРАКУЛ, к 360-му дню наблюдения число повторных госпитализаций пациентов с СН составляло 9,5%, что значительно меньше, чем в нашем исследовании [9]. В то же время смертность через год наблюдения составила 43%, что выше, чем в нашем исследовании. Полученные расхождения могут быть обусловлены различиями включенных пациентов по полу (в исследовании ОРАКУЛ 53% составили женщины), более тяжелой популяцией больных, включенных в исследование ОРАКУЛ. Так, у 17% пациентов при поступлении была диагностирована пневмония (в нашем исследовании таких пациентов не было), продемонстрировавшая значимость в качестве неблагоприятного прогностического фактора у лиц с СН.

Смертность больных с коморбидной патологией (ХОБЛ и ХСН) по результатам нашего исследования была выше – 11,8%. ХОБЛ относится к числу известных ФР неблагоприятного прогноза при ХСН. В нашей работе также показана роль кардиореспираторной коморбидности в формировании декомпенсации СН, прежде всего при наличии перенесенного ИМ и повышении общей смертности у пациентов с ХОБЛ и ХСН неишемического генеза.

Полученные различия в исходах у пациентов с ХОБЛ и ХСН и изолированной ХСН могут быть связаны с проводимой терапией по поводу перенесенного ИМ у больных с ХСН и ИМ в анамнезе. Пациенты с изолированной ХСН достоверно чаще получали β-АБ, чем больные ХОБЛ и ХСН независимо от наличия ИМ в анамнезе.

Повышение общей смертности у пациентов с ХОБЛ и ХСН без перенесенного ИМ по сравнению с больными ХОБЛ и ИМ в анамнезе, возможно, связано с проводимой терапией по поводу перенесенного ИМ у больных с ХОБЛ и ИМ в анамнезе. Пациентам с ХОБЛ и ХСН ишемического генеза достоверно чаще назначали β-АБ (55,8 и 33,3% соответственно, p<0,05), но реже диуретики по сравнению с пациентами без ИМ (4,7 и 26,7% соответственно).

Для определения прогноза у больных с СН в разных странах Европы и США на первом этапе изучались отдельные ФР, а в дальнейшем были созданы региональные шкалы [10, 11]. Этот опыт использования данных ресурсов у пациентов с коморбидной кардиореспираторной патологией в российской популяции практически не исследовался.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что такие прогностические факторы, как старший возраст, низкое АД, дисфункция почек, сниженный ИМТ, наличие тахикардии, повышение содержания в крови NT-proBNP, креатинина, билирубина, снижение гемоглобина не показали выраженной связи с прогнозом пациентов с ХСН и ХОБЛ, что совпадает с данными других исследований [12].В то же время нами подтверждено значение коморбидности в развитии декомпенсации СН: каждый 2-й такой пациент имел значение индекса коморбидности Чарльсона более 4 баллов, что также совпадает с данными других авторов [9, 13]. Так, в работе Арутюнова А. Г. с соавт. (2015) у каждого третьего больного, госпитализированного с острой декомпенсацией СН, имелось 3 и более заболевания [9].

Из известных неблагоприятных прогностических маркеров, у больных с сочетанной кардиореспираторной патологией наличие корреляционных связей с риском общей смертности продемонстрировали следующие факторы: СД и ИБС, снижение ФВ ЛЖ, высокий ФК ХСН и низкий результат теста 6-мин. ходьбы (маркеры декомпенсации СН), наличие признаков застоя по малому кругу кровообращения. В то же время отмечено отсутствие взаимосвязи между риском общей смертности и ограничением физической активности (ФК ХСН по данным теста 6-мин. ходьбы). Также у пациентов с ХОБЛ и ХСН установлены значения формирования дилатации правого и левого предсердий, ЛЖ в качестве факторов, ассоциированных с риском декомпенсации СН в течение ближайшего года. У пациентов с ХОБЛ и ХСН, включенных в наше исследование, в отличие от больных с ХСН ишемического генеза, включенных в исследование Кошелевой Н. А. (2011), не отмечено взаимосвязи между СРПВ и частотой декомпенсации ХСН [14].

Таблица 7. Корреляционные взаимосвязи между исходными клинико-инструментальными параметрами и неблагоприятными исходами у больных с ХОБЛ и ХСН

Параметры	Общая смертность
Наличие сахарного диабета	0,30*
ФК стенокардии	0,72***
Стадия ХСН	0,40**
ШОКС, баллы	0,33**
ШОКС 1 вопрос, баллы	0,28*
ШОКС 2 вопрос, баллы	0,35**
ШОКС 7 вопрос, баллы	0,59***
ШОКС 8 вопрос, баллы	0,39**
ШОКС 9 вопрос, баллы	0,25*
Тяжесть ХОБЛ,	0,32**
Количество обострений, ед. в год	0,39**
Индекс курильщика, пачка/лет	0,25*
Интенсивность курения, сигарет в сутки	0,30*
$ОФВ_1$, %	–0,39**
CAT тест, баллы	0,34**
BODE, баллы	0,32*
ФК ХСН (оценка по ШОКС)	0,32*
ТПС ПЖ, см	0,28*
СРПВ10024, м/с	0,39**

* – p<0,05, ** – p<0,01,
*** – p<0,001 – статистически значимые коэффициенты.
ТПС ПЖ – толщина передней стенки правого желудочка,
СРПВ – скорость распространения пульсовой волны за 24 часа.

Из специфичных для ХОБЛ параметров, ассоциированных с неблагоприятным исходом у пациентов с сочетанной патологией, необходимо отметить повышение значений индексов CAT и BODE, снижение $ОФВ_1$, увеличение частоты обострений ХОБЛ.

Развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХОБЛ и ХСН ассоциировано с повышением артериальной ригидности (СРПВ), что совпадает с данными другими авторов о роли артериальной ригидности в повы-

Таблица 8. Сводка статистик независимых предикторов смерти больных ХОБЛ и ХСН в течение года

Показатель	b	Стандартная ошибка b	β	Стандартная ошибка β	p-level
ФК стенокардии, усл. Ед	–0,086237	0,082341	–0,016583	0,015834	0,296925
ШОКС, баллы	0,254563	0,111120	0,019380	0,008460	0,023605
Тяжесть ХОБЛ, усл. Ед	–0,016180	0,189568	–0,004977	0,058316	0,932117
Количество обострений, ед. в год	0,114961	0,091172	0,027389	0,021721	0,209632
$ОФВ_1$, %	–0,089408	0,198803	–0,001315	0,002924	0,653665
СРПВ10024, м/с	0,386582	0,075043	0,050162	0,009737	0,000001
CAT, баллы	–0,102726	0,099401	–0,003119	0,003018	0,303345
Индекс BODE, баллы	0,174092	0,096103	0,028988	0,016002	0,072405
ФК ХСН (оценка по ШОКС), усл. ед	–0,136328	0,089943	–0,049981	0,032975	0,132056

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S9)

шении кардиоваскулярного риска, в том числе и у пациентов с ХСН [14, 15].

Заключение

Результаты нашего исследования выявили некоторые факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у пациентов с коморбидной кардиореспираторной патологией. Ведение таких пациентов требует от врача повышенного внимания в плане развития неблагоприятных осложнений. Полученные результаты позволят определить группы высокого риска для дальнейшей оптимизации лечебно-диагностического процесса.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются относительно небольшой объем выборки пациентов с моно- (ХОБЛ, ХСН) и коморбидной (ХОБЛ и ХСН) патологией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с выполнением данной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Болдуева С. А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16 (6):5–56. [Oganov R. G., Denisov I. N., Simanenkov V. I., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Boldueva S. A. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. Cardiovascular therapy and prevention. 2017;16(6):5-56.] DOI:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
2. Кароли Н. А., Орлова Е. Е., Маркова А. В., Ребров А. П. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких. Журнал Сердечная Недостаточность. 2008;9 (1):41–3.[Karoly N. A., Orlova E. E., Markova A. V., Rebrov A. P. Comorbidity in chronic obstructive lung disease. Russian Heart Failure Journal. 2008;9(1):41-3]
3. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58 (S6):8–164. [Mareev V. Yu., Fomin O. V., Ageev F. T., Begrambekova Yu. L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(S6):8-164.] DOI:10.18087/cardio. 2475
4. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136):7–13. [Fomin I. V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what should be done. Russian Cardiology Journal. 2016; 8 (136):7–13]. DOI:10.15829/rcj. 2016.8
5. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). The American Journal of Cardiology. 2008;101 (7):1016–22. DOI:10.1016/j. amjcard. 2007.11.061
6. Dickstein K, Authors/Task Force Members, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaborati. European Journal of Heart Failure. 2008;10 (10):933–89. DOI:10.1016/j. ejheart. 2008.08.005
7. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC et al. The epidemiology of heart failure. European Heart Journal. 1997;18 (2):208–25. DOI:10.1093/oxfordjournals. eurheartj. a015223
8. Teng T-HK, Hung J, Knuiman M, Stewart S, Arnolda L, Jacobs I et al. Trends in long-term cardiovascular mortality and morbidity in men and women with heart failure of ischemic versus non-ischemic aetiology in Western Australia between 1990 and 2005. International Journal of Cardiology. 2012;158 (3):405–10. DOI:10.1016/j. ijcard. 2011.01.061
9. Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П., Рылова А. К., Пашкевич Д. Д., Витер К. В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации СН и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55 (5):12–21. [Arutyunov A. G., Dragunov D. O., Arutyunov G. P., Rylova A. K., Pashkevich D. D., Viter K. V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. Kardiologiia. 2015;55(5):12-21.] DOI:10.18565/cardio. 2015.5.12–21
10. Шляхто Е. В., Ситникова М. Ю., Лелявина Т. А., Иванов С. Г., Трукшина М. А., Федотов П. А. и др. Современные алгоритмы оценки прогноза у больных ХСН. Сравнительная характеристика МНП-возрастной модели выживаемости (Нева –75) и сиэттлской модели СН (SEATTLE HEART FAILURE MODEL) у больных 75–85 лет. Журнал Сердечная Недостаточность. 2009;10 (1):4–7. [Shlyakhto E. V., Sitnikova M. Yu., Lelyavina T. A., Ivanov S. G., Trukshina M. A., Fedotov P. A. et al. Current algorithms for evaluation of prognosis in patients with CHF. Comparative characteristics of BNP – age-related modEl of SurVivAl (NEVA-75) and Seattle Heart Failure Model in patients aged 75–85 years. Russian Heart Failure Journal. 2009;10(1):4-7] DOI:10.18087/rhfj. 2009.1.1153
11. Краснова О. А., Ситникова М. Ю., Иванов С. Г., Федотов П. А. Эффективность Сиэттлской модели выживаемости при ХСН для определения долгосрочного прогноза мужчин с ишемической болезнью. Российский кардиологический журнал. 2012; (5):58–62. [Krasnova O. A., Sitnikova M. Y., Ivanov S. G., Fedotov P. A. Effectiveness of the seattle heart failure model in predicting the long-term prognosis among men with coronary heart disease. Russian Journal of Cardiology. 2012;(5):58-62.] DOI:10.15829/1560-4071-2012-5-58-62
12. Ситникова М. Ю., Лелявина Т. А., Федотов П. А., Трукшина М. А., Дорофейков В. В., Шляхто Е. В. Влияние прогностических маркеров, оцениваемых в рутинной клинической практике, на 5-летнюю выживаемость больных ХСН и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. Артериальная гипертензия. 2009;15 (2):132–7.[Sitnikova M. Yu., Lelyavina T. A., Fedotov P. A., Trukshina M. A., Dorofeikov V. V., Shlyakhto E. V. Risk stratification in ambulatory patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: evaluation of predictive value of standard prognostic markers for 5-years survival. Arterial hypertension. 2009;15(2):132-7.]
13. Ruiz-Laiglesia F-J, Sanchez-Marteles M, Perez-Calvo J-I, Formiga F, Bartolome-Satue JA, Armengou-Arxe A et al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Registry. QJM. 2014;107 (12):989–94. DOI:10.1093/qjmed/hcu127
14. Кошелева Н. А., Ребров А. П. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХСН: фокус на артериальную жесткость. Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12 (3):136–41.[Kosheleva N. A., Rebrov A. P. Risk factors of cardiovascular complications in patients with chronic heart failure: focus on arterial stiffness. Russian Heart Failure Journal. 2011;12(3):136-41.]
15. Орлова Я. А., Агеев Ф. Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце: Журнал для практикующих врачей. 2006;5 (2):65–9. [Orlova Ya. A., Ageev F. T. Arterial stiffness as an integral parameter of cardiovascular risk: physiology, methods of evaluation and pharmacological correction. Russian Heart Journal. 2006;5(2):65-9.]

Материал поступил в редакцию 19/04/2018