

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Коростелева Евгения Валерьевна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ
К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ПОРАЖЕНИЯ
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Д. А. Яхонтов

Новосибирск – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Факторы риска ишемической болезни сердца и их влияние на течение заболевания.....	12
1.2 Изменения коронарных артерий и течение стенокардии.....	23
1.3 Роль N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида как предиктора осложнений при стабильной стенокардии в сочетании с артериальной гипертензией.....	26
1.4 Приверженность к лечению больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и факторы, влияющие на нее.....	30
ГЛАВА 2 ДИЗАЙН, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Дизайн исследования.....	36
2.2 Методы исследования.....	39
2.2.1 Оценка кардиоваскулярных факторов риска.....	39
2.2.2 Инструментальные методы исследования.....	41
2.2.3 Лабораторные методы исследования.....	47
2.3 Статистический анализ полученных результатов.....	50
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
3.1 Кардиоваскулярные факторы риска и клинические проявления при стабильной стенокардии в зависимости от характера поражения коронарных артерий.....	52
3.1.1 Клинические проявления ишемической болезни сердца при стабильной стенокардии в зависимости от характера поражения коронарных артерий.....	52
3.1.2 Кардиоваскулярные факторы риска при стабильной стенокардии в зависимости от характера поражения коронарных артерий.....	55
3.1.3 Лабораторные показатели у больных стабильной стенокардией в	

зависимости от характера поражения коронарных артерий.....	61
3.2 Результаты функциональных методов исследования при стабильной стенокардии в зависимости от характера поражения коронарных артерий.....	68
3.2.1 Результаты функциональных методов исследования.....	68
3.2.2 Ангиографические показатели коронарных артерий у больных при стабильной стенокардии в зависимости от характера поражения коронарных артерий.....	76
3.3 Содержание N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных при стабильной стенокардии в зависимости от характера поражения коронарных артерий.....	81
3.4 Приверженность к лечению больных при стабильной стенокардии в зависимости от характера поражения коронарных артерий.....	86
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	140
ПРИЛОЖЕНИЕ А Анкета пациента с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания играют решающую роль в эволюции общей смертности во всем мире [23]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России занимает около 60 % в структуре общей смертности и в 80 % обусловлена болезнями атеросклеротического происхождения [17; 28]. Огромный вклад в кардиоваскулярную смертность вносит ишемическая болезнь сердца. В экономически развитых странах каждый шестой случай смерти обусловлен этим заболеванием [122]. Примерно в половине случаев стенокардия становится первым проявлением ишемической болезни сердца (ИБС) [58]. Стабильная стенокардия является наиболее распространенным и порой инвалидизирующим заболеванием [26; 92]. В Российской Федерации почти 10 млн трудоспособного населения страдают ишемической болезнью сердца и, более чем у трети из них, диагностирована стабильная стенокардия [16; 21; 36; 75; 83; 84]. Тем не менее, в популяции пациентов со стабильной ИБС индивидуальный прогноз может сильно варьировать в зависимости от клинических, функциональных и анатомических характеристик [92]. Одним из наиболее значимых факторов риска ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистых осложнений является артериальная гипертензия. Показано значительное ухудшение прогноза при сочетании артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [109]. Практическому врачу, как правило, приходится иметь дело с пациентами, у которых присутствуют два и более факторов риска одновременно [90]. На фоне уже развившейся ишемической болезни сердца факторы риска продолжают оказывать неблагоприятное воздействие, способствуя прогрессированию болезни и ухудшая прогноз [19]. Наряду с расширением научных знаний в отношении прогнозирования индивидуального риска, изучения новых факторов и маркеров риска, не снижается актуальность углубления знаний в отношении прогностического значения и традиционных факторов риска, и, прежде всего, поведенческого характера [29; 30].

Оценка прогноза является важной частью программ ведения пациентов со стабильной ИБС [92]. Прогноз больных стабильной стенокардией в основном определяют два фактора: тяжесть коронарного атеросклероза и наличие перенесенного инфаркта миокарда [25; 85]. Прогноз больных стенокардией, перенесших инфаркт миокарда, хуже и зависит также от степени снижения сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) и наличия нарушений ритма [25; 92; 94].

Недавно было показано, что важным предиктором смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях является уровень Nt-BNP (мозговой натрийуретический пептид), отражающий миокардиальный стресс независимо от причины [9]. Высокий уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) свидетельствует о неблагоприятном прогнозе у больных ишемической болезнью сердца стабильного течения и в том числе при сохраненной функции левого желудочка [13; 45; 104; 131; 146; 154; 159]. Концентрация натрийуретических пептидов у больных ишемической болезнью сердца коррелирует с количеством стенозированных сосудов [101; 143; 154; 159]. Имеются также сведения о повышении уровня мозгового натрийуретического пептида у больных артериальной гипертензией [1; 152; 2; 144]. Однако исследований, посвященных изучению значимости Nt-proBNP у больных стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией при различной тяжести поражения коронарных артерий и наличия в анамнезе инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства, не проводилось.

Учитывая недостаточный контроль факторов риска не только в первичной, но и во вторичной профилактике, вопросы адекватного лечения и приверженности к терапии остаются актуальными [53]. Существует множество факторов, влияющих на приверженность к лечению, однако приверженность к терапии в зависимости от характера поражения коронарных артерий ранее не изучалась.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным проведение методологического исследования, которое комплексно характеризует

клиническую картину, факторы риска, содержание Nt-proBNP и приверженность к лечению в зависимости от характера поражения коронарных артерий и предшествовавшего чрескожного вмешательства на коронарных артериях или перенесенного инфаркта миокарда.

Цель исследования

Изучить особенности клинической картины, факторов риска и приверженности к медикаментозной терапии у больных стабильной стенокардией с различным характером поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства.

Задачи исследования

1. Определить особенности клинической картины и факторов риска у больных стабильной стенокардией с различным характером поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства.

2. Сопоставить выраженность и преимущественную локализацию атеросклеротического поражения коронарных артерий по результатам селективной коронарографии у больных стабильной стенокардией с различным характером поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства.

3. Оценить ассоциации характера и локализации атеросклеротического поражения коронарных артерий с содержанием N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных стабильной стенокардией и наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства.

4. Изучить приверженность к медикаментозному лечению на амбулаторном этапе у больных стабильной стенокардией и сопоставить ее с характером поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства

Научная новизна

Обнаружено, что больные стабильной стенокардией с различным характером поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства имели отличия по ряду кардиоваскулярных факторов риска, в частности, по статусу и стажу курения, а также по количеству употребляемого алкоголя.

Впервые показано, что у больных стабильной стенокардией с различным характером поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства имеются достоверные отличия по типам дислипидемии по Фредриксону.

Впервые показано, что больные с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий без инфаркта миокарда в анамнезе и больные с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий и перенесенным в прошлом инфарктом миокарда имели сопоставимую частоту желудочковых нарушений ритма, в том числе высоких градаций.

Впервые установлено, что концентрация N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида взаимосвязана с количеством пораженных коронарных артерий и степенью их стеноза лишь у больных с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, а с размерами левых отделов сердца и фракцией выброса левого желудочка – у больных, перенесших инфаркт миокарда. Выявлены прямые корреляционные взаимосвязи уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида с частотой желудочковых нарушений ритма.

Показано, что приверженность к многокомпонентной терапии, направленной на улучшение прогноза при ишемической болезни сердца (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, дезагреганты, статины), оказалась наибольшей у больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (68,2 %) и достоверно превышала таковую у больных, перенесших инфаркт миокарда (30,8 %) и у больных с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий (22,2 %).

Практическая значимость

Данные о более продолжительном стаже курения и злоупотреблении алкоголем у больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда, целесообразно использовать для более убедительной мотивации пациентов при коррекции факторов риска с целью профилактики возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Обоснована необходимость проведения холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) у больных со стабильной стенокардией независимо от характера поражения коронарных артерий и наличия в анамнезе инфаркта миокарда, учитывая сопоставимую частоту желудочковых нарушений ритма, в том числе высоких градаций.

Показана целесообразность определения содержания N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных стабильной стенокардией с наличием инфаркта миокарда в анамнезе для оценки тяжести поражения миокарда, а у больных, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, для оценки тяжести поражения коронарных артерий.

Низкая приверженность к комплексному приему препаратов, влияющих на прогноз при ишемической болезни сердца (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, дезагреганты, статины), свидетельствует о необходимости усиления информационной работы среди пациентов. Особенно актуально проведение бесед о значимости приема статинов, поскольку комплаенс в отношении данных препаратов оказался наиболее низким у больных всех трех групп.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность курения достоверно выше среди больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, а стаж курения и среднее количество употребляемого алкоголя (до перенесенного инфаркта миокарда) – у больных с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий и наличием в анамнезе инфаркта миокарда. Тип

дислипидемии Па по Фредриксону достоверно чаще встречался у больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, а тип дислипидемии Пб – у больных с гемодинамически незначимыми стенозами и у больных с гемодинамически значимыми стенозами, перенесшими инфаркт миокарда.

2. Частота желудочковых нарушений ритма была одинакова у больных с гемодинамически незначимыми стенозами и у больных с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий и инфарктом миокарда в анамнезе и превышала данный показатель у больных, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству.

3. У больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий и наличием в анамнезе инфаркта миокарда имеется большее количество пораженных коронарных артерий без достоверных различий в локализации поражения.

4. Уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных стабильной стенокардией достоверно выше при наличии инфаркта миокарда в анамнезе и связан с размерами левого предсердия, левого желудочка, фракцией выброса левого желудочка, индексом массы миокарда левого желудочка, количеством стенозированных коронарных артерий, а у больных стабильной стенокардией, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, он коррелирует со степенью стеноза коронарных артерий, количеством пораженных сосудов и вовлеченностью в процесс ствола левой коронарной артерии.

5. Приверженность к лечению у больных стабильной стенокардией, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, выше, чем у больных с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий, а также чем у больных с наличием в анамнезе инфаркта миокарда.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2009); III Евразийском конгрессе

кардиологов (Москва, 2011); X Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний» (Москва, 2011); V Российской (итоговой) конференции студентов и молодых ученых «АВИЦЕННА-2014» (Новосибирск, 2014); X всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний» (Москва, 2014).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2015).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201362201.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практику работы ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» и кардиологические отделения МБУЗ г. Сочи «Городская больница № 4».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 30 таблиц и 4 рисунков. Указатель литературы представлен 175 источниками, из которых 85 –

зарубежных авторов.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имело ряд ограничений. Популяция исследования представляла собой отобранную группу субъектов и не может быть экстраполирована на население в целом; в исследовании принимали участие только мужчины, а выборка пациентов была представлена жителями одного города.

Личный вклад автора

Весь материал комплексных исследований по основным разделам, представленным в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Факторы риска ишемической болезни сердца и их влияние на течение заболевания

Стенокардия напряжения является клиническим проявлением атеросклероза коронарных артерий. Распространенность ИБС в нашей стране составляет 13,5 % [83; 84]. Более чем в трети случаев ИБС проявляется стабильной стенокардией [58]. До настоящего времени стабильная стенокардия напряжения остается наиболее частым заболеванием у лиц старше 55 лет. По данным эпидемиологических исследований у мужчин в возрасте 60–69 лет стенокардия выявляется в 20–25 % случаев [25]. Риск развития инфаркта миокарда или внезапной коронарной смерти уменьшается по мере увеличения длительности клинических проявлений болезни. Несмотря на это, у больных с продолжительностью клинических проявлений стенокардии менее года риск инфаркта миокарда в 2 раза выше, чем в общей популяции больных стабильной стенокардией [91]. Данные Фремингемского исследования показали, что при стабильной стенокардии 2-х летняя частота нефатальных инфарктов миокарда и смерти от ИБС составляла 14,3 и 5,5 % у мужчин и 6,2 и 3,8 % у женщин [127]. Результаты более современных исследований показали относительно хороший прогноз стабильной стенокардии [120; 165; 170], так в исследовании SAPAT было установлено, что ежегодная смертность составляет 0,9 % [110], а в исследовании ТИВЕТ – не более 1 % [169]. Более современное исследование ACTION выявило частоту смертельных исходов среди лиц, страдающих ИБС, от всех причин – у 1,37, а от инфаркта миокарда (ИМ) – у 1,24 на 100 пациентов в год. Частота инсультов у этой категории больных составила 0,71 на 100 пациентов в год [104]. Однако внутри популяции со стабильной стенокардией индивидуальный прогноз значительно отличается и зависит от клинических, функциональных и анатомических факторов, что подчеркивает важность полной стратификации риска [92]. В настоящее время получены многочисленные научные доказательства обоснованности стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

(ССЗ) основанной на концепции факторов риска как популяционной, так и стратегии высокого риска и вторичной профилактики, показана их экономическая целесообразность, в том числе в нашей стране [132]. Сочетание множественных факторов риска (ФР) не только высоко значимо в отношении прогноза фатальных исходов, но и определяет высокую вероятность их возникновения в ближайшие годы [29; 30]. Согласно докладу ВОЗ за 2002 год по данным глобальной программы были определены 7 ведущих факторов риска, приводящих к преждевременной смертности в России. Первое место занимает артериальная гипертензия (АГ), на втором месте гиперхолестеринемия, также в 7 основных факторов входит курение, неправильное питание, избыточная масса тела, алкоголь и гиподинамия. Ведущим фактором риска, приводящим к потерянным годам здоровой жизни, также является АГ, на втором и третьем местах поведенческие факторы – алкоголь и курение [27]. Показана связь традиционных факторов риска (поведенческих, биологических) и их сочетаний с выраженностью коронарного атеросклероза: стеноз коронарных артерий множественной локализации чаще встречается при сочетании 3 и более ФР, чем при единичных ФР [29; 30]. По данным исследования Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (ГНИЦ ПМ) частота ИМ даже при наличии единственного ФР была вдвое выше, чем среди лиц без ФР, что свидетельствует о неблагоприятном прогностическом значении даже единичных ФР. Сочетание двух ФР по сравнению с отсутствием ФР повышало риск ИМ в 4–5 раз. Смертность от ИМ увеличивалась по мере нарастания сочетаний факторов риска [30]. Кроме того, исследование продемонстрировало возможность предотвращения развития ИМ у больных с клиническими проявлениями ИБС неосложненного течения мерами многофакторной активной профилактики, включающих наряду с регулярным медикаментозным лечением и обязательную коррекцию факторов риска [30].

В исследовании APSIS было выявлено, что риск больших сердечно-сосудистых событий в 3–4 раза выше у мужчин, чем у женщин одинакового возраста [112]. Это также было продемонстрировано во Фремингемском отчете [127] и более поздних исследованиях [120],

подтверждающих, что прогноз у женщин с ИБС лучше, чем у мужчин. В России мужчины трудоспособного возраста умирают от ССЗ в 4,7 раза чаще, чем женщины [83; 84]. В группе старше 65–70 лет заболеваемость ИБС выравнивается. Это связывают с вазопротективным эффектом эстрогенов, которые позитивно влияют на липидный обмен [41]. Так до наступления менопаузы у женщин наблюдается более высокое содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и более низкая концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). При этом риск развития ИБС, инфаркта миокарда и мозгового инсульта примерно в 8–10 раз меньше, чем у мужчин того же возраста. В менопаузе защитное действие эстрогенов уменьшается, и риск возникновения осложнений атеросклероза увеличивается. В целом мужчины заболевают атеросклерозом на 10 лет раньше, чем женщины [41; 73].

Согласно официальным данным, в России в 2006 г. смертность больных ИБС на 100 000 населения значительно различается в зависимости от возраста: в возрасте 30–34 лет она в 15,5 раз меньше, чем в 50–54 года и в 23,7 раза ниже, чем в 55–59 лет [31]. Стеноз левой коронарной артерии, трехсосудистое поражение, а также снижение сократительной способности миокарда наиболее распространены в пожилом возрасте [25; 92]. Увеличено влияние сахарного диабета и ожирения на клинические проявления болезни. На повышенный риск развития осложнений ИБС у пожилых пациентов указывают признаки гипертрофии ЛЖ, нарушение внутрижелудочковой проводимости на ЭКГ, фибрилляция предсердий (ФП) [31]. Однако, по данным исследования ACTION, частота приступов стенокардии не зависела от возраста пациентов. В то же время, частота ангинозных приступов была в два раза выше у лиц, имеющих симптомы перемежающей хромоты и клинически значимое атеросклеротическое поражение периферических артерий [165; 170]. В исследовании APSIS среди пациентов со стабильной стенокардией убедительно показано увеличение частоты кардиоваскулярных событий с возрастом, при наличии сахарного диабета 2 типа, перенесенного ранее инфаркта миокарда, у пациентов высокого риска. Наличие артериальной гипертензии достоверно повлияло на частоту смерти от кардиоваскулярных событий

(увеличение числа случаев смерти в 2 раза), частоту нефатального инфаркта миокарда. Повышение уровня тощачковой гликемии выше 6,1 ммоль/л дает такое же повышение риска, как наличие сахарного диабета (СД) [120]. Но эти данные опровергаются другими исследованиями, где показано, что изолированное повышение тощачковой гликемии, не сопровождающееся повышением уровня постпрандиальной гликемии или нарушением толерантности к глюкозе, не ведет к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности от кардиоваскулярных заболеваний [115].

Связь между повышенным уровнем холестерина плазмы и атеросклерозом является причинно-следственной [118]. Главным фактором, вызывающим формирование атеросклеротической бляшки, являются окисленные липопротеиды низкой плотности [25]. Последние в интиме сосуда существенно усиливают функциональную активность гладкомышечных клеток, которые выделяют факторы роста и целый ряд цитокинов [25]. Снижение уровня общего холестерина (ОХС) улучшает эндотелий-зависимые реакции коронарных артерий [25]. В многочисленных работах показано, что снижение уровня ОХС у больных стабильной стенокардией уменьшает прогрессирование заболевания и существенно снижает риск развития осложнений [25; 31]. Снижение уровня ОХС на 10 % сопровождается уменьшением заболеваемости ИБС в течение 5 лет на 25 %, а снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л вызывает снижение риска коронарных осложнений на 20 % [103]. Доказана прямая зависимость между уровнем общего холестерина, ХС ЛПНП в сыворотке крови и смертностью от ИБС [153]. По данным ГНИЦ ПМ, существует статистически значимая связь гиперхолестеринемии (по критерию выше 190 мг/дл) у мужчин и смертности от ИБС, а при использовании более жесткого критерия (уровень ХС 250 мг/дл и выше), смертность от ССЗ для мужчин возрастает на 60 % [31]. В то же время, в исследовании ACTION статистически значимой связи между гиперлипидемией и частотой приступов стенокардии не выявлено [170]. У мужчин одним из ведущих предикторов ИБС является уровень триглицеридов (ТГ) в плазме крови [31]. Повышение уровня ТГ плазмы указывает на необходимость выявления других факторов риска, ассоциирующихся с метаболическим синдромом [118].

Наибольшее значение в темпах прогрессирования стенокардии и в тяжести ее клинических симптомов имеет АГ. Вклад АГ в преждевременную смертность населения РФ составляет 35,5 %, т.е. больше, чем вклад гиперхолестеринемии (23 %), курения (17,1 %) и избыточной массы тела (12,5 %) [54]. Распространенность АГ крайне высока в развитых странах мира, в России данным заболеванием страдают 40 % населения [4]. Повышение артериального давления (АД) обычно сопровождается учащением ангинозных приступов, присоединением одышки, заметным снижением толерантности к физической нагрузке. Важность повышения АД в качестве фактора риска ИБС для мужчин и женщин была показана в ряде эпидемиологических исследований [122]. Среди лиц, страдающих артериальной гипертензией, ИБС встречается в 4,5 раза чаще, ИМ – в 2,6 раз чаще, а нарушения мозгового кровообращения в 9,8 раз чаще, чем среди нормотоников [14]. Более чем у половины больных с клиническими проявлениями ИБС имеется или имелось ранее (до перенесенного инфаркта миокарда) повышенное АД [34]. По данным национальной программы ПРЕМЬЕРА оказалось, что стабильная ИБС в разных формах (стабильная стенокардия, перенесенный ИМ) диагностирована у 66 % больных АГ, причем у мужчин в 73 % случаев [34]. Мета-анализ 9 проспективных исследований выявил наличие тесной связи между уровнем диастолического АД и частотой развития инсульта и ИБС. Так диастолическое артериальное давление (ДАД) 105 мм рт. ст. и выше ассоциируется с увеличением риска ИБС в 4 раза. Важность повышения систолического АД, как ФР, была показана в исследовании MRFIT. Также АГ оказывает существенное влияние на скорость прогрессирования атеросклероза, причем имеет значение как систолическая, так и диастолическая гипертензия, а также уровень пульсового АД [32; 118]. Риск возникновения клинических проявлений атеросклероза у больных с АГ примерно в 3–4 раза выше, чем у нормотензивных пациентов [41].

Высокое АД оказывает повреждающее действие на эндотелий артериальных сосудов [25; 33; 73]. Известно, что АГ может иметь решающее значение в повреждении эндотелиальной стенки и пропитывании липидами интимы крупных сосудов [73]. Большое значение в развитии гиперплазии интимы имеет усиление

активности ренин-ангиотензиновой системы. В результате увеличения толщины интимы увеличивается содержание в ней протеогликанов, имеющих сродство к липопротеидам низкой плотности [25]. В эпидемиологических исследованиях выявляется также зависимость между степенью АГ и тяжестью проявления коронарного атеросклероза. Установлено, что гипертрофия миокарда является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда и ухудшает его течение в остром периоде. Кроме того, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – значимый фактор риска внезапной смерти, сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма [20]. У больных стабильной стенокардией артериальная гипертензия снижает порог переносимости нагрузки [25]. Показано, что нормализация АД у больных стабильной стенокардией и АГ снижает вероятность развития осложнений и смертность [32].

К числу наиболее значимых ФР атеросклероза и ИБС относится ожирение. В настоящее время получены убедительные данные о том, что ожирение является не только независимым ФР сердечно-сосудистых заболеваний, но и одним из звеньев, а возможно – пусковым механизмом других ФР, например, АГ, гиперлипотеидемии, инсулинорезистентности и сахарного диабета [41; 73; 118]. Четкая взаимосвязь между ожирением и развитием сердечно-сосудистых осложнений была установлена во Фремингемском исследовании, которое показало, что частота сердечно-сосудистых заболеваний в целом, ИБС, ИМ и внезапной сердечной смерти возрастала в зависимости от величины избыточной массы тела как у мужчин, так и у женщин [148]. Пациенты с ожирением имеют повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний в целом [147]. Средняя продолжительность жизни больных ожирением на 8–10 лет меньше, чем у людей с нормальной массой тела [175]. Во всех современных эпидемиологических исследованиях, посвященных изучению ФР ИБС и атеросклероза, подчеркивается тесная связь, существующая между ожирением и такими ФР как АГ, дислипотеидемия (ДЛП) и СД [118]. Именно эта связь играет главную роль в увеличении степени риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, страдающих избыточной массой тела [41; 73]. Актуальность проблемы ожирения заключается в том, что

количество лиц, имеющих избыточный вес, прогрессивно увеличивается и достигает эпидемического уровня [118, 147]. В последние 10 лет сохраняется тенденция к увеличению числа пациентов с повышенной массой тела [116; 126]. Образ жизни современного человека включает множество факторов, провоцирующих накопление жировой ткани в организме (гиподинамия, калорийная пища типа fast-food, стрессовые ситуации), которые при наличии определенных генных дефектов запускают механизмы нарушения чувства голода и насыщения, снижение скорости метаболизма, перераспределения жира в организме [88]. Ожирение существенно повышает риск возникновения сахарного диабета, поскольку оно закономерно сопровождается увеличением активности адипоцитов брюшной полости, которые секретируют свободные жирные кислоты непосредственно в систему воротной вены, что подавляет поглощение инсулина печенью. В результате повышается концентрация инсулина в периферическом кровотоке и снижается чувствительность тканей к инсулину, т.е. развивается инсулинорезистентность. Кроме того, высокие концентрации свободных жирных кислот способствуют повышению содержания ТГ в крови [73]. При избытке жировой ткани в кровь поступает ряд биологически активных соединений, усиливающих действие других факторов риска. К ним относятся провоспалительные цитокины, ингибитор активатора плазминогена и адипонектин. Повышение уровня С-реактивного белка, наблюдающееся при ожирении, способствует увеличению уровня провоспалительных цитокинов в крови и повышает активность сосудистого воспаления. Увеличение содержания ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) повышает риск тромбообразования, в то время как низкий уровень адипонектина, наблюдающийся при ожирении, способствует прогрессированию других факторов риска [25]. Также следует учитывать, что ожирение закономерно сопровождается активацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и симпатoadреналовой системы (САС), а также уменьшением секреторного ответа натрийуретического пептида, что оказывает влияние на патогенез и течение атеросклероза, ИБС и АГ.

Повышенный уровень тощаковой гликемии изолированно от верифицированных нарушений углеводного обмена (НТГ, СД), не является

предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности от кардиоваскулярных заболеваний [115]. Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) имеет более важное прогностическое значение в отношении риска кардиоваскулярных заболеваний по сравнению с тощачковой гликемией [115]. В Whitehall Study отмечено возрастание сердечно-сосудистого риска при субклинических формах нарушения толерантности к глюкозе [141]. При НТГ выявлено возрастание общей и сердечно-сосудистой смертности. По данным мета-анализа 8 крупномасштабных популяционных исследований, в мире около 300 млн человек имеют нарушения толерантности к глюкозе, а к 2025 году их количество увеличится до 500 млн [96]. По данным британских ученых только 39 % пациентов с АГ имеют нормальную толерантность к глюкозе, тогда как у 10 % выявляются нарушения гликемии натощак, у 22 % обнаруживают НТГ [37]. На стадии предиабета – у больных нарушениями толерантности к глюкозе – частота поражения коронарных артерий атеросклерозом существенно выше, чем у лиц с нормогликемией [129].

Сахарный диабет – значимый и независимый фактор риска развития ИБС. Около 70–80 % больных сахарным диабетом умирают от сердечно-сосудистых осложнений. Риск развития ССЗ при сахарном диабете в 2–5 раз выше, чем у здоровых лиц [31; 115]. Выживаемость после перенесенного инфаркта миокарда при сопутствующем СД намного хуже, чем у лиц, не имеющих нарушения углеводного обмена [142]. Согласно данным, озвученным на съезде международной федерации диабета, в популяции России в 2011 году число пациентов с СД достигло 12,5 млн, т.е. почти 10 % [63]. Сахарный диабет 2 типа в большинстве случаев развивается в результате имеющейся у больного инсулинорезистентности, которая при сочетании с ожирением, АГ и ДЛП ведет к возникновению метаболического синдрома. Таким образом, в основе развития атеросклероза и части случаев сахарного диабета лежат одни и те же механизмы, а наличие сахарного диабета является маркером наиболее тяжелого течения атеросклероза [73]. Более агрессивное течение атеросклероза обусловлено тем, что при сочетании ИБС и СД есть общая мишень – эндотелий сосудов. При сахарном диабете чаще наблюдается мультифокальный атеросклероз в

коронарных, сонных, церебральных и периферических сосудах [31], часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, включая дистальные участки коронарного русла, что затрудняет проведение коронарного шунтирования (КШ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [19].

В последние годы большое внимание уделяется изучению клинической картины и патогенеза метаболического синдрома. В его основе лежит наличие инсулинорезистентности, гипертриглицеридемии и АГ. У лиц с метаболическим синдромом существенно повышен риск возникновения ИМ, внезапной смерти и сахарного диабета. В связи с этим N. M. Kaplan предложил называть сочетание таких ФР как ожирение, НТГ, ДЛП и АГ «смертельным квартетом» [128]. Актуальность проблемы метаболического синдрома обусловлена его широким распространением – он встречается у 10–30 % взрослого населения в экономически развитых странах. Наличие его в 2–4 раза увеличивает частоту внезапной смерти (ВС) и развитие сердечно-сосудистых заболеваний, а риск развития СД 2 типа увеличивается в 5–9 раз [90].

По современным представлениям степень риска, связанного с курением сигарет, сопоставима с риском гиперлипидемии и АГ. Вместе с тем, значение курения как фактора риска ИБС особенно велико в связи с широким распространением среди населения этой вредной привычки (40–50 %). В нашей стране курят 8 млн женщин и 44 млн мужчин, что в 2 раза выше, чем в Западной Европе и США [77]. Риск развития ССЗ у курящих примерно в 2–3 раза выше, чем у некурящих [17; 28]. Курение прежде всего ассоциируется с дисфункцией эндотелия, являющейся пусковым механизмом развития и прогрессирования атеросклероза. Кроме того, курение оказывает протромботическое влияние повышая уровень фибриногена крови и адгезию тромбоцитов, приводит к снижению ХС ЛПВП и повышению тонуса сосудистой стенки. У курильщиков по сравнению с некурящими лицами атеросклеротические бляшки чаще имеют более мягкое ядро за счет большого содержания холестерина в виде эфиров [25]. Помимо усиления атеросклеротического процесса, курение усиливает клинические проявления стенокардии через механизм активации симпатической нервной системы, при этом увеличивается потребность миокарда в кислороде и

снижается коронарный кровоток. Кроме того, курение табака снижает антиангинальную эффективность бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция [25]. В исследовании MRFIT было показано, что уровень атерогенных фракций липидов коррелировал со смертностью от ИБС именно у курящих лиц [161]. Доказано, что прекращение курения может привести к снижению обострения ИБС в течение 1 года на 50 % [41; 73]. Зависимость между числом сигарет, выкуриваемых ежедневно, и риском фатальной и нефатальной ИБС продемонстрирована в Nurses Heart Study. Среди интенсивно курящих (более 25 сигарет в день) относительный риск составил 5,5 для фатальной ИБС, 5,8 – для нефатального ИМ и 2,6 – для сердечной недостаточности. Более того, безопасного уровня курения нет: даже у курящих от 1 до 4 сигарет в день риск фатальной ИБС увеличен более чем в 2 раза [31]. Длительность курения также играет роль в возникновении нежелательных эффектов [118]. Поэтому трудно переоценить пользу прекращения курения, подтвержденную многочисленными исследованиями [118; 137].

Риск развития атеросклероза существенно повышается у лиц, близкие родственники которых страдали ИБС, церебральным и периферическим атеросклерозом. Причем такая наследственная предрасположенность проявляется преимущественно у пациентов сравнительно молодого и среднего возраста (до 55 лет). В более старших возрастных группах генетические факторы оказываются, по-видимому, менее значимыми, уступая место многочисленным приобретенным ФР (АГ, СД, курение, ожирение и т. д.) [73]. Риск ишемической болезни сердца повышается при наличии случаев раннего развития ИБС (в возрасте до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин) у близких родственников (в 1,5 и 1,7 раза) [118]. В исследовании INTERHEART, в котором приняли участие около 28 тысяч человек, показано, что наличие родственника, страдающего или перенесшего сердечно-сосудистое заболевание, почти вдвое повышает риск такого заболевания для индивидуума, и эта связь не зависит от этнической принадлежности и страны проживания. Примерно у 18 % участников исследования, перенесших ИМ, родители также перенесли инфаркт, среди лиц без ИМ, таковых было 12 %. Риск ССЗ повышался, если ССЗ перенесли оба родителя

или один, но в возрасте до 50 лет. При этом прочие известные факторы риска – курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, характер питания не объясняли такого повышения риска [111]. Наследственная предрасположенность к сравнительно раннему возникновению атеросклероза связана, вероятно, с генетически детерминированным повреждением различных звеньев метаболизма липидов, структуры и функции эндотелия, активности ферментных систем гладкомышечных клеток, особенностями функционирования сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза и т. п. [41; 73].

Малоподвижный образ жизни является важнейшим фактором формирования целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы: АГ, ИБС, атеросклероза и т. д. и вдвое увеличивает риск ранней смерти [118]. У лиц с низкой физической активностью, как правило, наблюдаются неадекватные реакции сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и других систем на любые внешние воздействия, в том числе на психоэмоциональный стресс: возникает чрезмерная активация САС, РАС, усиливается выброс катехоламинов и других биологически активных веществ, оказывающих повреждающее действие на сосудистую систему, миокард и проводящую систему сердца [73]. Недостаточная физическая активность закономерно сопровождается развитием ожирения, нарушениями липидного обмена, склонности пациентов к повышению АД, снижением скорости метаболических процессов, склонностью к спастическим реакциям вследствие влияния на функцию эндотелия, увеличением агрегации тромбоцитов [73]. Эпидемиологические исследования показали, что низкая физическая активность – независимый фактор риска смертности от ССЗ и общей смертности [31; 41; 73]. Более того, есть основания полагать, что сидячий образ жизни – главная причина 30 % смертности от ИБС [31]. В исследовании MRFIT было показано, что у пациентов со сниженной физической активностью смертность от ИБС на 27 % выше, чем у лиц, которые регулярно подвергались физическим нагрузкам. В то же время, физические тренировки оказывают благоприятное влияние на течение атеросклероза и приводят к снижению общей смертности на 20–25 % [163].

Практическому врачу приходится иметь дело с пациентами у которых

присутствуют два и более ФР одновременно. Поэтому, даже если каждый из них будет выражен умеренно, риск развития ССЗ у такого больного может быть высоким из-за сочетанного влияния этих ФР на коронарные артерии. В связи с этим, оценивая риск развития ССЗ, следует учитывать все имеющиеся у данного пациента основные ФР и их вклад в формирование суммарного показателя [19; 79]. После появления у больного признаков ИБС или другого заболевания, связанного с атеросклерозом, ФР продолжают оказывать неблагоприятное воздействие, способствуя прогрессированию болезни и ухудшая прогноз [153], поэтому коррекция ФР у больного должна быть составной частью тактики лечения и вторичной профилактики [19]. Для оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет в настоящее время используется система SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Основой для шкалы послужили данные когортных исследований, проведенных в 12 странах Европы (включая Россию), с общей численностью более 200 тыс. человек [100]. Однако в последнее время получены убедительные доказательства того, что популяционные шкалы риска, в частности, Европейская шкала SCORE, недооценивает реальный индивидуальный риск в отечественной популяции, так как обнаружилось, что субклинические сосудистые атеросклеротические поражения часто выявляются у лиц с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, что должно быть учтено для повышения адресности профилактических вмешательств [29; 30; 76].

1.2 Изменения коронарных артерий и течение стенокардии

В настоящее время существуют неинвазивные способы оценки коронарного риска. Определение степени коронарного кальциноза методом мультиспиральной компьютерной томографии имеет высокую чувствительность и может использоваться для оценки риска наличия гемодинамически значимых коронарных стенозов или развития коронарных осложнений [87]. Однако, несмотря на интенсивное развитие неинвазивных методов исследования, коронарная ангиография (КАГ) остается «золотым стандартом», позволяющим

определить характер, локализацию и степень атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА), протяженность патологического процесса, состояние коллатерального кровообращения, оценить ряд важных гемодинамических параметров ЛЖ и дает возможность наиболее объективно выбрать способ лечения [25].

До настоящего времени используется визуальная оценка сосудистого поражения со следующей характеристикой: нормальная коронарная артерия, измененный контур артерии без определения степени стеноза, сужение < 50 %, сужение на 51–75 %, 76–95 %, 95–99 % (субтотальное), 100 % (окклюзия). Гемодинамически незначимым считается сужение просвета сосуда < 50 % [19], однако, несмотря на это, они могут проявляться клинически в острой или хронической форме ИБС, и у больных с незначительной степенью обструкции иногда бывает значительно больше сердечно-сосудистых осложнений в период долгосрочного наблюдения, чем у больных с неизменными коронарными артериями. С другой стороны, у больных без гемодинамически значимых стенозов и с подтвержденным спазмом КА прогноз достоверно лучше, чем у пациентов с обструктивным поражением КА [145]. Некоторые прогностические показатели используются для того, чтобы соотнести тяжесть заболевания с риском последующих сердечно-сосудистых событий. Наиболее простая и широко используемая классификация поражения коронарных артерий – однососудистое, двухсосудистое, трехсосудистое поражение или поражение ствола левой коронарной артерии [175].

Выделение неосложненной и осложненной формы стабильной стенокардии имеет важное практическое значение. Прогноз больных стабильной стенокардией в основном определяют два фактора: тяжесть коронарного атеросклероза и наличие перенесенного инфаркта миокарда. Неосложненное течение стабильной стенокардии характеризуется относительно благоприятным прогнозом заболевания. Наиболее серьезными осложнениями в течение стабильной стенокардии являются развитие инфаркта миокарда, внезапной смерти или нестабильной стенокардии, создающей угрозу для развития инфаркта миокарда. Прогноз больных стенокардией, перенесших инфаркт миокарда, хуже и зависит

от степени снижения сократительной функции ЛЖ и наличия нарушений ритма [25; 118].

Распространенность, тяжесть и локализация стеноза коронарных артерий имеют важное прогностическое значение у больных стенокардией [175]. Наиболее сильное влияние на прогноз оказывают количество стенозированных сосудов и степень прогрессирования стенозирующего процесса [25; 99; 128; 148; 160; 175]. По данным исследования CASS тяжесть коронарного атеросклероза выше у мужчин, чем у женщин в одинаковых возрастных группах и имеет тенденцию к увеличению с возрастом [98]. Так трехсосудистое поражение встречалось у 20 % пациентов в возрасте 30–39 лет, у 50 % пациентов 50–60 лет, а у больных 60 лет и старше – в 70 % случаев. Стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) намного чаще встречался в 70-летнем возрасте и старше (24 % против 8–18 % у более молодой группы больных) [98]. Распространенность и тяжесть атеросклероза выше при наличии типичной клинической картины стенокардии, при положительных нагрузочных пробах, снижении АД в процессе нагрузки, наличии участков гипоперфузии при проведении сцинтиграфии миокарда, или зон гипокинеза при выполнении стресс-эхокардиографии (стресс-ЭХОКГ) [19; 175]. Также частота приступов стенокардии зависит от тяжести поражения коронарных артерий [128; 148]. По результатам исследования ACTION при однососудистом поражении КА доля пациентов с редкими приступами стенокардии (менее 1 в неделю) составила 38 %, с частыми (4–6 в неделю) и ежедневными – 29 %. Напротив, при стенозах более чем в двух артериях, редкие приступы наблюдались в 24 % случаев, частые и ежедневные – 33–38 % [128]. Прогноз больных при сходном поражении передней нисходящей или огибающей артерии существенно не различается. При изолированном поражении правой коронарной артерии прогноз менее тяжелый. Если при поражении двух коронарных артерий смертность больных в среднем составляет 9 % за 5 лет наблюдения, то при поражении трех сосудов смертность увеличивается до 15 %. Наиболее тяжелый прогноз отмечается у больных с поражением основного ствола ЛКА и многососудистыми поражениями [8; 25; 160]. На фоне медикаментозной терапии смертность в течение 18 месяцев наблюдения составила 19 %, в течение 2-х лет –

29 % и в течение 5 лет – 43 % [25]. Смерть и ИМ нечасто развиваются у больных ИБС с отсутствием ангиографических признаков стенозирующего поражения. Коронарная смертность у таких пациентов составляет около 0,5 % в год [19]. В регистре CASS 12-летняя выживаемость на фоне медикаментозной терапии у пациентов с неизменными коронарными артериями составила 91 %, у больных с поражением одного сосуда 74 %, двух – 59 % и трех сосудов – 50 % ($p < 0,001$) [98]. По результатам исследования ACTION получены данные о зависимости частоты приступов стенокардии и потребности в реваскуляризации миокарда. Операция КШ реже применялась у пациентов в отсутствие ангинальных приступов (в 15 % случаев), а у пациентов с ежедневными приступами прибегали к КШ в 28 % случаев ($p < 0,0001$). То же самое применимо к операции ЧКВ: перенесли вмешательство 20 % больных без ангинальных атак и 28 % - с ежедневными приступами ($p = 0,03$). Процент пациентов, подвергшихся и ЧКВ, и КШ составил 2 % в отсутствие ангинальных атак, 9 % – с ежедневными приступами ($p < 0,0001$) [128; 148]. Наиболее часто сердечно-сосудистые события осложняют течение стенокардии у больных с сочетанием ИБС и АГ. При этом частота инфарктов, инсультов и других сердечно-сосудистых осложнений может быть связана как с характером поражения коронарного русла, так и с выраженностью АГ. В исследовании ACTION показано, что частота инсультов не коррелирует с тяжестью и распространенностью коронарного атеросклероза, а тесно связана с величиной артериального давления [128; 148].

1.3 Роль N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида как предиктора осложнений при стабильной стенокардии в сочетании с артериальной гипертензией

У пациентов с установленным или подозреваемым кардиоваскулярным заболеванием все чаще оценивается содержание различных биомаркеров, как показателей наличия заболевания, его тяжести или активности, а также как критериев прогноза и эффективности лечения [129]. В течение многих лет изучают информативность BNP и Nt-proBNP у больных ИБС без хронической

сердечной недостаточности (ХСН).

Семейство натрийуретических пептидов представлено структурно родственными пептидами из 22–53 аминокислот и включает атриальный натрийуретический пептид (ANP), мозговой или натрийуретический пептид В типа (BNP), натрийуретический пептид С типа (CNP) и наименее изученный натрийуретический пептид типа D [1; 131]. Эти пептиды обладают vasoактивностью с вазодилататорными и диуретическими свойствами и играют важную роль в кардиоваскулярном гомеостазе. BNP ингибирует симпатическую нервную и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы [1; 131]. Основным стимулом секреции натрийуретических пептидов является повышение напряжения миокарда при увеличении давления в левом желудочке сердца [1; 9; 43; 129]. Зрелая форма BNP, секретируемая преимущественно в желудочках сердца, происходит из высокомолекулярного предшественника proBNP (1-108) [1; 43]. BNP накапливается в кардиальной ткани человека главным образом как BNP-32, и в меньших количествах в виде предшественника proBNP (1-108) [5; 143]. В плазме циркулируют BNP-32, высокомолекулярная форма BNP и N-терминальная часть proBNP (1-76), расщепляющаяся впоследствии на Nt-proBNP (8-29) и mid-proBNP (32-57). Концентрация Nt-proBNP в четыре раза выше концентрации BNP-32 после ИМ и при ХСН и поэтому данный пептид является лучшим маркером ранней кардиальной дисфункции по сравнению с BNP-32. К тому же Nt-proBNP гораздо устойчивее BNP к выведению из системы кровообращения, так как обладает очень высокой стабильностью в плазме [43]. BNP является гормонально не активным, после выработки определяется в крови в течение нескольких дней, период полужизни составляет около 60–120 минут. Уровень Nt-proBNP не подвержен циркадным ритмам. В связи с вышеизложенным, в последнее время показано преимущество определения Nt-proBNP [165]. Поскольку повышенные уровни BNP появляются в плазме крови раньше, чем становятся заметны клинико-инструментальные признаки дисфункции ЛЖ и застойной сердечной недостаточности, то определение Nt-proBNP практически незаменимо для диагностики этой патологии на ранних стадиях, оказываясь чувствительнее ЭХОКГ [1].

Имеется достаточно сведений о роли Nt-proBNP как предиктора смерти и кардиоваскулярных событий в популяции лиц с хронической сердечной недостаточностью [1; 9; 65; 129; 143], острым коронарным синдромом [45; 121; 129], перенесенным инфарктом миокарда [129] и повышенным коронарным риском [97; 129; 131; 138]. Также Nt-BNP показал себя, как важный предиктор смертности, независимый от фракции выброса ЛЖ и традиционных ФР не только у пациентов с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью, но и в общей популяции [9; 131; 141; 142; 175].

Несмотря на то, что связь между уровнем Nt-proBNP в плазме и кардиоваскулярным риском может быть вызвана напряжением миокарда, вероятно на циркулирующие натрийуретические пептиды влияют гипертрофия и фиброз ЛЖ, ишемия миокарда, системные и локальные уровни нейрогормонов и воспалительных цитокинов [129; 131; 138; 157]. Секреция BNP *in vitro* стимулируется эндотелином А, ангиотензином II, ФНО- α [129]. Британские исследователи во главе с Adnan Nadir (University of Dundee) сообщили, что натрийуретический пептид В-типа может служить биомаркером исходной миокардиальной ишемии [138]. Выполнив мета-анализ 16 исследований потенциальной связи между BNP и индуцибельной миокардиальной ишемией как индикатора неинвазивного стресс-теста, исследования сообщили о данных по 2 784 пациентам. Пять исследований включали данные по одному BNP, четыре оценили только Nt-proBNP, и пять включили данные и по BNP, и по Nt-proBNP. В объединенных исследованиях BNP имел 71 %-чувствительность и 52 %-специфичность для обнаружения стресс-индуцированной миокардиальной ишемии. В шести исследованиях, которые исключили пациентов с известной сердечной недостаточностью или сниженной фракцией выброса, объединенная специфичность была незначительно выше (74 %). При этом Nt-proBNP имел более высокую чувствительность (74 %), чем BNP (67 %), специфичность (53 % против 60 %, соответственно) и диагностические отношения шансов (4,3 против 5,1) соответственно [138].

Существуют данные о взаимосвязи уровня Nt-proBNP с выраженностью коронарного атеросклероза при стабильной ИБС [155] и величиной

ишемизированной области [102]. Концентрация натрийуретического пептида выше у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами КА по сравнению с пациентами со стенозами КА менее 50 % ($p = 0,007$). Уровень повышения натрийуретического пептида в плазме коррелировал с распространенностью атеросклеротического поражения и вовлеченностью ствола левой коронарной артерии (СтЛКА). Концентрация Nt-proBNP прогрессивно увеличивалась при одно-, двух- и трехсосудистом поражении. Максимальный уровень натрийуретического пептида наблюдался при стенозе СтЛКА ($p = 0,001$) [155]. Схожие данные были получены и в других работах [121; 131; 141; 142; 169]. Более высокие значения Nt-proBNP ассоциировались с более распространенным поражением коронарных артерий при сохраненной фракции выброса (ФВ) ЛЖ [13; 45], с наличием у больных стабильной стенокардией напряжения ишемических изменений. Kirsten Bibbins-Domingo обнаружил сильную связь между уровнем BNP и индуцированной нагрузкой ишемией миокарда у пациентов со стабильной стенокардией, особенно перенесших инфаркт миокарда [96]. Это натолкнуло исследователей на мысль о том, что повышение уровня натрийуретического пептида связано с повышенным риском последующих сердечно-сосудистых событий. Kragelund высказал мысль о том, что ангиографическое исследование коронарных артерий может неточно определить повреждение сосудистой стенки атеросклеротическим процессом, что даст неполную информацию о тяжести ишемического процесса, в то время как прогностическая ценность Nt-proBNP может быть более чувствительной [131]. В его работе, оценивающей уровень Nt-proBNP у пациентов со стабильной ИБС, более высокие значения этого маркера встречались у лиц более старшей возрастной категории, перенесших инфаркт миокарда, имеющих более выраженные изменения коронарных артерий, большие значения конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ и сопутствующий сахарный диабет. Более высокий функциональный класс стенокардии напряжения свойственен лицам с большими значениями Nt-proBNP. Напротив, стенокардия напряжения I функционального класса (ФК) давала более низкие показания Nt-proBNP ($p = 0,001$). Кроме того, более высокие значения Nt-proBNP ассоциировались у

больных стабильной стенокардией напряжения с более низкими показателями выживаемости от всех причин ($p < 0,001$) [131; 141; 142]. Существуют работы, показывающие зависимость концентрации Nt-proBNP от тяжести и распространенности некоронарного атеросклероза [13].

У пациентов с АГ уровень натрийуретических пептидов коррелирует со степенью гипертрофии ЛЖ [2; 116]. По уровню BNP можно идентифицировать пациентов с расширением ЛП, гипертрофией ЛЖ, также его уровень соотносится с показателями диастолической и систолической функции ЛЖ [1; 9; 11; 94; 136; 143]. Принимая во внимание тот факт, что гипертрофия ЛЖ увеличивает вероятность последующих кардиоваскулярных событий, можно предположить, что большая частота неблагоприятных исходов у пациентов с повышенным уровнем натрийуретического пептида в плазме связана с распространением кардиоваскулярных заболеваний [129]. В популяции пациентов со стабильной ИБС и АГ без проявлений ХСН умеренное повышение Nt-proBNP может отражать повышенный риск последующих кардиоваскулярных событий через связь между гипертрофией ЛЖ, фиброзом и атеросклеротическим процессом [129]. Была отмечена прямая зависимость между уровнем Nt-proBNP и величиной пульсового давления ($p < 0,05$) [2; 104].

1.4 Приверженность к лечению больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и факторы, влияющие на нее

В настоящее время проблема комплаентности при длительном приеме лекарственных препаратов занимает одно из центральных мест в рациональной фармакотерапии хронических заболеваний [69]. Проблема соблюдения больными врачебных предписаний была актуальна практически всегда. Плохая приверженность к лечению является распространенной. По данным ВОЗ примерно половина всех хронических больных не выполняет медицинские рекомендации [69]. Даже в клинических исследованиях средние уровни приверженности при лечении хронических состояний составляют всего 43–78 % [101]. Плохая приверженность приводит к существенному ухудшению течения

заболевания, смерти и увеличению расходов системы здравоохранения. Врачи могут улучшить приверженность лечению, подчеркивая значение соблюдения схемы лечения, назначая простую схему и учитывая особенности образа жизни пациента.

Понятие «комплаенс» было предложено для обозначения правильности соблюдения больным рекомендаций врача («compliance» – уступчивость, податливость). Оно описывает особенности поведения больного в отношении всего спектра медицинских назначений: правильности приёма лекарств, точности выполнения нелекарственных процедур, следования диете, ограничения вредных привычек, формирование здорового образа жизни [15; 69]. Приверженность к медикаментозному лечению обычно определяют как степень приема пациентами назначенных им препаратов. Результатами отсутствия комплаенса обычно становятся: значительное снижение эффективности терапии, потеря времени, неоправданно частая смена терапевтической тактики, что приводит к хаотичности лечения и полипрогмазии, обострению взаимного непонимания между врачом и больным, к потере интереса врача к больному и к снижению доверия больного к медицине вообще и к конкретному врачу в частности [15]. По данным ВОЗ, приверженность – это многокомпонентный феномен, определяемый следующими группами факторов:

- 1) демографическими;
- 2) связанными с пациентом;
- 3) связанными с врачом;
- 4) связанными с лечением;
- 5) связанными с заболеванием;
- 6) обусловленными взаимодействием системы здравоохранения, врача и пациента [39; 62; 69; 78; 105].

К демографическим причинам можно отнести возраст, пол, уровень образования, социальную занятость и социальное окружение, наличие семьи, этническую принадлежность, уровень культуры, уровень доходов. Однако, по данным других источников, такие факторы, как пол, уровень образования и социально-экономический фактор, не являются предикторами приверженности к

лечению [39]. Больные пожилого возраста, как правило, лучше соблюдают рекомендации по лечению, но этот эффект нередко нивелируется количеством прописанных препаратов, что всегда ухудшает комплаентность [78; 168]. Нездоровый образ жизни, в частности курение, злоупотребление алкоголем и гиподинамия в большей степени связаны с плохой приверженностью к терапии [39; 69].

К причинам, связанным с пациентами, относятся: быстрое снижение АД, при котором самочувствие может ухудшиться; непонимание сущности болезни и ее последствий; непонимание пользы от снижения АД и выгоды лечения; недоверие лечению и снижению мотивации; расстройства психики, в том числе депрессии; боязнь привыкания к препарату и побочных эффектов, либо их наличие, в результате чего довольно часто пациенты самостоятельно отказываются от лечения; трудности в понимании аннотации к препарату, которая может пугать пациента; неадекватный контроль сопутствующих ФР (курение, ожирение, гиподинамия, диета, алкоголь, хроническая боль, СД и др.); недоступная цена антигипертензивных препаратов [69; 146; 159].

Причины, связанные с врачом, следующие: несоблюдение современных рекомендаций; отсутствие стремления к достижению целевого АД (клиническая инертность); возраст врача; низкая мотивация и низкий уровень удовлетворенности работой, как крайнее его проявление – «профессиональное выгорание»; нераспознанные вторичные формы АГ. Отсутствие готовности врача к интенсификации терапии (из-за боязни побочных эффектов, возможных метаболических эффектов, осложнений, страха увеличения стоимости лечения, а также отсутствие субъективной убежденности в необходимости снижения АД у конкретного больного) приводит и к ухудшению комплаентности пациентов [38; 39; 62; 69; 105; 146; 168].

К причинам, связанным с лечением, относятся многокомпонентное лечение и сложный режим приема препаратов, так как это сопровождается большей стоимостью лечения, субъективным неприятием больного, включая страх большого количества препаратов и соответственно некорректностью их приема; размер и вкус таблетки; упаковка; длительность терапии; кратность приема;

стоимость лечения; недостаточная эффективность лечения в результате недостаточной дозировки препарата, неоправданного акцента на монотерапию, недостаточного использования комбинированной антигипертензивной терапии, либо использования нерациональных комбинаций препаратов; побочные эффекты; одновременный прием препаратов, повышающих АД, либо уменьшающих эффект антигипертензивных препаратов; изменения в терапии (чем быстрее происходит подбор эффективного лечения, тем лучше в последующем приверженность больного к этому лечению) [18; 38; 42; 146; 156].

Причины, связанные с заболеванием, это – бессимптомное течение; стабильность клинических симптомов, улучшение субъективного самочувствия; отсутствие симптомов повышения АД; неэффективность контроля АД; наличие хронического заболевания, требующего длительной терапии [39; 68; 146].

Причины, связанные с взаимодействием системы здравоохранения, врача и пациента, следующие: обстоятельства при визите, включая время ожидания и кратность визитов, нервозность врача и пациента; качество и эффективность диалога; доступность помощи; отношение врача к больному и его болезни; адекватность информации, представленной врачом, в том числе о необходимости постоянного приема антигипертензивных препаратов; транспортная доступность лечебно-профилактического учреждения [39; 146].

Перечисленные группы факторов, влияющих на комплаенс, являются общими для многих хронических заболеваний, в том числе и для пациентов с артериальной гипертензией и ИБС. Среди причин неадекватного контроля АД решающее значение имеют недостаточная эффективность, плохая переносимость антигипертензивной терапии, как следствие – отсутствие приверженности больных лечению. Неосложненная мягкая гипертония зачастую имеет асимптомное течение и не ухудшает качество жизни, поэтому любые, даже незначительно выраженные нежелательные эффекты гипотензивной терапии могут ухудшить самочувствие больного и вызвать отказ от постоянного приема лекарства [80]. Однако наличие в анамнезе сердечно-сосудистого события (инфаркт миокарда или инсульт) заставляет пациентов более серьезно относиться к лечению. Так в исследовании ACTION продемонстрировано, что данная

категория лиц чаще получает антигипертензивную терапию, в сравнении с пациентами без сердечно-сосудистого события [148]. Также в данном исследовании показано, что с увеличением частоты приступов стенокардии от редких до ежедневных возрастала доля пациентов, принимающих 2 и более антиангинальных препарата, от 52 до 86 % [128]. Наличие осложнений ИБС также оказало влияние на комплайенс. Доля пациентов, принимающих дезагреганты была выше среди тех, кто перенес реваскуляризацию миокарда или сердечно-сосудистое событие (89–92 %) в сравнении с группой пациентов с неосложненной стенокардией (82 %). Схожая ситуация наблюдалась относительно приема статинов: препараты принимали 69–75 % больных с осложненным течением стенокардии и 60 % больных с неосложненным течением [128; 148].

Когда имеются перечисленные предикторы низкого комплайенса, врачи должны предусматривать такую возможность. Впрочем, даже пациенты без приведенных индикаторов зачастую пропускают прием назначенных препаратов. Следовательно, следует всегда думать о возможности плохой приверженности при отсутствии ответа на терапию. Для улучшения способности пациента придерживаться схемы лечения следует рассматривать все потенциальные препятствия для приверженности к лечению. Наибольший эффект будет иметь расширенный взгляд, который будет принимать во внимание способность пациента придерживаться схемы лечения, а также взаимодействие между пациентом и врачом, пациентом и системой здравоохранения [171].

Стратегии повышения приверженности для пациента: знать факторы риска заболевания и их серьезность; верить в эффективность лечения; знать цели лечения и ожидаемый эффект от терапии, иметь мотивацию; знать средства достижения цели и обладать определенными навыками [39; 78].

Стратегии повышения приверженности, рекомендации для врача: назначать визиты в удобное время; упростить, адаптировать и отслеживать лечение (достижение лучшей переносимости терапии, подбор оптимального режима дозирования и способа введения, учёт режима дня и жизненного стиля больного); «привязать» прием препаратов к повседневной активности, например, бритье,

чистка зубов и т. д.; обсуждать с пациентом лечение; стимулировать приверженность; вовлекать в процесс лечения членов семьи [39].

Пациенты, которым тяжело удерживать адекватную приверженность к лечению, нуждаются в более интенсивных стратегиях и назначении более безопасной схемы лечения [109]. Новые технологии, такие как контакты через мобильные телефоны, напоминание при помощи электронных средств и специальные коробочки для лекарств, которые имеют отсеки разного цвета для разных дней недели и позволяют принимать несколько препаратов по схеме без существенных отклонений даже пожилым пациентам, могут содействовать достижению задач лечения у пациентов с наибольшими трудностями [62, 110]. Повышение приверженности к лечению дает больному лучшие результаты терапии, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и повышение качества жизни, это значительно облегчает работу врачу и снижает расходы государства [39; 42]. Создание мотивации к лечению и ее удержание в течение длительного времени – задача, которая может быть решена только при условии комплексной работы государства, учреждений здравоохранения, образовательной системы и т. п. [39].

Анализ литературы, посвященный вопросам оценки ФР, клинического течения, приверженности лечению больных стабильной стенокардией в сочетании с АГ, обнаружил, учитывая высокую распространенность ИБС и продолжающийся рост смертности от ССЗ, необходимость более активной борьбы с факторами риска атеросклероза в качестве первичной и вторичной профилактики. В литературе не описано значение оценки уровня Nt-proBNP у больных ИБС в сочетании с АГ. Остается неясным, можно ли использовать его определение для оценки тяжести у больных ИБС и АГ в отсутствие ХСН и для стратификации риска данной категории лиц. Также крайне важна работа, направленная на повышение приверженности больных к лечению при уже имеющихся ССЗ.

ГЛАВА 2 ДИЗАЙН, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

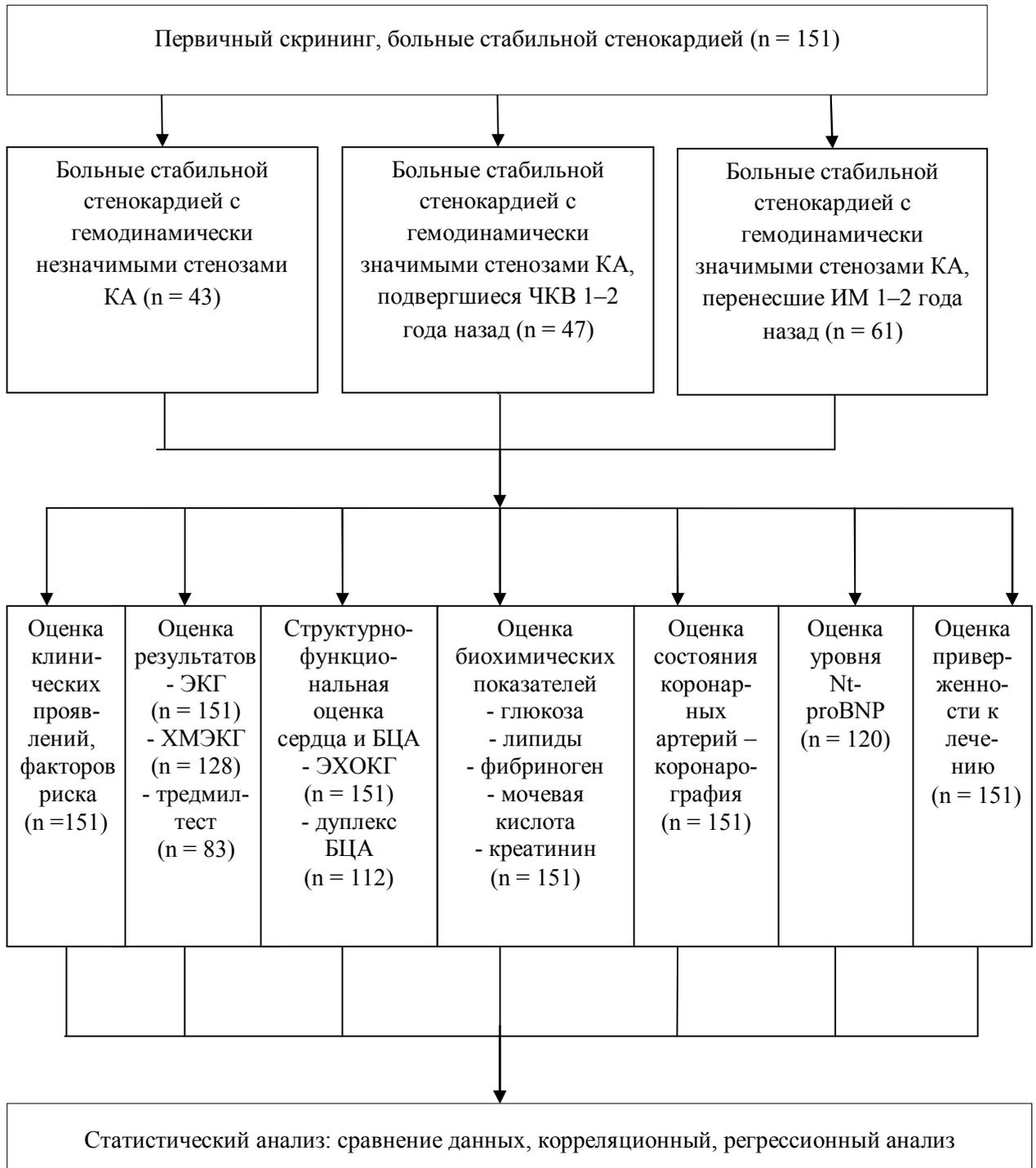


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Дизайн исследования – обсервационное описательное исследование в трех параллельных группах. Работа проводилась на базе Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера в период с октября 2009 года по октябрь 2013 года.

Критерии включения:

а) мужчины в возрасте до 75 лет;
б) стабильная стенокардия 1–3 функционального класса с различным поражением коронарных артерий:

1) стабильная стенокардия с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий без чрескожного коронарного вмешательства и инфаркта миокарда в анамнезе;

2) стабильная стенокардия с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий и чрескожным коронарным вмешательством, осуществленным 1–2 года назад;

3) стабильная стенокардия с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий и перенесенным инфарктом миокарда давностью от 1 до 2 лет;

в) гипертоническая болезнь 3 стадии, 1–3 степени.

Критерии исключения:

а) сахарный диабет;

б) острый коронарный синдром давностью менее 3 месяцев;

в) инфаркт миокарда давностью менее 1 года;

г) хроническая аневризма левого желудочка;

д) постоянная форма фибрилляции и трепетания предсердий;

е) АВ > I степени;

ж) ХСН > II ФК NYHA;

и) симптоматическая артериальная гипертензия;

к) онкологические заболевания;

л) заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции;

м) болезни крови;

н) бронхиальная астма, требующая назначения глюкокортикостероидов;

- о) хроническая обструктивная болезнь легких средней и тяжелой степени;
- п) дыхательная недостаточность II-III ст.;
- р) хроническая болезнь почек С3б–С5 стадии;
- с) ожирение с ИМТ более 40 и ОТ > 120 см;
- т) туберкулез и другие хронические заболевания в стадии обострения;
- у) наркомания.

Этическая сторона вопроса. Каждый пациент перед включением в исследование давал письменное информированное согласие. Проведенное исследование одобрено Комитетом по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 56 от 17.09.2013) на основании этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

Критериями диагноза ИБС служили клинические признаки (типичные ангинозные боли, положительный эффект от приема нитратов) в сочетании с одним или более следующих критериев:

- а) документированный инфаркт миокарда в прошлом;
- б) положительный нагрузочный тест;
- в) подтверждение ишемии миокарда при холтеровском мониторинге;
- г) поражение коронарного русла, выявленное при коронарографии.

Обследованы 151 мужчина в возрасте 34–75 лет (средний возраст $(54,8 \pm 0,7)$ лет). Больные были разделены на три группы в зависимости от тяжести поражения коронарных артерий и перенесенного в анамнезе инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства. Первую группу составили 43 пациента со стабильной стенокардией давностью от 1 до 10 лет, у которых при проведении коронароангиографии выявлены гемодинамически незначимые стенозы КА. Во вторую группу вошли 47 пациентов со стабильной стенокардией, подвергшиеся ЧКВ от 1 до 2 лет назад в связи с наличием гемодинамически значимого (> 70 %) стеноза коронарных артерий. Третью

группу составили 61 больной стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий и перенесенным инфарктом миокарда давностью от 1 до 2 лет.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Оценка кардиоваскулярных факторов риска

Оценивались статус курения, уровень физической активности, количество употребляемого алкоголя.

На основе предложенных опросников выделялись три группы лиц по отношению к курению: никогда не курившие, курящие, бросившие курить.

По уровню физической активности пациенты подразделялись на 4 группы: физически неактивные, имеющие низкий, средний и высокий уровни физической активности. К физически неактивным относились лица, которые в основном сидят на работе или не работают, при этом ходят менее 30 минут в день и совсем не занимаются физической активностью в свободное от работы время. Лица с низким уровнем физической активности (ФА) – в основном сидят на работе или не работают, при этом ходят от 30 до 60 минут в день и не занимаются физической активностью в свободное от работы время. Лица, имеющие средний уровень физической активности в основном ходят или поднимают и переносят небольшие тяжести на работе, или ходят от 60 до 90 минут в день, или занимаются физической активностью в свободное от работы время от 1 до 4 дней в неделю. Имеющими высокий уровень ФА считались лица, занимающиеся тяжелой физической работой, или те, которые ходят от 90 минут в день и больше, или выполняют физические нагрузки в свободное от работы время 5 или более дней в неделю.

Расчет потребления чистого алкоголя проводился на основе опросников, предложенных в Руководстве по мониторингованию поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний [47]. Для каждого респондента рассчитывалось среднее потребление (М) каждого вида алкогольных напитков

(граммов в день) по следующим формулам. Для лиц, потребляющих продукт ежедневно: $M = \text{граммов на прием} \times \text{частота приема в день}$; для лиц, потребляющих продукт несколько раз в неделю: $M = \text{граммов на прием} \times \text{частота приема в неделю} / 7$; для лиц, потребляющих продукт несколько раз в месяц: $M = \text{граммов на прием} \times \text{частота приема в месяц} / 30$; для лиц, потребляющих продукт несколько раз в год: $M = \text{граммов на прием} \times \text{частота приема в год} / 365$. Для каждого респондента рассчитывалось суммарное среднее потребление чистого алкоголя в день как среднее потребление чистого алкоголя из пива, сухого вина, крепленых и крепких алкогольных напитков. При оценке потребления алкогольных напитков (в пересчете на чистый этанол) использовались следующие массовые (весовые) концентрации этанола: для пива – 0,04 г этанола/мл напитка; для сухого вина (шампанского) – 0,0927; для крепленого вина – 0,1227; для крепких спиртных напитков (водка, коньяк и т. п.) – 0,3227 г этанола/мл напитка. Критерием избыточного употребления алкоголя считалось потребление более 20 г чистого алкоголя в день.

Также изучался немодифицируемый ФР – наследственность по ССЗ. Оценивалось возникновение ранних (до 55 лет) ССЗ (АГ и ИБС) у родственников первой линии родства.

Наличие избыточной массы тела и ожирения определялось согласно индексу массы тела (ИМТ), абдоминальное ожирение оценивалось измерением окружности талии (ОТ) в положении стоя по средней точке расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер [49]. Признаком абдоминального ожирения считалось увеличение $ОТ > 94$ см [49].

Диагноз метаболического синдрома устанавливался на основании наличия абдоминального ожирения и двух дополнительных критериев:

- артериальная гипертензия ($АД \geq 130/85$ мм рт. ст);
- повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л);
- повышение уровня ХС ЛПНП ($> 3,0$ ммоль/л);
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа

после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ ммоль/л и $\leq 11,1$ ммоль/л [49].

2.2.2 Инструментальные методы исследования

Электрокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочное тестирование, эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий выполнялись в отделении функциональной диагностики и ультразвуковых методов исследования Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера (заведующий отделением – Цибина Т. Г.). Коронарная ангиография проводилась в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера (заведующий отделением – Сусоев Н. И.).

Измерение артериального давления (АД)

Измерение АД проводилось по стандартной методике Н. С. Короткова с соблюдением следующих условий [18]:

- обследуемый находится в положении сидя в удобной позе, рука на столе;
- манжета накладывается на плечо на уровне сердца, нижний край ее располагается на 2 см выше локтевого сгиба;
- исключалось употребление кофе, крепкого чая и сигарет в течение 1 часа перед измерением;
- исключалось применение симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли;
- измерение проводили в покое после 5-минутного отдыха.

Для оценки уровня АД на каждой руке выполнялось измерение не менее трех раз с интервалом не менее одной минуты; при разнице 8 мм рт. ст. и более производили два дополнительных измерения. За конечное (регистрируемое) значение принимали среднее из трех значений. Для диагностики АГ выполняли не менее двух измерений с разницей не менее одной недели. При первичном осмотре пациента измерение АД производили на обеих руках. В дальнейшем измерение производили на той руке, где АД выше [49]. Степени и стадии артериальной гипертензии оценивались согласно Рекомендациям РМОАГ, РКО 2010 г.

Электрокардиография

Электрокардиограмма регистрировалась в 12 отведениях по стандартной методике с помощью аппаратуры фирмы «Schiller» (Швейцария).

Холтеровское мониторирование ЭКГ

24-часовая запись ЭКГ проводилась на аппарате фирмы Siemens. ЭКГ записывалась по двум каналам с последующей обработкой записи на программно-аппаратном комплексе.

Нагрузочное тестирование

Нагрузочное тестирование проводилось в положении больного стоя на тредмиле «Megacart» фирмы SIEMENS с компьютерной приставкой для проведения и обработки полученных данных. Все пробы проведены после предварительной отмены антиангинальных препаратов всех групп (нитраты за одни сутки, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция за двое суток). Пробу прекращали при появлении следующих критериев [3; 19]:

- 1) достижение субмаксимальной величины частоты сокращений сердца (ЧСС) (75 % от максимальной для возраста), которая высчитывалась по формуле $ЧСС_{max} = 220 - \text{возраст (лет)}$;
- 2) развитие типичного приступа стенокардии;
- 3) появление угрожающих нарушений ритма (частая, политопная или залповая желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия или пароксизмальная мерцательная аритмия);
- 4) появление нарушений проводимости (блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада);
- 5) выраженная депрессия сегмента ST (депрессия сегмента ST > 2 мм является относительным показанием; если депрессия сегмента ST составляет > 4 мм, то это является абсолютным показанием к прекращению пробы);
- 6) подъем сегмента ST ≥ 1 мм;
- 7) повышение САД более 220 мм рт. ст., САД более 110 мм рт. ст.;
- 8) стойкое снижение САД более чем на 10 мм рт.ст.;
- 9) появление неврологической симптоматики (головокружение, нарушение координации движений, головная боль);

- 10) возникновение симптомов перемежающейся хромоты;
- 11) появление выраженной одышки (число дыханий более 30 в 1 минуту);
- 12) развитие утомления больного, его отказ от дальнейшего выполнения пробы;
- 13) как мера предосторожности по решению врача;
- 14) технические сложности, не позволяющие мониторировать ЭКГ или АД.

Противопоказания для проведения нагрузочного теста:

а) абсолютные:

- 1) острая стадия инфаркта миокарда;
- 2) нестабильная стенокардия;
- 3) неконтролируемые нарушения ритма сердца, сопровождающиеся симптомами или гемодинамическими нарушениями;
- 4) аортальный стеноз с выраженной симптоматикой;
- 5) неконтролируемая ХСНБ и III стадий или III-IV ФК по NYHA;
- 6) тромбоэмболия легочной артерии;
- 7) острый миокардит или перикардит;
- 8) острый разрыв (расслоение) аорты;
- 9) острый тромбофлебит;
- 10) острое нарушение мозгового кровообращения;
- 11) лихорадка;

б) относительные:

- 1) стеноз СтЛКА или эквивалентное поражение;
- 2) аневризма сердца и сосудов;
- 3) выраженная гипертензия (систолическое АД более 220 мм рт. ст. или диастолическое АД более 100 мм рт. ст.);
- 4) тахикардия неясного генеза (ЧСС более 100 уд/мин);
- 5) полная блокада ножек пучка Гиса;
- 6) гипертрофическая кардиомиопатия и другие формы с обструкцией выносящего тракта ЛЖ;
- 7) высокие степени синоатриальной и атриовентрикулярной блокад;

- 8) облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей;
- 9) выраженный остеоартроз;
- 10) выраженная легочная гипертензия [3; 19].

К изменениям сегмента ST, на основании которых проба расценивалась как положительная, относятся:

- 1) горизонтальное или направленное косо вниз, снижение сегмента ST на 1 мм и более;
- 2) косовосходящее снижение сегмента ST на 2 мм и более в 0,08 сек от точки j;
- 3) элевация сегмента ST на 1 мм и более.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась в метаболических единицах (эквивалентах, METs). Метаболический эквивалент – это показатель, косвенно отражающий активность метаболических процессов в организме путем расчета потребления O_2 при заданной нагрузке. За исходную величину (1 METs) принят уровень метаболизма (потребление O_2) в покое. При увеличении нагрузки метаболизм возрастает, следовательно, количество METs возрастает [3]. Оценка функциональных классов по результатам нагрузочного тестирования представлена в таблице 1 [19].

Таблица 1 – Критерии определения ФК стенокардии по результатам нагрузочного тестирования

Показатель	Функциональные классы стенокардии			
	I	II	III	IV
Толерантность, METs	> 7,0	4–6,9	2,0–3,9	< 2,0

Для объективизации функционального статуса хронической сердечной недостаточностью использовался тест 6-минутной ходьбы. Больному рекомендовалось в течение 6 минут ходить по размеченному по 1 м коридору в максимально быстром для него темпе. Врач измерял дистанцию, которую больной проходит за 6 минут. Если больной вынужден был остановиться для отдыха, это время отдыха включается в отведенные больному 6 минут (таблица 2) [48].

Таблица 2 – Параметры физической активности при различных ФК ХСН (по NYHA)

Выраженность ХСН, ФК	Дистанция 6-минутной ходьбы, м
Нет ХСН	> 551
I ФК ХСН	426–550
II ФК ХСН	301–425
III ФК ХСН	151–300
IV ФК ХСН	< 150

Эхокардиография

Эхокардиография проводилась на аппарате фирмы «Acuson Aspen» (США). Исследование выполнялось в М-импульсном по общепринятой методике с использованием датчика с частотой 3,5 МГц из парастернального и апикального доступов. Оценивались размеры полостей, кинез, сократительная способность миокарда в двухмерном и одномерном режимах. Для оценки сократительной способности миокарда определялась фракция выброса по Teichhol. Нормальным показателем систолической функции ЛЖ считалась ФВ > 50 % [48].

За индекс массы миокарда левого желудочка принимали отношение массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела, вычисляемой по номограмме. Масса миокарда рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{Масса миокарда ЛЖ (г)} = 1,04 \times [(\text{ТМЖП, см} + \text{ТЗС, см} + \text{КДР, см})^3 - (\text{КДР, см})^3] - 13,6.$$

Критериями диагностики гипертрофии ЛЖ являлись значения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ≥ 125 г/м² [18].

Состояние диастолической функции ЛЖ оценивалось по отношению E/A (максимальная скорость раннего диастолического наполнения/максимальная скорость предсердной систолы) и времени изоволюметрического расслабления (IVRT). Признаками нарушения диастолической функции ЛЖ I типа считали увеличение IVRT более 110 мс и/или уменьшение соотношения E/A менее 1,0. При II типе нарушения диастолической функции ЛЖ происходит патологическая «псевдонормализация» диастолического наполнения ЛЖ с увеличением значений

максимальной скорости раннего диастолического наполнения (E) и уменьшением скорости предсердного наполнения (A). В результате отношение E/A увеличивается до 1–2. Эти изменения сопровождаются укорочением фазы изоволюмического расслабления (IVRT) до 70–100 мс. При этом, в отличие от нормального типа диастолического наполнения, скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу обычно < 7 см/с, поскольку нарушается расслабление миокарда [70].

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

Проводилось ультразвуковое исследование сонных артерий на аппарате Vivid 3 фирмы «General Electric» (США). Измерялась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) на трех уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии (как наиболее отдаленной от датчика). Толщина комплекса интима-медиа определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда согласно методике Pignoli и Salonen. За повышение толщины КИМ принимались значения более 0,9 и менее 1,3 мм. Локальные утолщения более 1,3 мм считаются свидетельством присутствия атеросклеротической бляшки [50].

Коронарная ангиография

Сосудистого русла производилась высокотехнологичным методом исследования – селективной коронарографией с помощью ангиографического комплекса фирмы PHILIPS-«IntegrisBH 3 000» в рентгенооперационной по стандартной методике Judkins или Amplatz с использованием чрезкожного феморального доступа. Оценка гемодинамических параметров и электрокардиографический контроль осуществлялись при помощи физиологической станции «Midas 5 000» фирмы HELLIGE. Расчет степени стеноза производился на компьютере центральной станции PHILIPS «IntegrisBH 3 000» с использованием мануальной программы по методике калипометрии.

Оценка тяжести поражения коронарного русла производилась в соответствии с методикой, предложенной Американской Ассоциацией Сердца в «Рекомендациях и показаниях для выполнения операции аортокоронарного

шунтирования» [117].

Учитывались локализация, протяженность, множественность, выраженность атеросклеротического поражения коронарного русла. Оценивались следующие показатели поражения коронарного русла:

- 1) общее количество пораженных сосудов;
- 2) среднее количество пораженных сосудов у одного пациента;
- 3) уровни стенозирования (в процентах);
- 4) локализация поражения.

Под гемодинамически значимым стенозом принимался такой стеноз, при котором сужение просвета сосуда достигало 70 % и более [117]. Термины «одно-», «двух-» и «трехсосудистое» поражение означали гемодинамически значимый стеноз одного, двух, трех и более магистральных сосудов. Стеноз ствола левой коронарной артерии ≥ 50 % приравнивался к трехсосудистому поражению.

К морфологическим проявлениям, позволяющим говорить о высоком риске коронарных осложнений, были отнесены общеизвестные критерии:

- 1) поражение ствола левой коронарной артерии;
- 2) поражение трех и более сосудов;
- 3) поражение проксимального отдела передней нисходящей артерии;
- 4) сочетание поражений проксимального отдела передней нисходящей артерии с поражением основного ствола правой или огибающей артерии [19].

2.2.3 Лабораторные методы исследования

Согласно рекомендациям по лабораторному обследованию при стабильной стенокардии всем больным были определены уровни липидов, гликемии натощак, уровень креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), при наличии показаний – пероральная проба с нагрузкой глюкозой [19]. Концентрация фибриногена и мочевой кислоты в плазме определялись в связи с тем, что данные показатели коррелируют с повышением риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [44; 164].

Оценка уровня глюкозы

Пациентам проводилось измерение уровня глюкозы натощак в капиллярной крови и пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ) на автоматическом анализаторе глюкозы EKSAN – GM («Analita», Литовская республика).

Показаниями к проведению ПГТТ служило наличие тощаковой гликемии 5,6–6,1 мм/л, а также указания на повышение уровня глюкозы в анамнезе. Глюкозотолерантный тест был проведен 108 (71,5 %) пациентам. Показатели глюкозы натощак в капиллярной крови менее 6,1 ммоль/л, а после нагрузки более или равные 7,8 ммоль/л, но менее 11,1 ммоль/л служили критериями нарушения толерантности к глюкозе (таблица 3) [49].

Таблица 3 – Критерии диагноза СД и других видов гипергликемии

Нарушения углеводного обмена	Тощаковая гликемия, ммоль/л	Через 2 часа, ммоль/л
Нарушение толерантности к глюкозе	< 6,1	≥ 7,8 – < 11,1
Нарушение гликемии натощак	≥ 5,6 – < 6,1	< 7,8
Сахарный диабет	≥ 6,1	≥ 11,1

Оценка уровня липидов и других биохимических показателей

Исследование липидного обмена включало в себя определение ОХС, ХС ЛПВП, ТГ и расчет уровня ХС ЛПНП по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) - (\text{ТГ}/2,2 \text{ ммоль/л})$ [71]. Проводилось определение типа дислипидемии согласно классификации Фредриксона, 1965, утвержденной ВОЗ в качестве международной в 1970 г. [71] (таблица 4).

Таблица 4 – Классификация дислипидемии, ВОЗ 1970 г.

Тип ДЛП	Повышенные липопротеиды	ОХС	ТГ	Распространенность	Степень атерогенности
Тип I	ХМ	Повышен	++++	< 1 %	Не атерогенен
Тип IIa	ЛНП	++	Норма	10 %	Высокая
Тип IIb	ЛНП и ЛОНП	++	++	40 %	Высокая
Тип III	ЛПП	++	+++	< 1 %	Высокая

Продолжение таблицы 4

Тип ДЛП	Повышенные липопротеиды	ОХС	ТГ	Распространенность	Степень атерогенности
Тип IV	ЛОНП	Норма или +	++	45 %	Умеренная*
Тип V	ЛОНП и ХМ	++	++++	5 %	Низкая

Примечание – * IV тип ДЛП является атерогенным, если ему сопутствует низкая концентрация ХСЛВП, а также другие метаболические нарушения: гипергликемия, ИР, НТГ.

Также определялись уровни мочевой кислоты, фибриногена, креатинина крови. Рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации с целью оценки функционального состояния почек по формуле СКД-ЕРІ, 2009 г, в модификации 2011 г. [74]:

СКФ при уровне креатинина сыворотки $\leq 0,9$ мг/100 мл = $141 \times (0,993)^{\text{Возраст} \times \text{Креатинин}/0,9} - 0,412$;

СКФ при уровне креатинина сыворотки $> 0,9$ мг/100 мл = $141 \times (0,993)^{\text{Возраст} \times \text{Креатинин}/0,9} - 1,21$.

При СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² хроническая болезнь почек диагностируется даже при отсутствии маркеров повреждения почек [74]. Кроме того, СКФ < 60 мл/мин значительно повышает сердечно-сосудистый риск [27].

Определение уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида в плазме крови

Уровень Nt-proBNP определяли в биохимической лаборатории ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирска с использованием набора реагентов «NTproBNP – ИФА – Бест». Использовался твердофазный одностадийный «sandwich»-вариант иммуноферментного анализа. Материалом служили 100 мкл сыворотки крови. Чувствительность метода – 0,02 нг/мл, диапазон измерения – 0–3 нг/мл. Для исследования использовалось 100 мкл сыворотки крови.

Нормальные значения уровня Nt-proBNP составили менее 0,2 нг/мл. Нормальные значения были определены с использованием набора реагентов «NTproBNP – ИФА – Бест» в исследовании 200 образцов сыворотки условно здоровых доноров. Медиана и среднее значение концентрации Nt-proBNP в

данной выборке составили 0,007 и 0,056 нг/мл соответственно. При этом у 186 (93,0 %) человек уровень пептида не превышал 0,2 нг/мл, у 12 (6 %) – был в пределах 0,22–0,467 нг/мл. Полученные результаты хорошо согласовывались с данными, опубликованными ранее, и подтверждали, что у большинства здоровых людей базовый уровень Nt-proBNP ниже 0,2 нг/мл. В результате применения Рос-анализа было определено, что при значении «отрезной точки» для Nt-proBNP 0,2 нг/мл диагностическая чувствительность и специфичность используемого набора реагентов составили 97,0 и 92,5 % соответственно [57].

2.3 Статистический анализ полученных результатов

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием лицензионного пакета программ SPSS (11,5 версия) и «Microsoft Office Excel» в вычислительном центре Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины СО РАН. Объем выборки определяли с помощью номограммы Альтмана, мощность исследуемой выборки составила 80 % при стандартном отклонении 0,5. Результаты исследований для количественных признаков представлены в виде значений средних арифметических и их ошибок ($M \pm m$) при параметрическом распределении признака, при распределении, отличающемся от нормального – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й квартиль; 75-й квартиль). Для проверки гипотезы о нормальности распределения переменных применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Для проверки значимости различий между группами для количественных признаков применялся дисперсионный анализ (анализ более двух групп, тест Бонферрони) в случае нормального распределения переменных, а при отсутствии нормального распределения – непараметрические критерии Крускала-Уоллеса (сравнение более двух независимых групп) с применением множественного сравнения – критерия Данна; для качественных показателей использовался критерий хи-квадрат. Корреляционный анализ был проведен с помощью определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Корреляция считалась слабой при $r = 0,2–0,5$, средней силы при

$r = 0,5-0,7$, высокой силы при $r = 0,7-0,9$.

Для прогнозирования уровня зависимых переменных использовался метод множественной линейной регрессии. При построении моделей использовался метод пошагового включения предикторов с оценкой коэффициента детерминации (R^2). Была проведена проверка предикторов, вошедших в уравнения регрессии, на автокорреляцию по критерию Дарбина-Уотсона и на мультиколлинеарность. Критический уровень статистической значимости (p) для отвержения нулевой гипотезы принимался равным 0,05 [59].

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Кардиоваскулярные факторы риска и клинические проявления при стабильной стенокардии в зависимости от характера поражения коронарных артерий

3.1.1 Клинические проявления ишемической болезни сердца при стабильной стенокардии в зависимости от характера поражения коронарных артерий

Первую группу составили 43 пациента 41–75 ($55,8 \pm 1,5$) лет со стабильной стенокардией с гемодинамически незначимыми стенозами КА, которые не подвергались ЧКВ и не переносили ИМ, 2-ю группу – 47 пациентов 38–71 ($53,7 \pm 1,3$) лет со стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству от 1 до 2-х лет назад и 3-ю группу – 61 пациент 34–74 ($55,0 \pm 1,1$) лет со стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда от 1 до 2-х лет назад.

При сопоставлении функционального класса стабильной стенокардии в трех группах выявлены определенные отличия. Стенокардия напряжения I функционального класса зарегистрирована у 15 (34,9 %) больных 1-й группы, у 9 (19,1 %) больных 2-й группы и у 7 (11,5 %) больных 3-й группы. Больных со II ФК стенокардии напряжения оказалось 24 (55,8 %) в 1-й, 31 (66,0 %) – во 2-й и 38 (62,3 %) в 3-й группе. Стенокардия напряжения III ФК диагностирована у 4 (9,3 %), 7 (14,9 %) и 16 (26,2 %) больных соответственно (таблица 5).

Таким образом, пациенты со стабильной стенокардией без ЧКВ и ИМ в анамнезе и гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий чаще имели I ФК, а у больных, перенесших инфаркт миокарда, чаще встречался III ФК стабильной стенокардии.

Таблица 5 – Клиническая характеристика больных

Показатель	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Возраст, лет	55,8 ± 1,5	53,7 ± 1,3	55,0 ± 1,1	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Длительность ИБС, лет	2,9 ± 0,4	3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,4	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Стенокардия напряжения ФК I	15 (34,9 %)	9 (19,1 %)	7 (11,5 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ = 0,005 p ₂₋₃ > 0,05
Стенокардия напряжения ФК II	24 (55,8 %)	31 (66,0 %)	38 (62,3 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Стенокардия напряжения ФК III	4 (9,3 %)	7 (14,9 %)	16 (26,2 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ = 0,03 p ₂₋₃ > 0,05

Частота приступов стенокардии в 3-х группах существенно не отличалась и составляла (4,3 ± 0,5), (4,7 ± 0,5) и (5,6 ± 0,5) приступов в день в 1-ой, 2-ой и 3-ей группе соответственно. Среднесуточная потребность в короткодействующих нитратах была наименьшей у лиц со стабильной стенокардией с гемодинамически незначимыми стенозами КА и составила (2,4 ± 0,5) в 1-й группе, (3,7 ± 0,6) – во 2-й и (4,2 ± 0,6) в 3-й группе (p₁₋₂ = 0,043; p₁₋₃ = 0,013). С другой стороны, выявлена корреляционная связь средней силы между ФК стенокардии и количеством приступов в сутки: r = 0,583, p < 0,0001 в 1-й группе, r = 0,529, p < 0,0001 во 2-й группе и r = 0,586, p < 0,0001 в 3-й группе больных; а также между ФК стенокардии и суточной потребностью в короткодействующих нитратах: r = 0,659, p < 0,0001 в 1-й группе, r = 0,628, p < 0,0001 во 2-й и r = 0,682, p < 0,0001 в 3-й группе. Выявлена также корреляционная связь высокой силы между среднесуточным количеством приступов стенокардии и потребностью в короткодействующих нитратах: r = 0,734 в 1-й, r = 0,815 во 2-й и r = 0,791 в 3-й

группе, $p < 0,001$.

Эссенциальная АГ имела место у всех больных. Средняя длительность гипертонического анамнеза составила ($10,4 \pm 1,2$) лет в 1-й группе, ($7,3 \pm 1,0$) лет во 2-й и ($9,2 \pm 1,0$) лет в 3-й группе. У всех больных была 3 стадия гипертонической болезни, при офисном измерении наиболее часто диагностировалась 2 и 3 степень АГ на фоне проводившегося амбулаторного лечения по месту жительства (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика больных по параметрам артериальной гипертензии

Показатель	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
АГ 1 степени	3 (7,0 %)	6 (12,8 %)	7 (11,5 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
АГ 2 степени	18 (41,9 %)	17 (36,2 %)	21 (34,4 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
АГ 3 степени	22 (51,1 %)	24 (51,0 %)	33 (54,1 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Давность АГ, лет	$10,4 \pm 1,2$	$7,3 \pm 1,0$	$9,2 \pm 1,0$	$p_{1-2} = 0,036$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Офисное САД, мм рт. ст.	$150,0 \pm 2,7$	$142,4 \pm 2,6$	$145,9 \pm 2,6$	$p_{1-2} = 0,046$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Офисное ДАД, мм рт. ст.	$91,0 \pm 1,7$	$89,2 \pm 1,6$	$93,2 \pm 1,4$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Пульсовое АД, мм рт.ст.	$61,0 \pm 3,7$	$54,1 \pm 2,0$	$53,2 \pm 1,9$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,045$ $p_{2-3} > 0,05$

3.1.2 Кардиоваскулярные факторы риска при стабильной стенокардии в зависимости от характера поражения коронарных артерий

При изучении статуса курения обнаружено, что курящих на момент осмотра в 1-й группе было достоверно меньше, чем во 2-й и 3-й – 13 (30,2 %); 26 (55,3 %) и 33 (54,1 %) соответственно ($p_{1-2} = 0,02$, $p_{1-3} = 0,02$) (таблица 7). Курили в прошлом 16 (37,2 %) больных 1-й группы, 12 (25,5 %) больных 2-й группы и 17 (27,9 %) больных 3-й группы. Из них 9 (19,1 %) больных 2-й группы прекратили курение в связи с перенесенным хирургическим вмешательством на коронарных артериях, а в 3-й группе 8 (13,1 %) больных отказались от курения сразу после перенесенного сердечно-сосудистого события и только 1 (2,3 %) больной 1-й группы прекратил курение в связи с диагностированной ИБС ($p_{1-2} = 0,01$). Стаж курения составил ($28,8 \pm 1,8$); ($25,3 \pm 1,5$) и ($31,7 \pm 1,5$) лет в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p_{2-3} = 0,003$).

Около половины больных всех групп имели низкий уровень физической активности или были физически неактивны. Во 2-й группе чаще, чем в 1-й, встречались больные с высоким уровнем физической активности ($p_{1-2} = 0,007$), что может быть объяснено лучшей переносимостью физических нагрузок после процедуры чрескожного коронарного вмешательства (см. таблицу 7).

Среднее количество употребляемого алкоголя в сутки за 1 год до перенесенного ИМ/ЧКВ составило у больных 1-й группы ($9,0 \pm 0,8$) мл, у больных 2-й группы – ($10,7 \pm 1,5$) мл и у больных 3-й группы – ($13,9 \pm 1,1$) мл в пересчете на этанол, т. е. больные 3-й группы в достоверно большей степени употребляли спиртные напитки. Злоупотребляли алкоголем (более 20 г чистого этанола в сутки) 5 (10,6 %) больных во 2-й группе и 9 (14,6 %) больных в 3-й группе. Кроме того, выявлена корреляция средней силы между количеством потребляемого алкоголя в сутки и статусом курения среди лиц 3-й группы ($r = 0,454$, $p = 0,001$), т. е. курящие пациенты употребляли большее количество алкоголя. Хирургическое вмешательство на КА или перенесенный инфаркт миокарда заставил отказаться от употребления алкоголя или значительно сократить его количество 14 (29,8 %) больных 2-й группы и 36 (59,0 %) больных 3-й группы

($p_{2-3} = 0,003$); при этом лиц, злоупотребляющих алкоголем во 2-й группе осталось 3 (6,4 %) и в 3-й группе – 3 (4,9 %); $p_{2-3} > 0,05$. В результате уменьшения количества потребляемого алкоголя его среднее количество в сутки оказалось ($9,7 \pm 1,4$) мл у больных 2-й группы и ($10,2 \pm 0,9$) у больных 3-й группы. При этом в течение года после инфаркта миокарда достоверно снизилось суточное потребление этанола в 3-й группе обследованных ($p = 0,01$).

При изучении наследственной предрасположенности к ССЗ оказалось, что у 8 (18,6 %) больных в 1-й, у 8 (17,0 %) – во 2-й и у 9 (14,6 %) в 3-й группе имела отягощенная наследственность только по АГ, у 9 (20,9 %) больных 1-й группы, 12 (25,5 %) больных 2-й группы и 12 (19,7 %) больных 3-й группы – по ИБС, в том числе у 2 (4,7 %), 7 (14,9 %) и 8 (13,1 %) родственников 1-й линии больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно имел место ИМ, и у 1 (2,3 %), 3 (6,4 %) и 4 (6,6 %) родственников 1-й линии больных 1-й, 2-й и 3-й групп – ВС. Отягощенную наследственность как по АГ, так и по ИБС имели 9 (20,9 %) больных 1-й группы, 11 (23,4 %) больных 2-й группы и 12 (19,7 %) больных 3-й группы (см. таблицу 7).

Таблица 7 – Факторы риска обследованных больных

Фактор риска		1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Статус курения	Курят	13 (30,2 %)	26 (55,3 %)	33 (54,1 %)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} > 0,05$
	Курение в прошлом	16 (37,2 %)	12 (25,5 %)	17 (27,9 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Не курят	14 (32,6 %)	9 (19,1 %)	11 (18,0 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Стаж курения	$28,8 \pm 1,8$	$25,3 \pm 1,5$	$31,7 \pm 1,5$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,003$

Продолжение таблицы 7

Фактор риска		1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Уровень физической активности	Физически неактивные	4 (9,3 %)	5 (10,6 %)	7 (11,5 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Низкий уровень ФА	12 (27,9 %)	10 (21,3 %)	17 (27,9 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Средний уровень ФА	17 (39,5 %)	10 (21,3 %)	17 (32,7 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Высокий уровень ФА	3 (7,0 %)	14 (29,8 %)	9 (14,8 %)	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Отягощенная наследственность	По АГ	8 (18,6 %)	8 (17,0 %)	9 (14,6 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	По ИБС всего	9 (20,9 %)	12 (25,5 %)	12 (19,7 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	По АГ+ИБС	9 (20,9 %)	11 (23,4 %)	12 (19,7 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Неосложненная ИБС	6 (14,0 %)	1 (2,1 %)	0	$p_{1-2} = 0,015$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} > 0,05$
	ИБС, случаи ВС	1 (2,3 %)	3 (6,4 %)	4 (6,6 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	ИБС, сердечно-сосудистые события	2 (4,7 %)	7 (14,9 %)	8 (13,1 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Окончание таблицы 7

Фактор риска	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Среднее количество алкоголя, употребляемое за сутки, г	9,0 ± 0,8	10,7 ± 1,5	13,9 ± 1,1	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ = 0,007 p ₂₋₃ = 0,013
Доля лиц, употребляющих более 20 г этанола в сутки до события (вмешательства)	0	5 (10,6 %)	9 (14,8 %)	p ₁₋₂ = 0,03 p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ > 0,05
Доля лиц, употребляющих более 20 г этанола в сутки после события (вмешательства)	0	3 (6,4 %)	3 (4,9 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

Среднее значение индекса массы тела у больных 1-й группы составило (28,8 ± 0,7) г/м²; окружности талии – (98,3 ± 1,2) см, у больных 2-й группы – (28,0 ± 0,5) г/м² и (99,6 ± 1,3) см, у больных 3-й группы – (28,4 ± 0,6) г/м² и (99,1 ± 1,3) см соответственно. Избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 г/м²) имела место у 21 больного (48,8 %) 1-й группы, 26 больных (55,3 %) – 2-й и 29 (47,5 %) больных – 3-й группы; ожирение – у 17 (39,5 %); 14 (29,8 %) и 21 (34,4 %) больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно, в том числе – ожирение I степени (ИМТ 30,0–34,9) – у 13 (30,2 %) больных в 1-й, у 12 (25,5 %) – во 2-й и 15 (24,6 %) – в 3-й группе; ожирение II степени (ИМТ 35,0–39,9) – у 4 (9,3 %) больных 1-й группы, у 2 (4,3 %) больных 2-й и 6 (9,8 %) больных 3-й группы. Абдоминальное ожирение по окружности талии встречалось у 31 (72,1 %) больного 1-й группы, у 34 (72,3 %) больных 2-й группы и 40 (65,6 %) больных 3-й группы. Таким образом, данные оказались сопоставимы во всех 3-х группах (таблица 8).

Таблица 8 – Индекс массы тела и окружность талии у обследованных больных

Показатель	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
ОТ, см	98,3 ± 1,2	99,6 ± 1,3	99,1 ± 1,3	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Абдоминальное ожирение (ОТ > 94 см)	31 (72,1 %)	34 (72,3 %)	40 (65,6 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ИМТ, г/м ²	28,8 ± 0,7	28,0 ± 0,5	28,4 ± 0,6	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9)	21 (48,8 %)	26 (55,3 %)	29 (47,5 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Ожирение 1 степени (ИМТ 30,0–34,9)	13 (30,2 %)	12 (25,5 %)	15 (24,6 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Ожирение 2 степени (ИМТ 35,0–39,9)	4 (9,3 %)	2 (4,3 %)	6 (9,8 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

Дистанция теста 6-минутной ходьбы оказалась наиболее низкой у пациентов 3-й группы (389,1 ± 7,7) м в сравнении с (415,1 ± 9,1) м во 2-й группе (p = 0,02) и (426,7 ± 9,7) м в 1-й группе (p₁₋₃ = 0,002, p₂₋₃ = 0,02). I ФК ХСН достоверно чаще встречался в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й (p = 0,039) и 3-й (p₁₋₃ = 0,005). Напротив, II ФК ХСН чаще определялся в 3-й группе, чем в 1-й (p₁₋₃ = 0,008) (таблица 9).

Таблица 9 – Результаты теста 6-минутной ходьбы

Показатель	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Тест 6-мин ходьбы, м	426,7 ± 9,7	415,1 ± 9,1	389,1 ± 7,7	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ = 0,002 p ₂₋₃ = 0,02
Частота больных, у которых при проведении теста 6-мин ходьбы не выявлено ХСН	0	2 (4,3 %)	1 (1,6 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Частота больных с I ФК ХСН по результатам теста 6-мин ходьбы	19 (44,2 %)	11 (23,4 %)	11 (18,0 %)	p ₁₋₂ = 0,039 p ₁₋₃ = 0,005 p ₂₋₃ > 0,05
Частота больных со II ФК ХСН по результатам теста 6-мин ходьбы	24 (55,8 %)	34 (72,3 %)	49 (80,3 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ = 0,008 p ₂₋₃ > 0,05

Из сопутствующих заболеваний у больных всех групп чаще встречалась патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, хронический панкреатит, хронический гастрит. Следующими по распространенности оказались хронический бронхит и остеохондроз позвоночника. Наиболее редко встречался хронический пиелонефрит. Достоверных различий по частоте сопутствующих заболеваний не выявлено, за исключением большей частоты клинически манифестного атеросклероза сосудов нижних конечностей у больных 3-й группы (таблица 10).

Таблица 10 – Сопутствующая патология у обследованных больных

Нозология	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	4 (9,3 %)	6 (12,8 %)	7 (11,5 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

Продолжение таблицы 10

Нозология	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Хронический холецистит	11 (25,6 %)	12 (25,5 %)	18 (29,5 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Хронический панкреатит	9 (20,9 %)	11 (23,4 %)	16 (26,2 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Хронический гастрит	12 (27,9 %)	13 (27,7 %)	16 (26,2 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Хронический необструктивный бронхит	7 (16,3 %)	9 (19,1 %)	11 (18,0 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Распространенный остеохондроз позвоночника	7 (16,3 %)	9 (19,1 %)	10 (16,4 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Хронический пиелонефрит	1 (2,3 %)	1 (2,1 %)	2 (3,3 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	0	0	9 (14,8 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,007$

3.1.3 Лабораторные показатели у больных стабильной стенокардией в зависимости от характера поражения коронарных артерий

При оценке уровня липидов у большинства пациентов была выявлена атерогенная гиперлипидемия – комбинация повышенных значений триглицеридов и низкой или нормальной концентрации ХС ЛПВП в сочетании с повышенным уровнем ХС ЛПНВ. По классификации SCORE все пациенты относились к группе очень высокого кардиоваскулярного риска ($\geq 10\%$), поэтому целевые значения ХС ЛПНП для этой категории больных были приняты за $< 1,8$ ммоль/л. Не

выявлено гиперлипидемии у 3 (4,0 %) больных 1-й группы, 3 (6,4 %) больных 2-й группы и 3 (4,9 %) больных 3-й группы. Уровень ОХС в 1-й группе составил $(5,6 \pm 0,2)$ ммоль/л, во 2-й группе – $(5,8 \pm 0,2)$ ммоль/л, в 3-й группе – $(5,6 \pm 0,1)$ ммоль/л. Уровень ХС ЛПНП в 1-й группе оказался $(3,3 \pm 0,2)$ мм/л; во 2-й – $(3,8 \pm 0,2)$ мм/л; в 3-й – $(3,4 \pm 0,1)$ ммоль/л; уровень ХС ЛПВП составил $(1,3 \pm 0,04)$ ммоль/л в 1-й группе, $(1,2 \pm 0,06)$ ммоль/л во 2-й группе и $(1,3 \pm 0,05)$ ммоль/л в 3-й группе; уровень триглицеридов – $(2,1 \pm 0,1)$ ммоль/л; $(1,8 \pm 0,1)$ ммоль/л и $(2,0 \pm 0,1)$ ммоль/л соответственно. Статистически достоверной разницы в средних значениях показателей липидов выявлено не было. Однако обращает на себя внимание, что у пациентов в 3-й группе чаще выявлялись значения ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л, по сравнению с больными 1-й группы, а повышенный уровень триглицеридов реже встречался у больных 2-й группы по сравнению с 1-й и 3-й (таблица 11). Во всех трех группах встречались ДЛП по Фредриксону IIa, IIb и IV типов, кроме того, во 2-й группе частота ДЛП IIa типа была достоверно выше, а частота ДЛП IIb типа – достоверно ниже, чем в 1-й и 3-й группах (таблица 12).

Средний уровень фибриногена крови составил $(3,5 \pm 0,1)$ г/л в 1-й группе, $(3,3 \pm 0,1)$ г/л во 2-й группе и $(3,5 \pm 0,1)$ г/л в 3-й группе пациентов. По уровню мочевого кислоты в группах также не было выявлено статистически достоверной разницы, он составил $(0,37 \pm 0,14)$ ммоль/л в 1-й группе, $(0,37 \pm 0,015)$ ммоль/л – во 2-й группе и $(0,38 \pm 0,012)$ ммоль/л в 3-й группе обследованных.

При сравнении показателей креатинина крови и расчетной скорости клубочковой фильтрации достоверной разницы не получено. Уровень креатинина в 1-й группе составил $(90,6 \pm 1,7)$ мкмоль/л, во 2-й – $(93,2 \pm 2,5)$ мкмоль/л и в 3-й – $(95,3 \pm 1,8)$ мкмоль/л. Расчетная скорость клубочковой фильтрации в 1-й группе была $(100,9 \pm 4,1)$ мл/мин, во 2-й – $(99,0 \pm 4,6)$ мл/мин и в 3-й – $(95,5 \pm 3,5)$ мл/мин (таблица 13).

Таблица 11 – Показатели уровня липидов

Показатель	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
ОХС, ммоль/л	5,6 ± 0,2	5,8 ± 0,2	5,6 ± 0,1	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3 ± 0,2	3,8 ± 0,2	3,4 ± 0,1	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,04	1,2 ± 0,06	1,3 ± 0,05	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ТГ, ммоль/л	2,1 ± 0,1	1,8 ± 0,1	2,0 ± 0,1	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Частота больных с ХС ЛПНП > 1,8 ммоль/л	40 (93,0 %)	44 (93,6 %)	55 (90,1 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Частота больных с ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л	3 (7,0 %)	10 (21,7 %)	13 (21,3 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ = 0,04 p ₂₋₃ > 0,05
Частота больных с ТГ > 1,7 ммоль/л	24 (55,8 %)	15 (31,9 %)	33 (54,1 %)	p ₁₋₂ = 0,03 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ = 0,03

Таблица 12 – Типы дислипидемий по Фредриксону в группах

Тип ДЛП	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
IIa	14 (32,6 %)	29 (61,7 %)	25 (40,9 %)	p ₁₋₂ = 0,007 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ = 0,035
IIb	22 (51,2 %)	12 (25,5 %)	28 (45,9 %)	p ₁₋₂ = 0,01 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ = 0,03

Продолжение таблицы 12

Тип ДЛП	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
IV	4 (9,3 %)	3 (6,4 %)	5 (8,2 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Средние значения базальной гликемии оказались идентичными в 3-х группах и составили $(5,1 \pm 0,1)$ ммоль/л. У 14 (32,6 %) больных 1-й группы, у 8 (17,0 %) больных 2-й группы и у 14 (23,0 %) 3-й группы был повышен уровень тощачковой гликемии в пределах 5,6–6,0 ммоль/л. Этим больным, а также больным, у которых были указания на повышение уровня глюкозы в анамнезе, но не был диагностирован СД, для выявления нарушения толерантности к глюкозе и для исключения сахарного диабета проводился глюкозотолерантный тест. Глюкозотолерантный тест был проведен 31 (72,1 %) пациенту 1-й группы, 34 (72,3 %) пациентам 2-й группы и 43 (70,5 %) пациентам 3-й группы. По результатам ПГТТ нарушение толерантности к глюкозе обнаружено у 1 (2,3 %) больного 1-й группы, у 4 (8,5 %) больных 2-й группы и у 7 (11,5 %) – 3-й группы «Таблица 14».

Таблица 13 – Биохимические показатели крови

Показатель	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Фибриноген, г/л	$3,5 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,1$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Мочевая кислота, ммоль/л	$0,37 \pm 0,014$	$0,37 \pm 0,015$	$0,38 \pm 0,012$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Креатинин крови, мкмоль/л	$90,6 \pm 1,7$	$93,2 \pm 2,5$	$95,3 \pm 1,8$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Продолжение таблицы 13

Показатель	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕPI), мл/мин/м ²	100,9 ± 4,1	99,0 ± 4,6	95,5 ± 3,5	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Частота больных с уровнем фибриногена > 4,0 г/л	8 (18,6 %)	5 (13,2 %)	11 (23,9 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Частота больных с уровнем мочевой кислоты > 0,42 ммоль/л	7 (16,3 %)	4 (8,5 %)	8 (13,1 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Частота больных с уровнем креатинина > 0,111 ммоль/л	3 (7,0 %)	5 (10,6 %)	6 (9,8 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Частота больных со СКФ < 60 мл/мин/м ²	2 (4,7 %)	1 (2,1 %)	3 (4,9 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

Таблица 14 – Сравнительная характеристика показателей уровня глюкозы

Показатель	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Тошачковая гликемия, ммоль/л	5,1 ± 0,1	5,1 ± 0,1	5,1 ± 0,1	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Гликемия через 2 часа после нагрузки глюкозой в процессе ПГТТ, ммоль/л	6,3 ± 0,3	6,2 ± 0,2	6,4 ± 0,2	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Частота больных с нарушением толерантности к глюкозе	1 (2,3 %)	4 (8,5 %)	7 (11,5 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

Таким образом, при сравнении клинических проявлений ИБС у больных стабильной стенокардией в зависимости от тяжести поражения коронарных

артерий оказалось, что среди больных 1-й группы чаще встречались лица с I ФК стенокардии – 15 (34,9 %) человек против 7 (11,5 %) в 3-й группе и I ФК ХСН NYHA – 19 (44,2 %) против 11 (18,0 %) в 3-й группе. Среди больных 3-й группы чаще встречались лица с III ФК стенокардии – 16 (26,2 %) против 4 (9,3 %) человек 1-й группы и II ФК ХСН NYHA – 49 (80,3 %) больных против 24 (55,8 %); дистанция теста 6-минутной ходьбы у больных 3-й группы была меньше, чем в первых двух группах: $(426,7 \pm 9,7)$ м; $(415,1 \pm 9,1)$ м и $(389,1 \pm 7,7)$ м в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Среди кардиоваскулярных факторов риска отмечено более редкое курение у больных 1-й группы – 13 (30,2 %), тогда как во 2-й группе курили 26 (55,3 %) человек, а в 3-й группе 33 (54,1 %) человека, кроме того в 3-й группе больных был более продолжительный стаж курения ($p_{2-3} = 0,003$). Употребляли большие объемы алкоголя больные 3-й группы: 13,9 г/сутки, в то время как больные 1-й группы $(9,0 \pm 0,8)$ г/сутки, а больные 2-й группы – $(10,7 \pm 1,5)$ г/сутки ($p_{1-3} = 0,007$, $p_{2-3} = 0,013$). Значения основных биохимических показателей крови достоверно не различались. Однако во 2-й группе частота встречаемости ДЛП Па типа была достоверно выше, а частота встречаемости ДЛП Пв типа – достоверно ниже, чем в 1-й и 3-й группах. Частота больных с метаболическим синдромом оказалась сопоставимой и составила 25 (58,1 %); 28 (59,6 %) и 38 (62,3 %) человек в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно (таблица 15).

Таблица 15 – Факторы риска

Фактор риска	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Возраст ≥ 55 лет	22 (51,2 %)	16 (34,1 %)	28 (45,9 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Курение	13 (30,2 %)	26 (55,3 %)	33 (54,1 %)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} > 0,05$

Продолжение таблицы 15

Фактор риска		1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Дислипидемии	Тип IIa	14 (32,6 %)	29 (61,7 %)	25 (40,9 %)	p ₁₋₂ = 0,007 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ = 0,035
	Тип IIb	22 (51,2 %)	12 (25,5 %)	28 (45,9 %)	p ₁₋₂ = 0,01 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ = 0,03
	Тип IV	4 (9,3 %)	3 (6,4 %)	5 (8,2 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
	ХСЛПН > 1,8 ммоль/л	40 (93,0 %)	44 (93,6 %)	55 (90,1 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
	ТГ > 1,7 ммоль/л	24 (55,8 %)	15 (31,9 %)	33 (54,1 %)	p ₁₋₂ = 0,03 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ = 0,03
	ХСЛВП < 1,0 ммоль/л	3 (7,0 %)	10 (21,7 %)	13 (21,3 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ = 0,04 p ₂₋₃ > 0,05
Нарушение толерантности к глюкозе		1 (2,3 %)	4 (8,5 %)	7 (11,5 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)		17 (39,5 %)	14 (29,8 %)	21 (34,4 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Абдоминальное ожирение (ОТ > 94 см)		31 (72,1 %)	34 (72,3 %)	40 (65,6 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний		9 (20,9 %)	11 (23,4 %)	12 (19,7 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

Тот факт, что у больных стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от характера поражения коронарных артерий не было обнаружено достоверных различий в отношении большинства кардиоваскулярных факторов риска, диктует необходимость коррекции последних в равной степени при любом поражении коронарных артерий.

3.2 Результаты функциональных методов исследования при стабильной стенокардии в зависимости от характера поражения коронарных артерий

3.2.1 Результаты функциональных методов исследования

По данным ЭКГ значимых различий в ЧСС и показателях проводимости не выявлено. В 1-й группе больных ЧСС составила $(70,0 \pm 1,8)$ уд/мин, во 2-й – $(70,4 \pm 1,5)$ уд/мин и в 3-й – $(74,0 \pm 1,4)$ уд/мин ($p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$). У 56 (91,8 %) больных 3-й группы обнаружены рубцовые изменения. У 4 (7,3 %) больных 1-й группы, 2 (4,3 %) больных 2-й группы и 7 (11,5 %) больных 3-й группы на ЭКГ регистрировались нарушения ритма в виде наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭ) и желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) ($p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$). У 6 (14,0 %), 12 (25,5 %) и 12 (19,7 %) больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно имели место нарушения проводимости в виде неполной блокады правой или левой ножки пучка Гиса, $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$.

С целью уточнения характера нарушений ритма 38 (88,4 %) больным 1-й группы, 41 (87,2 %) больным 2-й группы и 49 (80,3 %) больным 3-й группы проведено суточное мониторирование ЭКГ (таблица 16).

Таблица 16 – Результаты холтеровского мониторинга ЭКГ

Нарушение ритма	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Наджелудочковая экстрасистолия	30 (78,9 %)	29 (70,7 %)	44 (89,8 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,02$
Желудочковая экстрасистолия	32 (84,2 %)	16 (39,0 %)	41 (83,7 %)	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,00003$
Желудочковая экстрасистолия IV класса по В. Lown	2 (5,3 %)	4 (9,8 %)	4 (8,2 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Среднесуточное количество НЖЭ	21,0 (5,75; 36,0)	10,0 (0,0; 38,0)	32,0 (8,0; 110,0)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,006$
Среднесуточное количество ЖЭ	5,0 (2,75; 15,75)	0,0 (0,0; 35,0)	24,0 (2,0; 67,5)	$p_{1-2} = 0,029$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,002$
Наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия	27 (71,1 %)	16 (39,0 %)	38 (77,6 %)	$p_{1-2} = 0,006$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,0004$
Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии	5 (13,2 %)	0	7 (14,3 %)	$p_{1-2} = 0,018$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,013$
Пароксизмы фибрилляции предсердий	6 (15,8 %)	1 (2,4 %)	3 (6,1 %)	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Пароксизмы фибрилляции предсердий, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия	6 (15,8 %)	0	2 (4,1 %)	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Депрессия ST	22 (57,9 %)	16 (39,0 %)	12 (24,5 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} > 0,05$

Продолжение таблицы 16

Нарушение ритма	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
AV-блокада I степени	0	2 (5,0 %)	2 (4,1 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
CA-блокада II степени	0	0	1 (2,0 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

По данным ХМЭКГ наджелудочковая экстрасистолия достоверно чаще встречалась в 3-й группе по сравнению со 2-й. Желудочковая экстрасистолия при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) регистрировалась также чаще в 1-й и 3-й группах, в том числе достоверно чаще регистрировались жизнеопасные нарушения ритма в виде неустойчивых пароксизмов ЖТ. Сочетание НЖЭ и ЖЭ достоверно чаще выявлялось у больных 1-й и 3-й групп. Пароксизмы фибрилляции предсердий чаще встречались у больных 1-й группы по сравнению со 2-й. Комбинация пароксизмов ФП, НЖЭ и ЖЭ была также чаще у пациентов в 1-й группе, чем во 2-й. Более редкая встречаемость нарушений ритма у больных после ангиопластики, очевидно, объясняется восстановлением адекватного коронарного кровотока после вмешательства на сосудах. По нарушениям проводимости статистически достоверных различий не получено. Более тяжелые нарушения ритма в 3-й группе, по-видимому, обусловлены более тяжелым поражением коронарных артерий и наличием постинфарктных изменений в миокарде. Так, в 3-й группе больных обнаружены корреляционные взаимосвязи желудочковой экстрасистолии с количеством стенозированных коронарных артерий ($r = 0,412$, $p = 0,003$), с размерами левого предсердия ($r = 0,506$, $p < 0,001$), КДР ($r = 0,517$, $p < 0,001$), КСР ($r = 0,421$, $p = 0,003$), ФВ ЛЖ ($r = -0,387$, $p = 0,011$), с дистанцией теста 6-минутной ходьбы ($r = -0,305$, $p = 0,033$), с ФК стенокардии ($r = 0,314$, $p = 0,028$). У больных 1-й группы выявлена корреляция желудочковых нарушений ритма с ФК стенокардии ($r = 0,455$, $p = 0,004$).

Нагрузочное тестирование проводилось при отсутствии противопоказаний 25 (58,1 %) больным 1-й группы, 26 (55,3 %) больным 2-й группы и 32 (52,5 %) больным 3-й группы. Положительные результаты тредмил-теста были зарегистрированы у 8 (32,0 %) больных 1-й группы, у 9 (34,6 %) больных 2-й группы и у 11 (34,4 %) больных 3-й группы; отрицательные результаты – у 4 (16,0 %), 9 (34,6 %) и 6 (18,8 %) больных в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Нагрузочный тест не был доведен до диагностических критериев у 13 (52,0 %) больных 1-й группы, у 8 (30,8 %) больных 2-й группы и у 15 (46,9 %) больных 3-й группы. Причины недоведения теста до диагностических критериев были схожими в трех группах: ангинозные боли у 8 (32,2 %) 1-й группы, у 3 (11,5 %) больных 2-й группы и 6 (40,0 %) 3-й группы, повышение АД выше критического уровня у 2 (7,7 %) больных 2-й группы и у 3 (9,4 %) больных 3-й группы; у 4 (16,0 %) больных 1-й группы, у 1 (3,8 %) больного 2-й группы и у 1 (6,7 %) больного 3-й группы – появление угрожающих жизни нарушений сердечного ритма (желудочковая бигеминия, полиморфная, либо спаренная желудочковая экстрасистолия, неустойчивая желудочковая тахикардия). Прекращение теста из-за физической усталости и отказа больного от проведения пробы имело место среди 1 (7,7 %), 2 (7,7 %) и 5 (15,6 %) больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно. Толерантность к физическим нагрузкам по объему выполненной работы (METs) при положительных результатах теста выявила достоверные различия между 1-й и 3-й группами, а при отрицательных результатах не имела различий между группами (таблица 17).

При проведении УЗИ сердца снижение показателей глобальной сократимости миокарда ЛЖ не было выявлено в 1-й и 2-й группах больных, а в 3-й группе снижение ФВ в пределах 40–49 % имелось у 5 (8,2 %) обследованных, при этом средняя величина ФВ у больных 3-й группы оказалась достоверно ниже, чем у больных 1-й и 2-й групп, хотя и соответствовала нормальным значениям (таблица 18). У больных всех трех групп средние значения ИММЛЖ, рассчитанные при проведении ЭХОКГ, превышали 125 г/м².

Таблица 17 – Результаты нагрузочного тестирования

Показатель	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Частота больных с положительным нагрузочным тестом	8 (32,0 %)	9 (36,0 %)	11 (34,4 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Объем выполненной работы при положительных нагрузочных тестах, METs	$10,7 \pm 0,8$	$8,2 \pm 1,0$	$7,7 \pm 1,1$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,041$ $p_{2-3} > 0,05$
Частота больных с отрицательным нагрузочным тестом	4 (16,0 %)	9 (34,6 %)	6 (18,2 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Объем выполненной работы при отрицательных нагрузочных тестах, METs	$12,2 \pm 0,8$	$10,2 \pm 1,0$	$11,2 \pm 0,5$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Частота больных с нагрузочным тестом, не доведенным до диагностических критериев	13 (52,0 %)	8 (32,0 %)	15 (45,5 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Достоверно ниже ИММЛЖ был у больных 2-й группы по сравнению с 3-й. Индекс массы миокарда левого желудочка у пациентов 1-й группы составил $(135,1 \pm 6,2)$ г/м², у пациентов 2-й группы – $(128,1 \pm 3,9)$ г/м² и у пациентов 3-й группы – $(143,4 \pm 4,7)$ г/м². Гипертрофия миокарда ЛЖ обнаружена у 19 (44,2 %) больных 1-й группы, у 21 (44,6 %) больного 2-й группы и у 38 (62,3 %) больных 3-й группы. При сопоставлении основных размеров полостей сердца не было выявлено существенных различий. У 19 (44,2 %) больных 1-й группы, у 19 (40,4 %) больных 2-й и у 28 (45,9 %) больных 3-й группы имелось

расширение диаметра полости левого предсердия (более 4,0 см). Средние значения размера ЛП составили $(4,1 \pm 0,1)$ см, $(3,9 \pm 0,1)$ см и $(4,1 \pm 0,1)$ см в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Конечный диастолический размер полости левого желудочка оставался в пределах верхних значений нормы $(5,1 \pm 0,1)$ см в 1-й, $(5,1 \pm 0,1)$ см во 2-й и $(5,3 \pm 0,1)$ см в 3-й группах больных. Последнее можно было объяснить тем, что в исследование не включались больные с постинфарктной аневризмой, ассоциирующейся с выраженной степенью ремоделирования ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ по результатам ЭХОКГ была выявлена у 41 (95,3 %) больного 1-й группы, 43 (91,5 %) больных 2-й группы и 58 (95,1 %) больных 3-й группы.

Таблица 18 – Показатели ультразвукового исследования сердца

Показатель	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Левое предсердие, см	$4,1 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,1$	$4,1 \pm 0,1$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Частота больных с расширением ЛП > 4,0 см	19 (44,2 %)	19 (40,4 %)	28 (45,9 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КСР левого желудочка, см	$3,3 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,1$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КДР левого желудочка, см	$5,1 \pm 0,1$	$5,1 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,1$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Фракция выброса ЛЖ, %	$64,9 \pm 0,9$	$65,4 \pm 0,8$	$60,5 \pm 1,2$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,001$
Частота больных с ФВ ≤ 50 %	0	0	5 (8,2 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,047$

Продолжение таблицы 18

Показатель		1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
ИММЛЖ, г/м ²		135,1 ± 6,2	128,1 ± 3,9	143,4 ± 4,7	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ = 0,02
Частота больных с ГЛЖ		19 (44,2 %)	21 (44,7 %)	38 (62,3 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Е/А		0,98 ± 0,03	1,04 ± 0,02	0,94 ± 0,02	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ < 0,001
IVRT (мс)		105,9 ± 2,4	104,4 ± 2,8	108,1 ± 3,6	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Частота больных с нарушением диастолической функции ЛЖ	Всего	41 (95,3 %)	43 (91,5 %)	58 (95,1 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
	I типа	38 (92,7 %)	39 (90,7 %)	51 (87,9 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
	II типа	3 (7,3 %)	4 (9,3 %)	7 (12,1 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

Наличие патологии периферических сосудов (в том числе сонных артерий) указывает на повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной стенокардией. С целью оценки состояния периферического артериального русла 28 (65,1 %) больным 1-й группы, 44 (93,6 %) больным 2-й группы и 40 (65,6 %) больным 3-й группы, отобранных методом случайной выборки, выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Атеросклеротические изменения брахиоцефальных артерий обнаружены у 24 (85,7 %) обследованных в 1-й группе, у 38 (86,4 %) – во 2-й и у 38 (95,0 %) – в 3-й группе. У большинства пациентов имелось утолщение комплекса

интима-медиа. Показатель толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) составил $(1,2 \pm 0,05)$ мм, $(1,2 \pm 0,03)$ мм и $(1,3 \pm 0,03)$ мм в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно без достоверных различий между группами. Гемодинамически незначимые стенозы брахиоцефальных артерий со средней величиной стеноза $(33,8 \pm 7,3)$ % имелись у 8 (28,6 %) больных 1-й группы, у 18 (40,9 %) больных 2-й группы и у 22 (55,0 %) больных 3-й группы ($p_{1-3} = 0,034$). Гемодинамически значимые (> 60 %) стенозы были диагностированы у 6 (13,6 %) больных 2-й группы и у 12 (30,0 %) больных 3-й группы, $p_{1-3} = 0,03$ (рисунок 2). Достоверно ниже оказался и средний процент стеноза брахиоцефальных артерий в 1-й группе больных по сравнению с 3-й.

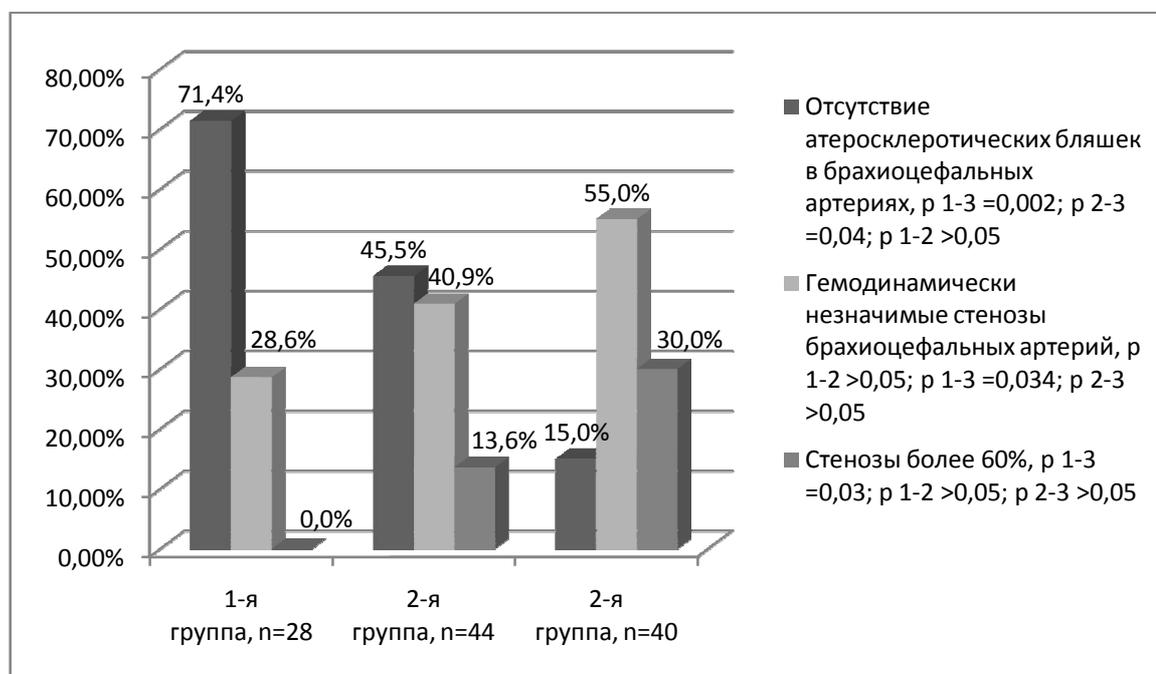


Рисунок 2 – Результаты дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий

Средняя величина стеноза в группах составила $(33,8 \pm 7,3)$; $(45,9 \pm 3,6)$ % и $(52,2 \pm 3,7)$ % соответственно (таблица 19). При проведении корреляционного анализа не выявлено взаимосвязей между толщиной КИМ, величиной стеноза брахиоцефальных артерий (БЦА) и значениями офисного САД и ДАД, а также длительностью АГ. По локализации атеросклеротического процесса (общая, внутренняя, наружная сонная артерия) достоверных различий между группами не

было (см. таблицу 19).

Таблица 19 – Сравнительная характеристика поражения брахиоцефальных артерий

Показатель		1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 44)	3-я группа (n = 40)	P
Толщина КИМ, мм		1,2 ± 0,05	1,2 ± 0,03	1,3 ± 0,03	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Частота больных с атеросклеротическими изменениями БЦА		24 (85,7 %)	38 (86,4 %)	38 (95,0 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Средний процент стеноза БЦА, %		33,8 ± 7,3	45,9 ± 3,6	52,2 ± 3,7	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ = 0,02 p ₂₋₃ > 0,05
Локализация поражения	Общая сонная артерия	4 (50,0 %)	6 (25,0 %)	14 (41,2 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
	Внутренняя сонная артерия	4 (50,0 %)	16 (66,7 %)	18 (52,9 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
	Наружная сонная артерия	0	2 (8,3 %)	2 (5,9 %)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

3.2.2 Ангиографические показатели коронарных артерий у больных при стабильной стенокардии в зависимости от характера поражения коронарных артерий

Коронароангиографическое исследование было проведено всем больным трех групп. Распространенность, тяжесть и локализация стеноза КА имеют важное прогностическое значение у больных стенокардией [19], поэтому при проведении коронарографии у больных оценивались количество пораженных КА,

степень стенозов КА и локализация поражения. Стенозирование коронарных артерий различной степени выраженности было выявлено у всех пациентов. В 1-й группе у 30 (69,8 %) больных имелись стенозы менее 50 %, у 13 (30,2 %) больных имелись пограничные стенозы (50–70 %). Ангиографическое обследование пациентов 2-й группы, проведенное непосредственно перед ЧКВ, обнаружило в 100 % случаев наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (> 70 %). У всех пациентов 3-й группы также имелись гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий (таблица 20). Средняя величина стеноза у одного больного составила $(36,8 \pm 1,6) \%$, $(78,1 \pm 2,0) \%$ и $(73,4 \pm 1,9) \%$ в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p_{1-2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2-3} > 0,05$) (см. таблицу 20).

Таблица 20 – Сравнительная характеристика поражения коронарных артерий по данным коронарографии

Показатель	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Среднее количество стенозированных КА	$1,7 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$
Средняя величина стеноза	$36,8 \pm 1,6 \%$	$78,1 \pm 2,0 \%$	$73,4 \pm 1,9 \%$	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} > 0,05$
Частота больных со стенозами < 50 %	30 (69,8 %)	0	0	$p_{1-2} < 0,00001$ $p_{1-3} < 0,00001$ $p_{2-3} > 0,05$
Частота больных с пограничными стенозами (50–70 %)	13 (30,2 %)	0	0	$p_{1-2} = 0,0004$ $p_{1-3} = 0,000013$ $p_{2-3} > 0,05$
Частота больных со стенозами хирургического уровня (> 70 %)	0	47 (100,0 %)	61 (100,0 %)	$p_{1-2} < 0,00001$ $p_{1-3} < 0,00001$ $p_{2-3} > 0,05$

Количество пораженных артерий оказалось достоверно выше у пациентов 3-й группы ($p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2-3} = 0,001$). Среднее количество стенозированных сосудов составило ($1,7 \pm 0,1$) в 1-й группе, ($2,0 \pm 0,1$) во 2-й группе и ($2,5 \pm 0,1$) в 3-й группе обследованных.

Однососудистое поражение достоверно реже встречалось среди пациентов 3-й группы (7 человек – 11,5 %) по сравнению с 1-й (19 – 44,2 %) и 2-й (15 – 31,9 %), в то время как 3-х сосудистое поражение достоверно чаще регистрировалось у больных 3-й группы – у 38 (62,3 %) больных против 8 (18,6 %) в 1-й группе и 12 (25,5 %) – во 2-й. Двухсосудистое поражение встречалось одинаково часто: у 16 (37,2 %), 20 (42,6 %) и 16 (26,2 %) больных в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно (рисунок 3).

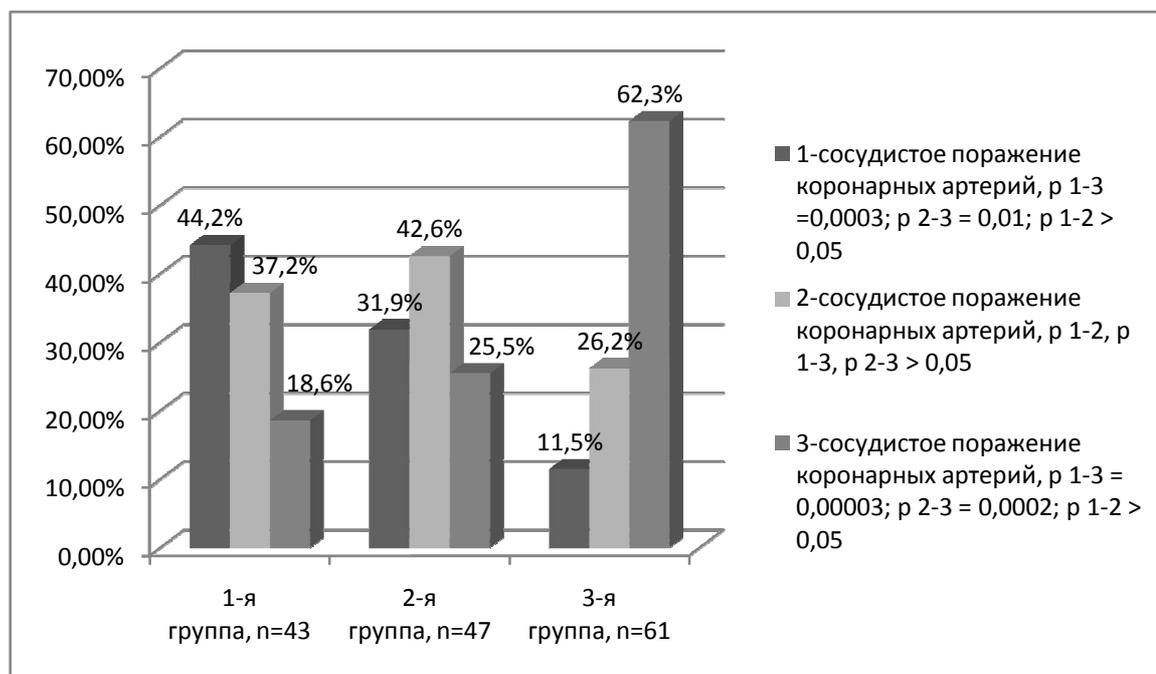


Рисунок 3 – Распределение больных по количеству пораженных коронарных артерий

Таким образом, больные стабильной стенокардией, подвергшиеся ЧКВ и перенесшие ИМ, характеризовались более выраженной степенью стеноза, а больные, перенесшие ИМ, еще и большим числом пораженных коронарных сосудов.

Сравнение локализации поражения коронарных артерий обнаружило

сопоставимое в трех группах вовлечение в патологический процесс ствола ЛКА и передней нисходящей артерии. Средняя величина стенозов СтЛКА составила $(31,8 \pm 2,8) \%$, $(40,0 \pm 0,0) \%$ и $(58,9 \pm 10,0) \%$ в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p_{1-2} = 0,003$, $p_{1-3} = 0,03$) и встречалась у 4 (9,3 %) больных 1-й группы, 2 (4,3 %) больных 2-й группы и 9 (14,8 %) больных 3-й группы. В то же время, стенозирование огибающей артерии достоверно чаще встречалось во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й, а сужение правой коронарной артерии встречалось достоверно чаще в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й (таблица 21). Поражение передней нисходящей артерии встречалось у 35 (81,4 %) больных 1-й группы, у 35 (74,5 %) больных 2-й группы и у 56 (91,8 %) больных 3-й группы; стенозы правой коронарной артерии обнаружены у 25 (58,1 %); 29 (61,7 %) и 51 (83,6 %) больных 1-й, 2-й и 3-й групп; а стенозы огибающей артерии – у 14 (32,6 %), 27 (57,4 %) и 43 (70,5 %) больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно.

Таблица 21 – Сравнительная локализация поражения коронарных артерий

Локализация поражения коронарных артерий	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Ствол левой коронарной артерии	4 (9,3 %)	2 (4,3 %)	9 (14,8 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Передняя нисходящая артерия	35 (81,4 %)	35 (74,5 %)	56 (91,8 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,02$
Правая коронарная артерия	25 (58,1 %)	29 (61,7 %)	51 (83,6 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,01$
Огибающая артерия	14 (32,6 %)	27 (57,4 %)	43 (70,5 %)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,0002$ $p_{2-3} > 0,05$
Монопоражение проксимального отдела передней нисходящей артерии	3 (7,0 %)	7 (14,9 %)	6 (9,8 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Продолжение таблицы 21

Локализация поражения коронарных артерий	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Сочетание проксимального стенозирования ПНА со стенозом ПКА	3 (7,0 %)	2 (4,3 %)	6 (9,8 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Сочетание проксимального стенозирования ПНА со стенозом ОА	1 (2,3 %)	2 (4,3 %)	2 (3,3 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Передняя нисходящая и правая коронарные артерии у больных 3-й группы были вовлечены в патологический процесс чаще, чем у больных 2-й группы. Поражение огибающей артерии встречалось чаще во 2-й и 3-й группах. Такая серьезная патология коронарного русла, как монопоражение проксимального отдела передней нисходящей артерии во всех трех группах оказалась сопоставимой по частоте и была обнаружена у 3 (7,0 %) больных 1-й группы, у 7 (14,9 %) больных 2-й группы и у 4 (6,6 %) больных 3-й группы. Также с одинаковой частотой регистрировалось поражение проксимального отдела передней нисходящей артерии в сочетании с поражением правой коронарной артерии и огибающей артерии (см. таблицу 21). Указанная локализация поражения хотя и считается менее опасной, чем поражение ствола левой коронарной артерии или трехсосудистое поражение, но тоже являются критериями высокого риска неблагоприятного прогноза.

При проведении корреляционного анализа нами не было выявлено достоверной зависимости между среднесуточной частотой приступов стенокардии и средней величиной стеноза коронарных артерий, а также числом пораженных сосудов.

При проведении корреляционного анализа для оценки характеристики связи между результатами коронароангиографии и кардиоваскулярными факторами риска обнаружена слабая корреляционная связь между курением и процентом стеноза КА у больных 1-й группы ($r = 0,300$, $p = 0,041$). Среди лиц 2-й и 3-й групп такой зависимости не выявлено. С увеличением количества пораженных КА

увеличивалась и степень стенозов КА ($r = 0,374$, $p = 0,014$) в 1-й и в 3-й группах больных ($r = 0,450$, $p = 0,002$), а во 2-й группе такой зависимости не получено.

Резюмируя результаты, представленные в данной главе, можно сказать, что у больных со стабильной стенокардией с гемодинамически незначимыми стенозами КА без ЧКВ и ИМ в анамнезе и у больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами и инфарктом миокарда в анамнезе чаще выявлялись нарушения ритма в виде наджелудочковой, желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Реже нарушения ритма регистрировались у больных стабильной стенокардией, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. У больных, перенесших ИМ, выявлены взаимосвязи желудочковых нарушений ритма (желудочковой экстрасистолии) с количеством стенозированных коронарных артерий, размерами ЛП, КДР, КСР, ФВ ЛЖ, с дистанцией теста 6-минутной ходьбы, с ФК стенокардии. У больных 1-й группы в наименьшей степени было выражено атеросклеротическое поражение периферического артериального русла по распространенности и тяжести процесса, в то время как периферическое русло было поражено в наибольшей степени у больных 3-й группы. Гемодинамические и функциональные показатели миокарда (ИММ ЛЖ и ФВ ЛЖ) наиболее скомпроментированы у больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами, перенесших инфаркт миокарда. У них же чаще встречалось трехсосудистое поражение коронарных артерий без достоверных различий в локализации поражения.

3.3 Содержание N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных при стабильной стенокардии в зависимости от характера поражения коронарных артерий

Концентрация Nt-proBNP определялась у 31 (72,1 %) пациента 1-й группы, 37 (78,7 %) пациентов 2-й и 52 (85,2 %) пациентов 3-й группы. Показатели Nt-proBNP в 1-ой группе составили 0,15 (0,05; 0,43) нг/мл, во 2-й группе – 0,13 (0,05; 0,19) нг/мл и в 3-й группе – 0,33 (0,18; 0,65) при норме до 0,2 нг/мл.

Таким образом, содержание Nt-proBNP было достоверно выше у больных 3-й группы, а также в 3-й группе было достоверно выше число больных с повышенным значением Nt-proBNP (38–73,1 %) в сравнении с 1-й (10–32,3 %) и 2-й (6–16,2 %) (таблица 22).

Таблица 22 – Содержание Nt-proBNP у обследованных больных

Показатель	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 37)	3-я группа (n = 52)	P
Уровень Nt-proBNP, нг/мл	0,15 (0,05; 0,43)	0,13 (0,05; 0,19)	0,33 (0,18; 0,65)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,004$ $p_{2-3} < 0,001$
Частота пациентов с уровнем Nt-proBNP > 0,2 нг/мл	10 (32,3 %)	6 (16,2 %)	38 (73,1 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,0005$ $p_{2-3} = 0,000001$

Для оценки характеристики связи уровня Nt-proBNP с различными показателями применялся корреляционный анализ (таблица 23).

Таблица 23 – Показатели корреляционного анализа в группах

Показатель	1-я группа, Nt-proBNP (n = 31)		2-я группа, Nt-proBNP (n = 37)		3-я группа, Nt-proBNP (n = 52)	
	r	p	r	p	r	p
Возраст	—	—	—	—	0,290	0,037
ИММЛЖ	0,637	< 0,001	—	—	0,623	< 0,001
Наличие ГЛЖ	—	—	0,618	0,032	—	—
ДАД	-0,382	0,037	—	—	—	—
Количество стенозированных КА	—	—	—	—	0,461	0,001
Средний процент стеноза КА	—	—	0,649	0,016	—	—
ФК стенокардии	0,413	0,023	—	—	—	—
Количество НЖЭ	—	—	—	—	0,433	0,005
Количество ЖЭ	0,426	0,03	—	—	0,385	0,013

Продолжение таблицы 23

Показатель	1-я группа, Nt-proBNP (n = 31)		2-я группа, Nt-proBNP (n = 37)		3-я группа, Nt-proBNP (n = 52)	
	r	p	r	p	r	p
ФВ ЛЖ	—	—	—	—	-0,323	0,02
Размер ЛП	—	—	—	—	0,280	0,049
КДР	0,419	0,021	—	—	0,601	< 0,001
КСР	—	—	—	—	0,505	< 0,001
Примечания						
1 "—" – не выявлено достоверной корреляции;						
2 r – коэффициент корреляции.						

Известно, что содержание Nt-proBNP (в отличие от BNP) зависит от возраста, пола и состояния функции почек. При оценке зависимости уровня Nt-proBNP от возраста у пациентов 3-й группы выявлена достоверная прямая корреляция слабой силы: $r = 0,290$, $p = 0,037$. Во всех трех группах не было корреляции с уровнем креатинина крови и СКФ. Достоверная прямая корреляция слабой силы с размерами ЛП ($r = 0,280$, $p = 0,049$) и средней силы с размерами ЛЖ (КДР: $r = 0,601$, $p < 0,001$; КСР: $r = 0,505$, $p < 0,001$) выявлена в 3-й группе больных, а в 1-й группе средней силы с КДР ($r = 0,419$, $p = 0,021$). Уровень Nt-proBNP достоверно коррелировал с ИММЛЖ в 1-й ($r = 0,637$, $p < 0,001$) и 3-й ($r = 0,623$, $p < 0,001$) группах. Отрицательная связь слабой силы обнаружена между ФВ ЛЖ и уровнем Nt-proBNP в 3-й группе больных ($r = -0,323$, $p = 0,02$). Выявлена достоверная связь средней силы между уровнем Nt-proBNP и средней величиной стеноза КА во 2-й группе ($r = 0,649$, $p = 0,016$), а в 3-й группе обнаружена прямая корреляция слабой силы с количеством стенозированных коронарных артерий ($r = 0,461$, $p = 0,001$). Только у пациентов 1-й группы выявлена прямая связь слабой силы между ФК стенокардии и уровнем Nt-proBNP ($r = 0,413$, $p = 0,023$). Достоверной связи между среднесуточным количеством приступов стенокардии и уровнем Nt-proBNP не выявлено ни в одной группе. В 3-й группе больных обнаружены прямые корреляционные взаимосвязи слабой силы между уровнем Nt-proBNP и количеством НЖЭ

($r = 0,433$, $p = 0,005$) и ЖЭ ($r = 0,385$, $p = 0,013$) по данным ХМ ЭКГ, а в 1-й группе с количеством ЖЭ ($r = 0,426$, $p = 0,03$).

Также проводился пошаговый линейный регрессионный анализ, который обнаружил зависимость Nt-proBNP от наличия ГЛЖ и ФК стенокардии в 1-й группе больных. Помимо этого, во 2-й группе имелась зависимость уровня Nt-proBNP от возраста, ИМТ, КСР, степени стеноза КА, количества пораженных коронарных артерий, наличия стеноза СтЛКА и наличия ГЛЖ. Для 1-й группы коэффициент детерминации R^2 составил 0,572, значимость модели $p = 0,006$; для 2-й группы $R^2 = 0,995$, значимость модели $p < 0,0001$; для 3-й группы модель оказалась незначимой (таблица 24).

Таблица 24 – Пошаговый линейный регрессионный анализ зависимости уровня Nt-proBNP от других факторов

Показатель	1-ая группа (n = 31)		2-ая группа (n = 37)		3-ая группа (n = 52)	
	B (SE)	P	B (SE)	P	B (SE)	P
Возраст	—	—	0,031 (0,003)	= 0,001	—	—
ИМТ	—	—	0,181 (0,010)	< 0,0001	—	—
КСР	—	—	-0,600 (0,112)	= 0,006	—	—
Средняя величина стеноза КА	—	—	0,020 (0,002)	= 0,001	—	—
Наличие стеноза СтЛКА	—	—	1,127 (0,114)	= 0,001	—	—
Наличие ГЛЖ	0,439 (0,192)	0,041	1,659 (0,087)	< 0,0001	—	—
ФК стенокардии	0,510 (0,188)	0,019	—	—	—	—
Количество пораженных артерий	—	—	0,187 (0,036)	= 0,006	—	—

Продолжение таблицы 24

Показатель	1-ая группа (n = 31)		2-ая группа (n = 37)		3-ая группа (n = 52)	
	B (SE)	P	B (SE)	P	B (SE)	P
Const.	-1,134 (0,403)	0,016	-10,777 (0,783)	< 0,0001	—	—
Примечания						
1 B – коэффициент Beta, Std.err – стандартная ошибка Beta;						
2 "—" – значения недостоверны.						

Поскольку предложенная выше модель оказалась незначимой для 3-й группы, нами была использована модель, представленная в таблице 25. Коэффициент детерминации $R^2 = 4,478$, значимость модели $p < 0,001$.

Таблица 25 – Пошаговый линейный регрессионный анализ зависимости уровня Nt-proBNP от других факторов в 3-й группе

Показатель	3-я группа (n = 52)	
	B (SE)	P
Возраст	0,024 (0,008)	0,003
Количество пораженных коронарных артерий	0,267 (0,099)	0,009
Const.	-0,869 (0,447)	0,058
Примечание – B коэффициент Beta, Std.err – стандартная ошибка Beta.		

Таким образом, уровень Nt-proBNP имел больше корреляций у больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами, перенесших ИМ с морфофункциональными показателями миокарда, сердечными аритмиями, а у больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, выявлены взаимосвязи Nt-proBNP со степенью стеноза и количеством пораженных коронарных артерий.

3.4 Приверженность к лечению больных при стабильной стенокардии в зависимости от характера поражения коронарных артерий

Проведен анализ характера врачебных назначений и приверженности к лечению обследованных больных в течение года перед обращением в Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер. Врачами амбулаторного звена на догоспитальном этапе была назначена терапия различными антигипертензивными, антиангинальными препаратами, дезагрегантами и статинами, но придерживались рекомендованной терапии не все пациенты. Наиболее часто назначались лекарственные препараты, улучшающие прогноз при ИБС согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2008 г. – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы, дезагреганты, статины (таблица 26). Не принимали никаких препаратов из обозначенных групп перед обращением в Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер 4 (9,3 %) больных 1-й группы, 1 (2,1 %) больной 2-й группы и 2 (3,3 %) больных 3-й группы. Среднее количество препаратов из перечисленных групп в пересчете на одного пациента составило ($3,0 \pm 0,2$) в 1-й группе, ($3,9 \pm 0,2$) – во 2-й и ($3,3 \pm 0,2$) – в 3-й ($p_{1-2} = 0,02$). Средняя продолжительность амбулаторного лечения перед обращением в Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер оказалась сопоставима в трех группах и составила ($1,9 \pm 0,3$) года в 1-й группе, ($2,0 \pm 0,3$) года – во 2-й и ($2,1 \pm 0,2$) года – в 3-й группе. Частота назначений и приема препаратов различных групп представлена в таблицах 26 и 27.

Ингибиторы АПФ достоверно чаще назначались больным 3-й группы. Бета-адреноблокаторы достоверно чаще назначались больным 3-й группы в сравнении с 1-й. По назначению аспирина достоверных различий не получено. Статины достоверно чаще назначались больным 2-й и 3-й групп. Достоверно чаще принимали ингибиторы АПФ больные 2-й и 3-й групп. По приему бета-адреноблокаторов и блокаторов рецепторов АТ-2 достоверных отличий не выявлено. Статины чаще принимали больные 2-й группы по сравнению с 1-й.

Доля пациентов, принимающих дезагреганты, была выше среди тех, кто перенес ЧКВ в сравнении с группами пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами КА и перенесшими ИМ.

Таблица 26 – Лекарственные препараты, назначавшиеся пациентам на амбулаторном этапе

Группа лекарственных средств		1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Ингибиторы АПФ		29 (67,4 %)	34 (72,3 %)	57 (93,4 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,0008$ $p_{2-3} = 0,004$
Бета-адреноблокаторы		34 (79,1 %)	39 (83,0 %)	57 (93,4 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} > 0,05$
Дезагреганты	Аспирин	41 (95,3 %)	46 (97,9 %)	59 (96,7 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Клопидогрель + аспирин	0	18 (38,3)	2 (3,3 %)	$p_{1-2} = 0,00002$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,00001$
Статины		32 (74,4 %)	44 (93,6 %)	58 (95,1 %)	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} > 0,05$
Антагонисты кальция		18 (41,9 %)	6 (12,8 %)	8 (13,1 %)	$p_{1-2} = 0,0002$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$
Блокаторы рецепторов к АТ-2		7 (16,3 %)	5 (10,6 %)	4 (6,6 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Диуретики		9 (20,9 %)	19 (40,4 %)	17 (27,9 %)	$p_{1-2} = 0,049$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Продолжение таблицы 26

Группа лекарственных средств	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Пролонгированные нитраты	13 (30,2 %)	11 (23,4 %)	27 (44,3 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,03$
Метаболические препараты	16 (37,2 %)	5 (10,6 %)	16 (26,2 %)	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,04$

Таблица 27 – Лекарственные препараты, принимавшиеся пациентами на амбулаторном этапе

Группа лекарственных средств		1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Ингибиторы АПФ		13 (30,2 %)	26 (55,3 %)	32 (52,5 %)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} > 0,05$
Бета-адреноблокаторы		31 (72,1 %)	41 (87,2 %)	49 (80,3 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Дезагреганты	Аспирин	30 (69,8 %)	45 (95,7 %)	45 (73,8 %)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,003$
	Клопидогрель + аспирин	0	11 (23,4 %)	0	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,0001$
Статины		13 (30,2 %)	27 (57,4 %)	28 (45,9 %)	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Антагонисты кальция		10 (23,3 %)	4 (8,5 %)	3 (4,9 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} > 0,05$

Продолжение таблицы 27

Группа лекарственных средств	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
Блокаторы рецепторов к АТ-2	4 (9,3 %)	3 (6,4 %)	1 (1,6 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Диуретики	5 (11,6 %)	15 (31,9 %)	6 (9,8 %)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,005$
Пролонгированные нитраты	8 (18,6 %)	8 (17,0 %)	22 (36,1 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,03$
Метаболические препараты	12 (27,9 %)	4 (8,5 %)	11 (18,0 %)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Пациенты 1-й группы чаще принимали антагонисты кальция, чем больные 3-й группы. Доля больных, принимающих нитраты, была выше в 3-й группе по сравнению со 2-й, что связано с более тяжелым ФК стенокардии. Диуретики чаще принимали больные 2-й группы, метаболические препараты – больные 1-й группы. Приверженность лечению по данным препаратам представлена в таблице 28.

Сочетанная терапия препаратами 4-х групп, улучшающими прогноз при ИБС (бета-адреноблокаторы, ИАПФ, дезагреганты, статины), назначалась 18 (41,9 %) больным 1-й группы, 22 (46,8 %) больным 2-й группы и 39 (63,9 %) больным 3-й группы ($p_{1-3} = 0,03$). Сочетанную терапию препаратами, улучшающими прогноз при ИБС, получали только 4 (9,3 %) больных в 1-й группе, 15 (31,9 %) больных во 2-й и 12 (19,7 %) больных в 3-й группе ($p_{1-2} = 0,01$). Приверженность к комплексной терапии данными препаратами составила 22,2 %; 68,2 % и 30,8 % в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p_{1-2} = 0,006$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} = 0,006$). Среднее количество препаратов, улучшающих прогноз, составило на одного пациента $2,7 \pm 0,2$; $3,6 \pm 0,2$ и $3,2 \pm 0,2$ в 1-й, 2-й и 3-й группах

соответственно. При анализе приверженности к приему отдельных групп антиишемических препаратов, улучшающих прогноз при ИБС, оказалось, что наиболее высоким был комплаенс в отношении бета-адреноблокаторов – 91,2 %, 95,1 % и 86,0 % в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно, а также в отношении приема дезагрегантов – 73,2 % в 1-й группе, 97,8 % – во 2-й группе и 76,3 % в 3-й группе больных ($p_{1-2} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,002$). Наиболее низкой оказалась приверженность к приему статинов у больных всех групп без достоверных различий (таблица 28).

Таблица 28 – Приверженность к приему препаратов, улучшающих прогноз при ишемической болезни сердца

Группа лекарственных препаратов	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 61)	P
ИАПФ	44,8 %	76,5 %	56,1 %	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Бета-адреноблокаторы	91,2 %	95,1 %	86,0 %	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Статины	40,6 %	61,4 %	48,3 %	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Дезагреганты	73,2 %	97,8 %	76,3 %	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,002$
Комплексный прием 4-х групп препаратов	22,2 %	68,2 %	30,8 %	$p_{1-2} = 0,006$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,006$

На основании проведенного анкетирования обнаружено, что наличие семьи, высшего образования и понимание выгоды лечения являются факторами, повышающими приверженность к лечению (таблица 29).

Комбинированная антигипертензивная терапия была назначена 131 (86,8 %)

больному, а получали ее – 92 (60,9 %), т. е. приверженность комбинированной терапии составила 70,2 %. Монотерапия антигипертензивными препаратами была назначена в целом 20 (13,2 %) больным, а получали монотерапию 45 (29,8 %) больных; т. е. часть больных, по меньшей мере 25 (16,6 %) человек, самостоятельно переходили с комбинированной на монотерапию.

Нормотония при офисном измерении АД при первичном осмотре в Новосибирском областном клиническом кардиологическом диспансере имела место у 6 (14,0 %) больных в 1-й группе, 13 (27,7 %) – во 2-й и 15 (24,5 %) – в 3-й ($p_{1-2}, 1-3, 2-3 > 0,05$), что говорит о недостаточной адекватности проводимого лечения на амбулаторном этапе.

Таблица 29 – Клинико-демографическая характеристика больных с высокой и низкой приверженностью лечению

Показатель	Приверженные лечению (n = 31)	Неприверженные лечению (n = 120)	P
Возраст	52,7 ± 2,2	56,4 ± 1,8	p > 0,05
Высшее образование	24 (77,4 %)	58 (48,3 %)	p = 0,004
Наличие семьи	22 (71,0 %)	57 (47,5 %)	P = 0,02
Уровень доходов	19 (61,3 %)	59 (49,2 %)	p > 0,05
Понимание механизмов действия препаратов	12 (38,7 %)	39 (32,5 %)	p > 0,05
Понимание выгоды лечения	28 (90,3 %)	81 (67,5 %)	p = 0,01

На рисунке 4 представлено распределение больных по количеству принимаемых антигипертензивных препаратов.

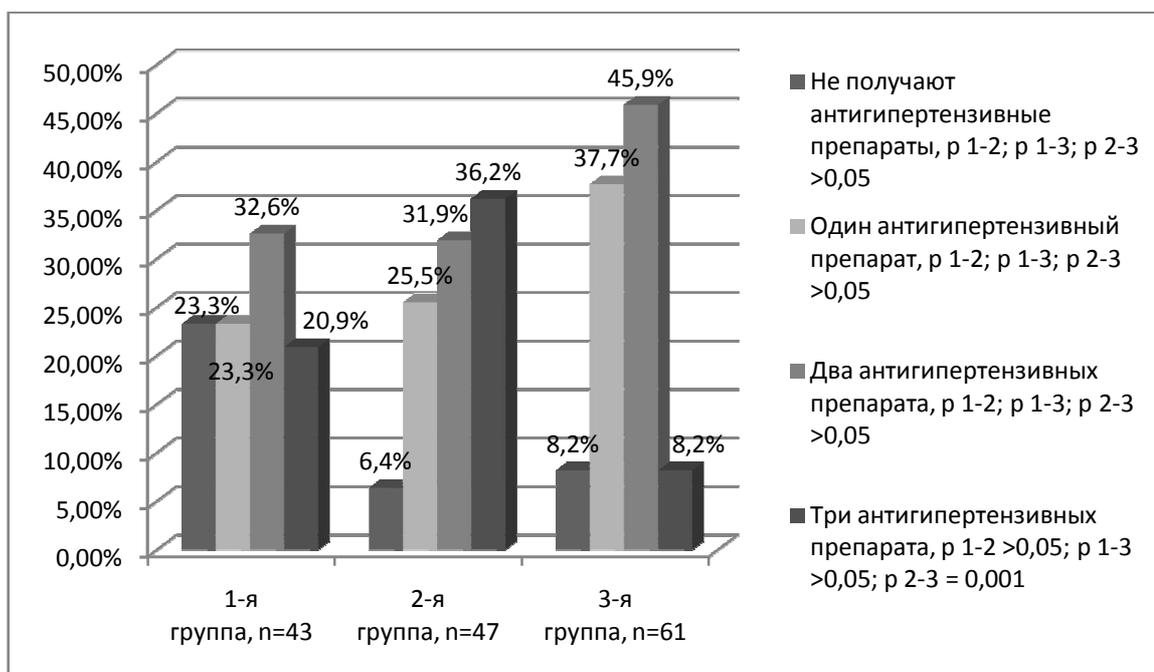


Рисунок 4 – Распределение больных по количеству принимаемых антигипертензивных препаратов

Нормотония при офисном измерении АД при первичном осмотре в Новосибирском областном клиническом кардиологическом диспансере имела место у 5 (12,8 %) больных в 1-й группе, 11 (26,8 %) – во 2-й и 14 (24,6 %) – в 3-й ($p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$), что говорит о недостаточной адекватности проводимого лечения на амбулаторном этапе.

Основными причинами низкой приверженности лечению по результатам проведенного анкетирования являются: удовлетворительное самочувствие (32,5 %), забывчивость в отношении приема препарата (21,7 %), недостаточная эффективность лечения (15,8 %), высокая стоимость лечения (14,2 %) (таблица 30).

Таблица 30 – Основные причины низкой приверженности лечению

Причина	Больные с низкой приверженностью (n = 120)
Забывают принять препарат	26 (21,7 %)
Удовлетворительное самочувствие	39 (32,5 %)
Побочные эффекты	14 (11,7 %)

Продолжение таблицы 30

Причина	Больные с низкой приверженностью (n = 120)
Недоверие лечению и врачу	5 (4,2 %)
Боязнь привыкания	7 (5,8 %)
Недостаточная эффективность лечения	19 (15,8 %)
Сложность режима приема	8 (6,7 %)
Большая длительность терапии	11 (9,2 %)
Высокая стоимость лечения	17 (14,2 %)
Сложности, связанные с посещением врача	12 (10,0 %)
Считают, что длительный прием препаратов вреден	11 (9,2 %)

Таким образом, приверженность к лечению оказалась выше у больных стабильной стенокардией, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству как по отдельным группам лекарственных препаратов, так и по комплексу средств.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания представляют большую социально значимую проблему, так как занимают ведущее место в структуре смертности и утраты трудоспособности в экономически развитых странах мира [23]. Важное практическое значение имеет подразделение стабильной стенокардии на неосложненную и осложненную формы в связи с тем, что индивидуальный прогноз у больных стенокардией может отличаться в значительных пределах в зависимости от ряда факторов [19]. Неосложненное течение стабильной стенокардии характеризуется относительно благоприятным прогнозом заболевания. Прогноз больных стабильной стенокардией в основном определяют два фактора: тяжесть коронарного атеросклероза и наличие перенесенного инфаркта миокарда [25].

С целью оценки особенностей клинической картины, факторов риска и приверженности к медикаментозной терапии больных стабильной стенокардией были обследованы 151 мужчина, которые были разделены на три группы в зависимости от степени выраженности коронарного атеросклероза. Первую группу составили 43 человека со стабильной стенокардией без чрескожного коронарного вмешательства и инфаркта миокарда в анамнезе, у которых при проведении коронароангиографии выявлены гемодинамически незначимые стенозы КА. Во вторую группу вошли 47 пациентов со стабильной стенокардией после ЧКВ, осуществленного в связи с наличием гемодинамически значимых стенозов 1–2 года назад. Третью группу составили больные с гемодинамически значимыми стенозами и перенесенным инфарктом миокарда давностью от 1 до 2 лет.

Одной из задач исследования было определить особенности клинической картины и факторов риска при стабильной стенокардии с различным характером поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства.

Средний возраст пациентов трех групп достоверно не отличался. У лиц со стабильной стенокардией и гемодинамически незначимыми стенозами

коронарных артерий достоверно чаще встречался I ФК стенокардии напряжения: 34,9 % при 19,1 % во 2-й группе и 11,5 % в 3-й ($p_{1-3} = 0,005$). Напротив, у больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда, чаще встречался III ФК стенокардии (26,2 %), в то время как в 1-й группе – лишь у 9,3 % и во 2-й у 14,9 % ($p_{1-3} = 0,03$).

Артериальная гипертензия является доминирующим ФР развития ССЗ [82]. Риск возникновения клинических проявлений атеросклероза у больных с АГ примерно в 3–4 раза выше, чем у нормотоников [41]. Гипертоническая болезнь III стадии имела у всех пациентов нашего исследования. Достоверных отличий по количеству больных с различными степенями АГ между группами не выявлено. Среднее значение САД при офисном измерении оказалось достоверно выше у больных 1-й группы по сравнению со 2-й: ($150,0 \pm 2,7$) и ($142,4 \pm 2,6$) мм рт. ст. ($p = 0,043$) соответственно, что может быть связано с худшей приверженностью к лечению.

Табакокурение признано по данным исследования INTERHEART вторым по значимости независимым ФР развития ИМ после повышенного отношения аполипопротеин В/аполипопротеин А-1. Вклад курения в преждевременную смертность населения Российской Федерации составляет 17 % и является третьим по значимости, уступая первенство только артериальной гипертонии (35,5 %) и гиперхолестеринемии (23 %) [7]. Установлено, что у 56 % курящих встречается ИБС [82]. По данным исследования представительной выборки населения Российской Федерации в возрасте 30 лет и старше, распространенность курения среди мужчин составляет 63,1 % [64]. В популяционных исследованиях было установлено, что курение является независимым фактором риска как ВСС, так и ИМ [51]. Курение является одним из главных факторов риска развития атеросклероза и тромбоза [133; 167]. Прекращение курения признано самым эффективным методом лечения ССЗ и самой эффективной профилактической стратегией с точки зрения соотношения затраты/эффективность [40]. Никотин повышает количество допамина в головном мозге, увеличивает концентрацию адренкортикотропина, кортизола, норадреналина и вазопрессина в крови, приводя к сужению коронарных артерий и повышению АД [46]. У курящих

пациентов с ИБС приступы стенокардии регистрируются в 3 раза чаще, чем у некурящих, а их продолжительность в 12 раз больше [64]. В нашем исследовании, возможно, с достоверно более высоким процентом курящих лиц во 2-й и 3-й группах связана тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий и более тяжелый характер течения стабильной стенокардии. Курящих лиц в 1-й группе было 30,2 %, в то время как во 2-й – 55,3 %, а в 3-й – 54,1 % ($p_{1-2} = 0,02$, $p_{1-3} = 0,02$). В исследовании ACTION доля курящих оказалась больше только среди лиц, перенесших сердечно-сосудистое событие [148]. В ряде работ показана предсказательная ценность статуса курения в настоящее время для выявления поражения коронарных артерий, но не для оценки степени выраженности коронарного атеросклероза [10; 56]. Стаж курения в трех группах составил ($28,8 \pm 1,8$); ($25,3 \pm 1,5$) и ($31,7 \pm 1,5$) лет ($p_{2-3} = 0,003$). При проведении корреляционного анализа для оценки характеристики связи между результатами коронароангиографии и факторами риска ИБС была выявлена корреляция слабой силы между статусом курения и степенью поражения коронарного русла у больных 1-й группы ($r = 0,300$, $p = 0,041$), т. е. у некурящих лиц с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий средний процент стеноза КА был меньше. Среди лиц 2-й и 3-й групп такой зависимости не выявлено.

При ИБС описана классическая J-образная зависимость между потреблением алкоголя и риском развития заболевания [27; 82]. Продемонстрирован наименьший риск развития ИБС при потреблении 20 г этанола в сутки [60]. Положительное влияние малых и умеренных количеств отдельных видов алкогольных напитков на липидный состав крови в основном реализуется за счет повышения концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). В то же время нельзя забывать, что злоупотребление алкоголем является одной из известных причин вторичных дислипидемий, особенно повышения уровня триглицеридов [60]. Имеются также данные о том, что эпизодическое употребление большого количества спиртных напитков уменьшает кардиопротективный эффект малых доз алкоголя [60]. Избыточное употребление алкоголя является также фактором риска развития АГ [55]. По данным

Болдуевой С. А. [35], злоупотребление алкоголем в анамнезе (> 40 г в сутки в пересчете на этанол) достоверно чаще встречалось у внезапно умерших больных, перенесших ранее ИМ, за счет влияния алкоголя на вегетативный баланс и триггерный эффект в отношении злокачественных желудочковых нарушений ритма [35]. Однако отсутствуют специально спланированные исследования, в которых изучалось бы влияние ограничения количества употребляемого алкоголя на «жесткие» конечные точки (инсульты, инфаркты миокарда) [55]. Среднее количество употребляемого алкоголя в сутки до события (вмешательства) у обследованных пациентов составило в 1-й группе – $(9,0 \pm 0,8)$ мл, во 2-й – $(10,7 \pm 1,5)$ мл и в 3-й группе – $(13,9 \pm 1,1)$ мл в пересчете на этанол ($p_{1-3} = 0,007$; $p_{2-3} = 0,013$). 29,8 % больных 2-й группы и 59,0 % больных 3-й группы значительно уменьшили потребление алкоголя после чрескожного коронарного вмешательства или перенесенного инфаркта миокарда, в результате чего достоверно снизилось суточное потребление этанола во 2-й группе больных до $(9,7 \pm 1,4)$ мл, в 3-й группе – до $(10,2 \pm 0,9)$ мл ($p = 0,01$). Кроме того, выявлена корреляция средней силы между количеством потребляемого алкоголя в сутки и статусом курения среди лиц 3-й группы ($r = 0,454$, $p = 0,001$), т. е. курящие пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе употребляли большее количество алкоголя.

Избыточная масса тела и абдоминальное ожирение увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [120]. Средние значения ИМТ и ОТ оказались сопоставимы во всех 3-х группах обследованных, также как и частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения. Полученные данные перекликаются с результатами исследований, в которых показана четкая связь между ожирением, ИБС, ИМ, риском внезапной сердечной смерти и частотой сердечно-сосудистых заболеваний в целом [119; 147]. Однако по данным исследования ACTION в аналогичных группах больных стабильной стенокардией ожирение диагностировалось с меньшей частотой, чем у участников нашего исследования [148].

Дистанция теста 6-минутной ходьбы оказалась наиболее низкой у пациентов 3-й группы ($389,1 \pm 7,7$) м) в сравнении с ($415,1 \pm 9,1$) м во 2-й группе

($p_{2-3} = 0,02$) и ($426,7 \pm 9,7$) м в 1-й группе ($p_{1-3} = 0,002$). Также у больных 3-й группы достоверно чаще определялся II ФК ХСН по сравнению с больными 1-й группы ($p_{1-3} = 0,008$), что, по-видимому, обусловлено наличием в миокарде постинфарктных изменений.

Различий по сопутствующей патологии в группах не выявлено за исключением патологии периферического артериального русла. Только у пациентов 3-й группы обнаружены симптомы перемежающейся хромоты ($p_{1-3} = 0,01$, $p_{2-3} = 0,007$). Наличие клинических проявления поражения нескольких сосудистых бассейнов ухудшают прогноз больных по сравнению с поражением бассейна одного сосуда [81; 95; 161]. Однако в нашем исследовании среди лиц 3-й группы с симптомами перемежающейся хромоты частота приступов стенокардии в сутки достоверно не отличалась от других пациентов. В этом отношении наши данные противоречат результатам, полученным в исследовании ACTION, где частота ангинозных приступов была в два раза выше у лиц, имеющих симптомы перемежающейся хромоты и клинически значимое атеросклеротическое поражение периферических артерий [99; 128].

Частота метаболического синдрома составила 58,1 % в 1-й, 59,6 % во 2-й и 62,3 % в 3-й группе. Известно, что частота выявления различных критериев метаболического синдрома неодинакова. Наиболее частыми компонентами являются ожирение, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена и НТГ. Установлено, что АГ встречается у 39,9 % мужчин, а гиперхолестеринемия имеет еще более высокую распространенность и отмечается у 56 % мужчин [86]. Следует подчеркнуть, что гиперхолестеринемия не просто часто встречается у больных АГ, сочетание этих двух факторов риска в большей степени повышает частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Аддитивный эффект гиперхолестеринемии и повышенного систолического и диастолического АД на сердечно-сосудистую заболеваемость был показан во многих эпидемиологических исследованиях [22]. При оценке нарушений липидного обмена у большинства пациентов трех групп была выявлена атерогенная гиперлипидемия – комбинация повышенных значений триглицеридов и низкой или нормальной концентрации ХС ЛПВП в сочетании с повышенным уровнем

ХС ЛПНВ. Типирование гиперлипопротеинемий необходимо для оценки прогноза и для эффективной коррекции [27]. Статистически достоверных отличий между группами по показателям липидного профиля при этом не было выявлено. При этом частота встречаемости ГЛП IIa типа во 2-й группе была достоверно выше, чем в 1-й и 3-й группах ($p_{1-2} = 0,007$, $p_{2-3} = 0,035$), а частота встречаемости ГЛП IIb типа – достоверно ниже, чем в других группах ($p_{1-2} = 0,01$, $p_{2-3} = 0,03$).

Увеличение концентрации фибриногена в плазме даже в пределах референсных значений коррелирует с повышением риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [164]. Повышение уровня фибриногена регистрировалось в настоящем исследовании у 8 (18,6 %) больных 1-й группы, у 5 (10,6 %) больных 2-й группы и у 11 (18,0 %) больных 3-й группы без достоверных различий его значений и без достоверных корреляций.

Гиперурикемия довольно часто ассоциируется с нарушениями толерантности к глюкозе, дислипидемией и гипертензией у больных абдоминальным ожирением и в последние годы рассматривается в качестве независимого кардиоваскулярного ФР [44; 67]. Роль повышения уровня мочевой кислоты в крови как предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности изучалась во многих крупных популяционных исследованиях. Сопоставление результатов двух наиболее крупных трайлов NHANES и Framingham Heart Study позволило выявить эту очень важную закономерность, подтвердившуюся и в последующем [73]. В нашем исследовании повышение уровня мочевой кислоты было выявлено у 7 (16,3 %) больных в 1-й группе, у 4 (8,5 %) больных во 2-й группе и у 8 (13,1 %) больных в 3-й группе, при этом средние значения мочевой кислоты различались недостоверно, также не было выявлено достоверных корреляционных взаимосвязей.

Нарушение функции почек часто встречаются у пациентов с ССЗ. Сердечно-сосудистые заболевания являются самой частой причиной смерти при хронической болезни почек, а последняя является независимым ФР развития сердечно-сосудистой патологии и смерти [21]. Продемонстрирована достоверная связь расчетной скорости клубочковой фильтрации с общей и сердечно-сосудистой смертностью [135]. Сердечно-сосудистый риск значительно

повышается при СКФ менее 60 мл/мин [27]. Хроническая болезнь почек признана независимым фактором риска развития ССЗ и эквивалентом ИБС по риску сердечно-сосудистых осложнений [127]. Тем не менее, при сравнении показателей креатинина крови, а также расчетного уровня скорости клубочковой фильтрации у обследованных больных всех 3-х групп достоверной разницы данных показателей не получено.

Многочисленные исследования подтверждают, что НТГ является независимым фактором риска развития ССЗ [49]. По уровню глюкозы натощак и в процессе проведения ПГТТ, а также по числу пациентов с выявленным НТГ группы оказались сопоставимы. Примерно одинаковое количество больных имело высокий риск развития сахарного диабета 2 типа, выразившийся в нарушении толерантности к глюкозе: 2,3 % в 1-й группе, 8,5 % – во 2-й и 11,5 % больных – в 3-й группе. Также обнаружено, что у пациентов 1-й группы достоверно чаще встречалась повышенная гликемия натощак в пределах 5,6–6,0 ммоль/л. Однако предполагается, что повышенный уровень тощачевой гликемии в пределах 5,6–6,0 ммоль/л изолированно от глюкозы, измеренной через 2 часа после еды, не является предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности от кардиоваскулярных заболеваний [115].

Следующей задачей исследования было сопоставление выраженности и преимущественной локализации атеросклеротического поражения коронарных артерий по результатам селективной коронарографии у больных стабильной стенокардией с различным характером поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства.

На повышенный риск развития осложнений ИБС указывают признаки гипертрофии ЛЖ, нарушение внутрижелудочковой проводимости на ЭКГ, ФП [31]. У 6 (14,0 %) пациентов 1-й группы, у 12 (25,5 %) 2-й и 12 (19,7 %) – 3-й группы имели место нарушения проводимости по ЭКГ в виде неполной блокады ножек пучка Гиса ($p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$), т. е. риск осложнений ИБС был сопоставим. Нарушения ритма реже встречались среди пациентов 2-й группы, что могло объясняться наличием адекватного коронарного кровотока после

хирургической ангиопластики. Так НЖЭ встречалась у 30 (78,9 %) больных 1-й группы, у 29 (70,7 %) больных 2-й группы и у 44 (89,8 %) больных 3-й группы ($p_{2-3} = 0,02$). Желудочковая экстрасистолия регистрировалась у 32 (84,2 %) больных 1-й группы, у 16 (39,0 %) больных 2-й группы и у 41 (83,7 %) больного 3-й группы ($p_{1-2} = 0,0001$; $p_{2-3} = 0,00003$), в том числе в 1-й и 3-й группах достоверно чаще регистрировались жизнеопасные нарушения ритма в виде неустойчивых пароксизмов ЖТ ($p_{1-2} = 0,018$, $p_{2-3} = 0,013$). Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий чаще встречалась в 1-й группе – у 6 (15,8 %) больных по сравнению со 2-й – у 1 (2,4 %) больного, $p_{1-2} = 0,04$. Комбинация пароксизмов ФП, НЖЭ и ЖЭ также чаще встречалась в 1-й группе ($p_{1-2} = 0,01$). По этим параметрам наши данные частично согласуются с результатами исследования ACTION, где желудочковая экстрасистолия также чаще выявлялась у больных с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе [148]. Традиционно считается, что пациенты, перенесшие ИМ, имеют наиболее высокий риск внезапной сердечной смерти, обусловленной желудочковой тахикардией, фибрилляцией желудочков и асистолией [52; 61]. Сниженная ФВ ЛЖ является независимым предиктором общей, сердечно-сосудистой и аритмической смертности [51]. Холтеровское мониторирование ЭКГ является современной методикой диагностики нарушений ритма сердца. Особое значение выявление желудочковых аритмий имеет у пациентов, перенесших ИМ, сопровождающихся даже незначительным снижением ФВ ЛЖ [61]. Однако результаты проведенного ХМЭКГ у наших пациентов показали, что частота желудочковых нарушений ритма высоких градаций, в том числе пароксизмы ЖТ, оказалась сопоставима у больных с гемодинамически значимыми стенозами КА, перенесших ИМ и пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий. В 3-й группе больных обнаружены корреляции между желудочковыми нарушениями ритма и количеством стенозированных коронарных артерий ($r = 0,412$, $p = 0,003$), размерами левого предсердия ($r = 0,506$, $p < 0,001$), КДР ($r = 0,517$, $p < 0,001$), КСР ($r = 0,421$, $p = 0,003$), ФВ ЛЖ ($r = -0,387$, $p = 0,011$), дистанцией теста 6-минутной ходьбы ($r = -0,305$, $p = 0,033$), ФК стенокардии ($r = 0,314$, $p = 0,028$). У больных 1-й группы выявлена корреляция желудочковых нарушений ритма с ФК

стенокардии ($r = 0,455$, $p = 0,004$). Кроме того, выявлены корреляционные взаимосвязи Nt-proBNP с количеством ЖЭ у больных стабильной стенокардией с гемодинамически незначимыми стенозами КА и у пациентов при наличии гемодинамически значимых стенозов КА и перенесенного в анамнезе ИМ. Выявление предикторов желудочковых аритмий высоких градаций и стратификация риска развития фатальных осложнений – трудная клиническая задача. В настоящее время отсутствуют мощные и эффективные инструменты для выявления маркеров злокачественных желудочковых аритмий в популяции, а показания к проведению ХМЭКГ требуют некоторой оптимизации, что делает актуальным изучение этого вопроса [61].

Состояние сократительной функции миокарда левого желудочка оценивалось при помощи эхокардиографии. Фракция выброса ЛЖ является важным предиктором прогноза у больных ИБС [170]. У лиц, перенесших ИМ, потеря участка сердечной мышцы инициирует изменение размеров, геометрии и функции сердца, в первую очередь ЛЖ. Эти процессы обозначаются как «постинфарктное ремоделирование» [6]. Ремоделирование часто предшествует клиническому проявлению сердечной недостаточности, может самостоятельно усугублять систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда и отрицательно влиять на качество жизни и прогноз больных [24]. Снижение показателей сократимости миокарда ЛЖ не было выявлено в 1-й и 2-й группах больных, но в 3-й группе пациентов снижение глобальной сократимости ЛЖ в пределах 35–49 % обнаружено у 5 (8,2 %) обследованных. Средние значения величины фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии составили $(64,9 \pm 0,9)$ % в 1-й группе, $(65,4 \pm 0,8)$ % во 2-й и $(60,5 \pm 1,2)$ % в 3-й группе пациентов. При этом величина фракции выброса у больных 3-й группы оказалась достоверно наиболее низкой ($p_{1-3} = 0,003$, $p_{2-3} = 0,001$). Гипертрофия ЛЖ является вариантом органного поражения с наиболее точно документированным влиянием на прогноз во всех возрастных группах пациентов с артериальной гипертензией [89]. Установлено, что ГЛЖ является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда [25]. Также нельзя исключить тот факт, что перенесенный ИМ и последующее

ремоделирование миокарда ЛЖ могли привести к увеличению массы миокарда ЛЖ. У больных всех трех групп средние значения ИММЛЖ соответствовали критериям гипертрофии миокарда левого желудочка и превышали 125 г/м^2 , что объясняется, в первую очередь, наличием АГ у большинства из них. Значения ИММЛЖ составили $(135,1 \pm 6,2) \text{ г/м}^2$ в 1-й группе больных, $(128,1 \pm 3,9) \text{ г/м}^2$ во 2-й и $(143,4 \pm 4,7) \text{ г/м}^2$ – в 3-й ($p_{2-3} = 0,02$). При сопоставлении размеров левого предсердия и левого желудочка не было выявлено существенного различия в группах. У 19 (44,2 %) больных 1-й группы, у 19 (40,4 %) больных 2-й и у 28 (45,9 %) больных 3-й группы было зарегистрировано расширение полости левого предсердия. Нарушение диастолической функции ЛЖ выявлялось у 41 (95,3 %) больного 1-й группы, 43 (91,5 %) больных 2-й группы и 58 (95,1 %) больных 3-й группы. Частота нарушения диастолической функции ЛЖ достоверно не различалась в группах.

При проведении дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий у большинства обследованных обнаружено утолщение комплекса интима-медиа, значения которого составили $(1,2 \pm 0,05) \text{ мм}$, $(1,2 \pm 0,03) \text{ мм}$ и $(1,3 \pm 0,03) \text{ мм}$ в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. У 8 (28,6 %) больных 1-й группы, у 18 (40,9 %) больных 2-й группы и у 22 (55,0 %) больных 3-й группы имелись гемодинамически незначимые стенозы брахиоцефальных артерий ($p_{1-2}, p_{2-3} > 0,05$, $p_{1-3} = 0,037$); у 6 (13,6 %) больных 2-й группы и у 12 (30,0 %) больных 3-й группы обнаружены гемодинамически значимые сужения ($p_{1-3} = 0,03$). Средняя величина стеноза составила $(33,8 \pm 7,3) \%$, $(45,9 \pm 3,6) \%$ и $(52,2 \pm 3,7) \%$ в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p_{1-3} = 0,02$). Таким образом, максимальное число больных со стенозами брахиоцефальных артерий различного уровня, в том числе гемодинамически значимых, выявлено среди пациентов 3-й группы 34 (85,0 %) человека, в то время как в 1-й группе их было 8 (28,6 %), а во 2-й группе – 24 (54,5 %); $p_{1-3} = 0,002$, $p_{2-3} = 0,04$. У больных 1-й группы гемодинамически значимых стенозов не наблюдалось. Полученные данные согласуются с результатами регистров, касающихся увеличения числа сердечно-сосудистых осложнений у больных с распространенным атеросклерозом. Так, по данным Steg P. G. [158], при поражении одного сосудистого бассейна кардиоваскулярные

события встречаются у 12,6 % больных, при поражении двух бассейнов – у 21,1 % и при поражении трех бассейнов – у 26,3 % больных в течение года. Наличие стенозов артерий в двух и более сосудистых бассейнах обнаружило неблагоприятное влияние на прогноз [123; 149; 166]. Мультифокальность атеросклероза характерна не только для больных старшего возраста, а взаимосвязана с факторами кардиоваскулярного риска, злоупотреблением алкоголем, социально-экономическим статусом, низкой приверженностью к терапии [140; 174].

Известно, что прогноз больных стабильной стенокардией зависит от тяжести коронарного атеросклероза и наличия перенесенного инфаркта миокарда [25; 175]. Наиболее значимое влияние на прогноз оказывают количество стенозированных коронарных артерий и степень прогрессирования стенозирующего атеросклероза [25; 99; 148; 175]. Количество пораженных артерий при проведении коронароангиографии оказалось достоверно выше у больных, перенесших инфаркт миокарда – $2,5 \pm 0,1$, в то время как у больных 1-й группы оно составило $1,7 \pm 0,1$, а у больных 2-й группы – $2,0 \pm 0,1$ ($p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2-3} < 0,0001$, $p_{1-2} > 0,05$) в среднем на одного больного. Средняя величина стеноза у одного больного была максимальной во 2-й группе и составила $(78,1 \pm 2,0) \%$, в 1-й группе равнялась $(36,8 \pm 1,6) \%$, в 3-й – $(73,4 \pm 1,9) \%$ ($p_{1-2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$). Однососудистое поражение достоверно реже встречалось у пациентов 3-й группы – 11,5 % больных по сравнению с 1-й – 44,2 % и 2-й – 31,9 % обследованных ($p_{1-3} = 0,0003$, $p_{2-3} = 0,01$), в то время как 3-х сосудистое поражение у больных 3-й группы регистрировалось достоверно чаще. Последнее имелось у 8 (18,6 %) больных в 1-й группе, у 12 (25,5 %) больных во 2-й группе и у 26 (62,3 %) больных в 3-й группе ($p_{1-3} = 0,00003$, $p_{2-3} = 0,0002$). В исследовании ACTION гемодинамически незначимые стенозы также чаще встречались в группе неосложненной стенокардии, а двух- и трехсосудистое поражение – в группах осложненного течения стенокардии [148]. Наиболее тяжелый прогноз отмечается у больных с поражением основного ствола ЛКА [25; 160], наличие тяжелого проксимального стеноза левой передней нисходящей артерии также значительно снижает выживаемость [19; 175]. В нашем исследовании локализация поражения КА

оказалась сопоставимой в трех группах. В исследовании ACTION было продемонстрировано, что частота приступов стенокардии зависит от тяжести поражения коронарных артерий [128; 148], однако нами не было выявлено достоверной зависимости между среднесуточной частотой приступов стенокардии и средней величиной стеноза коронарных артерий, а также числом пораженных сосудов.

Еще одной задачей исследования явилась оценка ассоциации характера и локализации атеросклеротического поражения коронарных артерий с N-концевым фрагментом мозгового натрийуретического пептида у больных стабильной стенокардией и наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства.

По мнению Konstam M. A. [129] у пациентов со стабильной ИБС и АГ, даже без выраженной ХСН умеренное повышение Nt-proBNP может отражать повышенный риск последующих кардиоваскулярных событий посредством связи с гипертрофией ЛЖ и выраженностью атеросклеротического процесса. Показатели Nt-proBNP составили 0,15 (0,05; 0,43) нг/мл, 0,13 (0,05; 0,19) нг/мл и 0,33 (0,18; 0,65) нг/мл в группах соответственно. Уровень Nt-proBNP оказался достоверно выше в 3-й группе ($p_{1-3} = 0,004$, $p_{2-3} < 0,001$). Также в 3-й группе больных было достоверно больше лиц с повышенным значением Nt-proBNP ($p_{1-3} = 0,0005$, $p_{2-3} = 0,000001$). Пошаговый линейный регрессионный анализ выявил зависимость Nt-proBNP от величины стеноза КА, количества пораженных коронарных артерий и наличия поражения СтЛКА, но лишь у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, а у больных, перенесших инфаркт миокарда – от количества стенозированных КА, что в определенной степени расходится с данными, полученными Sahinarslan A., 2005, свидетельствующими об увеличении концентрации Nt-proBNP пропорционально числу пораженных коронарных сосудов при ИБС. У больных 3-й группы обнаружена достоверная корреляция средней силы с размерами ЛП и ЛЖ (КДР, КСР). В 1-й и 3-й группах уровень NT-proBNP достоверно коррелировал с ИММЛЖ, что согласуется с данными [116]. Отрицательная связь средней силы обнаружена между ФВ ЛЖ и уровнем NT-proBNP в 3-й группе. Помимо этого,

обнаружена взаимосвязь Nt-proBNP с возрастом в 3-й группе, а также с ФК стенокардии в 1-й группе, что в целом согласуется с литературными данными [131, 141; 142;]. Только в 1-й группе обнаружена корреляция NT-proBNP с ДАД, количеством ЖЭ, выявленных при ХМ ЭКГ; только в 3-й – с количеством НЖЭ и ЖЭ по данным ХМ ЭКГ.

Сопоставление приверженности к медикаментозному лечению у больных стабильной стенокардией на амбулаторном этапе с характером атеросклеротического поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства стало заключительной задачей нашего исследования.

В исследовании ACTION был тщательно изучен вопрос лечения и приверженности больных ИБС. Показано, что с увеличением частоты приступов стенокардии от редких до ежедневных возрастала доля пациентов, принимающих 2 и более антиангинальных препарата, с 52 до 86 % [128]. Наличие осложнений ИБС также влияет на приверженность больных ИБС. Описана наибольшая приверженность терапии у перенесших реваскуляризацию и больных с большим числом сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе [42]. Доля пациентов, принимающих дезагреганты, по данным исследования ACTION, была выше среди тех, кто перенес реваскуляризацию миокарда или сердечно-сосудистое событие (89–92 %) в сравнении с группой пациентов с неосложненной стенокардией (82 %) [128]. Схожая ситуация описана относительно приема статинов: препараты принимали 69–75 % больных с осложненным течением стенокардии и 60 % больных с неосложненным течением [128; 148]. В нашем исследовании дезагреганты также принимали достоверно чаще больные, перенесшие ЧКВ – 95,7 %, против 69,8 % больных в 1-й группе ($p_{1-2} = 0,001$) и 73,8 % – в 3-й группе ($p_{2-3} = 0,003$) несмотря на то, что назначались они с одинаковой частотой. Приверженность приему дезагрегантов составила 73,2 % в 1-й группе, 97,8 % – во 2-й и 76,3 % – в 3-й ($p_{1-2} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,002$). Доля лиц, принимавших статины, оказалась выше во 2-й группе – 57,4 % больных по сравнению с 1-й – 30,2 % больных ($p_{1-2} = 0,01$) и с 3-й, где статины принимали 45,9 % больных ($p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$). При этом назначались статины – 74,4 % больным 1-й группы, 93,6 %

больным 2-й группы и 95,1 % больным 3-й группы ($p_{1-2} = 0,01$, $p_{1-3} = 0,003$), а приверженность по ним оказалась сопоставимой и составила 40,6 %; 61,4 % и 48,3 % в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p > 0,05$). Что касается ИАПФ, которые относятся к базисным средствам лечения как ИБС, так и АГ, то достоверно чаще их принимали больные, подвергшиеся ЧКВ, или перенесшие инфаркт миокарда – 55,3 % и 52,5 % соответственно против 30,2 % больных со стабильной стенокардией с гемодинамически незначимыми стенозами КА без ЧКВ и ИМ в анамнезе ($p_{1-2} = 0,02$; $p_{1-3} = 0,03$), а назначались ИАПФ в 67,4 %; 72,3 % и 93,4 % случаев в 1-й, 2-й и 3-й группах ($p_{1-3} = 0,0008$, $p_{2-3} = 0,004$). Приверженность к приему препаратов составила 44,8 %; 76,5 % и 56,1 % соответственно ($p_{1-2} = 0,01$). Бета-адреноблокаторы принимали 31 (72,1 %) больной 1-й группы, 41 (87,2 %) больной 2-й группы и 49 (80,3 %) больных 3-й группы, тогда как назначались они в 34 (79,1 %), 39 (83,0 %) и 57 (93,4 %) случаях соответственно. Приверженность в отношении приема бета-адреноблокаторов составила 91,2 %, 95,1 % и 86,0 % ($p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$) в 1-й, 2-й и 3-й группах. Пролонгированные нитраты достоверно реже назначались и их реже принимали больные 2-й группы по сравнению с 3-й – 17,0 % и 36,1 % больных соответственно ($p_{2-3} = 0,03$), что объясняется более частой встречаемостью III ФК стенокардии в 3-й группе.

Необходимую комбинацию лекарственных препаратов, улучшающих прогноз при ИБС, согласно рекомендациям РКО, 2008 (бета-адреноблокаторы, ИАПФ, дезагреганты, статины), получали на амбулаторном этапе 9,3 % больных в 1-й группе, 31,9 % – во 2-й и 19,7 % больных в 3-й группе ($p_{1-2} = 0,01$). Назначался комплекс вышеперечисленных средств 41,9 % больных 1-й группы, 46,8 % больных 2-й группы и 63,9 % больных 3-й группы ($p_{1-3} = 0,03$); то есть комплаенс по приему средств, улучшающих прогноз при ИБС, в течение года оказался выше во 2-й группе – 68,2 %, в то время как в 1-й составил 22,2 %, а в 3-й – 30,8 % ($p_{1-2} = 0,006$, $p_{2-3} = 0,006$). Среднее количество препаратов, отнесенных к улучшающим прогноз при ИБС составило на одного пациента $2,7 \pm 0,2$; $3,6 \pm 0,2$ и $3,2 \pm 0,2$ в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p_{1-2} = 0,004$). Скорее всего, наибольшее количество лекарственных средств, улучшающих

прогноз, принимаемых больными 2-й группы, связано с устоявшимся психологическим осознанием необходимости приема препаратов после проведения инструментальных вмешательств.

В исследовании ACTION со схожим распределением больных показано, что больные с неосложненным течением стенокардии чаще принимали бета-адреноблокаторы, статины и дезагреганты. Проведя сравнения мы обнаружили, что бета-адреноблокаторы получали 72 % наших больных и 82 % в исследовании ACTION; статины получали 30 % наших больных и 55 % в исследовании ACTION; дезагреганты – 70 % наших больных и 85 % больных соответственно [148]. В группах с перенесенными кардиоваскулярными событиями ситуация оказалась схожей, лишь по приему бета-адреноблокаторов не выявлено различий. У больных, подвергшихся реваскуляризации миокарда, различия между нашими данными и данными, полученными в исследовании ACTION, оказались минимальны – по приему бета-адреноблокаторов, статинов и дезагрегантов разницы не выявлено. Что касается приема ИАПФ, то наши пациенты получали их чаще: 30 %; 55 % и 53 % в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно против 17 %; 18 % и 23 % в 1-й, 2-й и 3-й группах исследования ACTION [148]. Данный факт можно объяснить тем, что у всех наших пациентов имела место АГ, а в исследовании ACTION было лишь 51,9 % больных АГ [148].

Среди больных нашего исследования, приверженных терапии, было достоверно больше больных, понимающих выгоду своего лечения (90,3 %), больных с высшим образованием (77,4 %) и состоящих в браке (71,0 %) в сравнении с пациентами, неприверженными лечению. Основными причинами низкой приверженности по результатам проведенного анкетирования были удовлетворительное самочувствие (32,5 %), забывчивость в отношении приема препарата (21,7 %), недостаточная эффективность лечения (15,8 %) и материальные затруднения (14,2 %).

Обобщая полученные результаты, можно сказать, что среди больных стабильной стенокардией с гемодинамически незначимыми стенозами КА чаще встречались лица с I ФК стенокардии и I ФК ХСН NYHA, а среди больных с гемодинамически значимыми стенозами КА, перенесших ИМ, достоверно чаще

встречались лица с III ФК стенокардии и II ФК ХСН NYHA. Среди кардиоваскулярных факторов риска отмечена большая частота курения у больных с гемодинамически значимыми стенозами (2-й и 3-й группы) и большие объемы употребляемого алкоголя у больных, перенесших ИМ. В группах пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами КА и больных с гемодинамически значимыми стенозами КА, переживших ИМ чаще выявлялись нарушения ритма в виде наджелудочковой, желудочковой экстрасистолии и пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. В целом нарушения ритма реже всего регистрировались у пациентов, подвергшихся ЧКВ. У больных стабильной стенокардией с гемодинамически незначимыми стенозами КА в наименьшей степени было выражено атеросклеротическое поражение периферического артериального русла по степени стеноза брахиоцефальных артерий, в то время как данные поражения были наиболее свойственны больным с гемодинамически значимыми стенозами КА, перенесшим ИМ. У больных стабильной стенокардией, осложненной наличием инфаркта миокарда, была ниже ФВ ЛЖ, ИММЛЖ оказался выше, чем в группе, перенесших ЧКВ. У них же чаще встречалось трехсосудистое поражение коронарного русла без достоверных различий в локализации поражения. Уровень Nt-proBNP был выше и имел больше корреляций с морфофункциональными показателями миокарда также у больных, перенесших инфаркт миокарда. Взаимосвязь уровня Nt-proBNP с величиной стеноза КА, количеством пораженных КА и наличием поражения СтЛКА обнаружена лишь среди больных, подвергшихся ЧКВ, т. е. с хирургическим уровнем стенозов. У больных с гемодинамически значимыми стенозами КА, перенесших инфаркт миокарда, оказалась достоверной корреляция уровня Nt-proBNP с размерами ЛП и ЛЖ. У больных 1-й и 3-й групп была прослежена корреляция уровня Nt-proBNP с величиной ИММЛЖ. Приверженность к лечению оказалась выше у больных стабильной стенокардией, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, как по отдельным группам лекарственных препаратов, так и по одновременному приему комплекса средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долгосрочный прогноз стабильной ИБС зависит от многих факторов, таких как клинические и демографические показатели, функция левого желудочка, результаты нагрузочной пробы и оценки коронарной анатомии по данным ангиографических методов [72]. Поскольку больным стабильной стенокардией с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий свойственен более благоприятный прогноз заболевания в сравнении с больными со стенокардией после перенесенного инфаркта миокарда или имеющим тяжелое поражение коронарных артерий, было решено проанализировать особенности клинической картины, факторов риска, характер поражения коронарных артерий, а также приверженность к лечению при стабильной стенокардии в зависимости от характера поражения коронарных артерий и наличием в анамнезе инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства.

В исследование был включен 151 больной стабильной стенокардией. Пациентов разделили на 3 группы: с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий и без чрескожного коронарного вмешательства и инфаркта миокарда в анамнезе; больные с гемодинамически значимыми стенозами КА, подвергшиеся процедуре чрескожного коронарного вмешательства или перенесшие инфаркт миокарда.

Средний возраст пациентов трех групп достоверно не отличался. У лиц со стабильной стенокардией без ЧКВ и ИМ в анамнезе и гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий достоверно чаще встречался I ФК стенокардии напряжения: 34,9 % при 19,1 % во 2-й группе и 11,5 % в 3-й ($p_{1-3} = 0,005$), а среди больных с гемодинамически значимыми стенозами КА, перенесших инфаркт миокарда, чаще встречался III ФК стенокардии (26,2 %), в то время как в 1-й группе – лишь у 9,3 % и во 2-й у 14,9 % ($p_{1-3} = 0,03$). Артериальная гипертензия 1–3 степени имела место у всех пациентов. Среди кардиоваскулярных факторов риска отмечено более частое курение у больных 2-й группы – 55,3 % и 3-й группы – 54,1 %, тогда курящих больных в 1-й группе было 30,2 % ($p_{1-2} = 0,02, p_{1-3} = 0,02$). Стаж курения оказался максимальным у больных,

перенесших ИМ ($p_{2-3} = 0,003$). Большие объемы алкоголя употребляли больные стабильной стенокардией, до перенесенного инфаркта миокарда – ($13,9 \pm 1,1$) мл в сутки в пересчете на этанол, в то время как в 1-й группе – ($9,0 \pm 0,8$) мл, а во 2-й – ($10,7 \pm 1,5$) мл ($p_{1-3} = 0,007$; $p_{2-3} = 0,013$). Около половины больных всех групп имели низкий уровень физической активности, или были физически неактивны. При изучении наследственной предрасположенности к ССЗ оказалось, что неосложненная ИБС среди родственников больных 1-й группы выявлялась достоверно чаще, чем среди родственников 1-й линии больных 2-й и 3-й групп. Средние значения САД оказались достоверно выше у больных 1-й группы в сравнении со 2-й. Дистанция теста 6-минутной ходьбы была достоверно меньше у больных 3-й группы, чем у больных 1-й и 2-й групп. Количество больных с метаболическим синдромом оказалось сопоставимо и составило 58,1 % в 1-й, 59,6 % во 2-й и 62,3 % в 3-й группе. Не различались в группах частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения. Только у пациентов 3-й группы диагностирован атеросклероз сосудов нижних конечностей ($p_{1-3} = 0,01$, $p_{2-3} = 0,007$).

При сравнении биохимических показателей у больных всех 3-х групп достоверной разницы не получено за исключением более частого повышения уровня триглицеридов у больных 1-й и 3-й групп ($p_{1-2} = 0,03$; $p_{2-3} = 0,03$), и более частого понижения ХС ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л в 3-й группе, по сравнению с 1-й ($p_{1-3} = 0,04$). У больных стабильной стенокардией, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, чаще выявлялся Па тип дислипидемии (61,7 %, $p_{1-2} = 0,007$, $p_{2-3} = 0,035$), а Пб тип чаще выявлялся у больных с гемодинамически незначимыми стенозами КА (51,2 %) и у больных с гемодинамически значимыми стенозами КА, перенесших инфаркт миокарда (45,9 %, $p_{1-2} = 0,01$, $p_{2-3} = 0,03$). По числу пациентов с выявленным НТГ в результате проведения ПГТТ группы оказались сопоставимы.

У больных стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией, не переносивших ЧКВ и ИМ, и гемодинамически незначимыми стенозами КА и у больных стабильной стенокардией с ИМ в анамнезе при проведении ХМЭКГ чаще диагностировались нарушения ритма в виде

наджелудочковой, желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, чем у больных, подвергшихся ЧКВ. В 3-й группе больных обнаружены корреляции средней силы между частотой желудочковой экстрасистолии и количеством стенозированных коронарных артерий, размерами левого предсердия, КДР, КСР, ФВ ЛЖ, дистанцией теста 6-минутной ходьбы, ФК стенокардии, а у больных 1-й группы выявлена корреляция желудочковой экстрасистолии с ФК стенокардии. Результаты нагрузочного тестирования оказались сопоставимыми у больных трех групп.

При проведении эхокардиографии не обнаружено различий между группами по морфометрическим показателям миокарда. Однако средние значения величины фракции выброса левого желудочка оказались достоверно ниже у больных 3-й группы, хотя и находились в пределах нормальных значений, составляя $(64,9 \pm 0,9) \%$ в 1-й группе, $(65,4 \pm 0,8) \%$ во 2-й и $(60,5 \pm 1,2) \%$ в 3-й группе пациентов ($p_{1-3} = 0,003$, $p_{2-3} = 0,001$). Во всех трех группах средние показатели ИММЛЖ соответствовали критериям гипертрофии миокарда ЛЖ.

У больных 1-й группы в наименьшей степени было выражено атеросклеротическое поражение периферического артериального русла. Средняя величина стеноза брахиоцефальных артерий составила $(33,8 \pm 7,3) \%$, $(45,9 \pm 3,6) \%$ и $(52,2 \pm 3,7) \%$ в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p_{1-3} = 0,02$). Гемодинамически значимые стенозы БЦА обнаружены только во 2-й – у 6 (13,6 %) и в 3-й – у 12 (30,0 %) группах больных ($p_{1-3} = 0,03$).

У больных с гемодинамически значимыми стенозами, перенесших инфаркт миокарда, среднее количество пораженных КА при проведении коронароангиографии оказалось достоверно выше – $2,5 \pm 0,1$, в то время как у больных 1-й группы оно составило $1,7 \pm 0,1$, а у больных 2-й группы – $2,0 \pm 0,1$ ($p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2-3} < 0,0001$, $p_{1-2} > 0,05$). Средняя величина стеноза у одного больного была максимальной во 2-й группе и составила $(78,1 \pm 2,0) \%$, в 1-й группе она равнялась $(36,8 \pm 1,6) \%$, в 3-й – $(73,4 \pm 1,9) \%$ ($p_{1-2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$). Однососудистое поражение достоверно реже встречалось у пациентов 3-й группы – 11,5 % по сравнению с 1-й – 44,2 % и 2-й – 31,9 % обследованных ($p_{1-3} = 0,0003$, $p_{2-3} = 0,01$), в то время как 3-х сосудистое поражение

у больных 3-й группы регистрировалось достоверно чаще – 62,3 % ($p_{1-3} = 0,00003$, $p_{2-3} = 0,0002$).

Оценка уровня Nt-proBNP обнаружила достоверно более высокие значения данного показателя в 3-й группе больных ($p_{1-3} = 0,004$, $p_{2-3} < 0,001$). Показатели Nt-proBNP составили 0,15 (0,05; 0,43) нг/мл, 0,13 (0,05; 0,19) нг/мл и 0,33 (0,18; 0,65) нг/мл в группах соответственно. Пошаговый линейный регрессионный анализ выявил зависимость Nt-proBNP от величины стеноза КА, количества пораженных коронарных артерий и наличия поражения СтЛКА только у больных, подвергшихся ЧКВ. В 3-й группе обнаружена достоверная прямая корреляция с размерами ЛП и ЛЖ (КДР, КСР), количеством пораженных коронарных артерий. В 1-й и 3-й группах уровень NT-proBNP достоверно коррелировал с ИММЛЖ. Отрицательная связь обнаружена между уровнем NT-proBNP и ФВ ЛЖ в 3-й группе.

Приверженность к лечению оказалась выше у больных стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, как по отдельным группам препаратов, так и к комплексной терапии, направленной на улучшение прогноза при ИБС. Наличие семьи, высшего образования и понимание выгоды лечения оказались факторами, повышающими приверженность к лечению. Основными причинами низкой приверженности к лечению были удовлетворительное субъективное самочувствие, забывчивость в отношении приема препарата, недостаточная эффективность и высокая стоимость лечения.

Таким образом, из кардиоваскулярных ФР курение регистрируется чаще у больных стабильной стенокардией, перенесших ЧКВ и ИМ, т. е. у лиц с гемодинамически значимыми стенозами; избыточное употребление алкоголя более свойственно больным с ИМ в анамнезе. Желудочковые нарушения ритма характерны для больных стабильной стенокардией с гемодинамически незначимыми стенозами КА и больных, переживших ИМ. У больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами КА, перенесших ИМ, отмечены более низкие значения ФВ, хотя находящиеся в пределах нормальных значений, и наиболее высокий ИММЛЖ. Больным, перенесшим инфаркт миокарда, свойственна системность атеросклеротического поражения,

проявляющаяся многососудистым поражением КА, наличием перемежающейся хромоты. Наибольший уровень Nt-proBNP зарегистрирован у больных стабильной стенокардией, перенесших ИМ. Наиболее привержены лечению оказались больные стабильной стенокардией, подвергшиеся ЧКВ.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий достоверно выше доля курящих (55,3 % во 2-й группе и 54,1 % в 3-й группе) по сравнению с больными с гемодинамически незначимыми стенозами (30,2 %); стаж курения у больных с перенесенным инфарктом миокарда превышал стаж курения у больных, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. Больные с перенесенным инфарктом миокарда до события употребляли наибольшее среднесуточное количество алкоголя по сравнению с больными других групп.

2. У больных стабильной стенокардией, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, достоверно чаще диагностировался Па тип дислипидемии по Фредриксону (61,7 %), а у больных с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий и больных с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда – Пб тип (51,2 % и 45,9 % соответственно).

3. Желудочковые нарушения ритма, в том числе высоких градаций, выявлялись с одинаковой частотой у больных с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий (84,2 %) и у больных с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда (83,7 %).

4. Больным стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, перенесшим инфаркт миокарда, свойственно многососудистое поражение коронарных артерий. Особенности локализации поражения не выявили достоверных различий между группами.

5. Более высокие значения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида свойственны больным стабильной стенокардией с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, перенесшим инфаркт миокарда. При наличии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и в отсутствии в анамнезе инфаркта миокарда уровень NT-proBNP взаимосвязан со степенью стеноза, количеством пораженных коронарных артерий и вовлеченностью в процесс ствола левой коронарной

артерии; а при наличии в анамнезе инфаркта миокарда прямые достоверные корреляции обнаружены с размерами левого предсердия, левого желудочка, индексом массы миокарда левого желудочка и обратные с фракцией выброса левого желудочка.

6. Приверженность к одновременному приему препаратов, улучшающих прогноз при ишемической болезни сердца (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, дезагреганты, статины) в течение года, оказалась выше у больных, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (68,2 %), чем у больных с наличием в анамнезе инфаркта миокарда (30,8) % и у больных со стабильной стенокардией с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий (22,2 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано использовать полученные данные о длительном стаже курения и злоупотреблении алкоголем у больных, перенесших инфаркт миокарда, для мотивации пациентов к коррекции данных факторов риска.
2. Проведение холтеровского мониторирования ЭКГ рекомендовано больным стабильной стенокардией независимо от степени выраженности коронарного атеросклероза и наличия перенесенного инфаркта миокарда с целью ранней диагностики желудочковых нарушений ритма.
3. Рекомендовано определять содержание N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных стабильной стенокардией с наличием в анамнезе инфаркта миокарда для оценки тяжести поражения миокарда, а у больных стабильной стенокардией, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, для оценки тяжести поражения коронарных артерий.
4. Рекомендовано повышать информационную работу среди пациентов в отношении необходимости выполнения рекомендаций по комплексному приему препаратов, влияющих на прогноз, при ишемической болезни сердца.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АТ-2	ангиотензин-2
БЦА	брахиоцефальные артерии
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВС	внезапная смерть
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГНИЦ ПМ	Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДЛП	дислипотеидемия
ЕОА	Европейское общество атеросклероза
ЕОК	Европейское общество кардиологов
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЖТ	желудочковая тахикардия
ЖЭ	желудочковая экстрасистолия
ИАП-1	ингибитор активатора плазминогена-1
ИАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИММ ЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КА	коронарные артерии
КАГ	коронарная ангиография
КДР	конечный диастолический размер
КИМ	комплекс интима-медиа
КСР	конечный систолический размер

КШ	коронарное шунтирование
ЛЖ	левый желудочек
ЛКА	левая коронарная артерия
ЛП	левое предсердие
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
НЖЭ	наджелудочковая экстрасистолия
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
ОА	огибающая артерия
ОТ	окружность талии
ОХС	общий холестерин
ПГТТ	пероральный глюкозотолерантный тест
ПКА	правая коронарная артерия
ПНА	передняя нисходящая артерия
РАС	ренин-ангиотензиновая система
САД	систолическое артериальное давление
САС	симпатоадреналовая система
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СтЛКА	ствол левой коронарной артерии
Стресс-ЭХОКГ	стресс-эхокардиография
ТГ	триглицериды
ТКИМ	толщина комплекса интима-медиа
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФА	физическая активность
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ФР	фактор риска
ХМ ЭКГ	холтеровское мониторирование ЭКГ

ХС ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сокращений сердца
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭХОКГ	эхокардиография
ANP	атриальный натрийуретический пептид
BNP	мозговой или натрийуретический пептид В типа
CNP	натрийуретический пептид С типа
Nt-proBNP	N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида
proBNP	предшественник мозгового натрийуретического пептида

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф. Т. Мозговой натрийуретический гормон и дисфункция левого желудочка / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Сердечная Недостаточность. – 2009. – Том 10, № 5. – С. 271–281.
2. Анализ маркеров повышенного риска внезапной сердечной смерти у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от гипертрофии левого желудочка / М. В. Суровцева [и др.] // Российский кардиологический журнал . – 2012. – № 5 (97). – С. 52–57.
3. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : «МЕДпресс–информ», 2007. – 238 с.
4. Арутюнов, Г. П. Гипертрофия при артериальной гипертензии: механизм развития, методы выявления и пути коррекции / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова // Сердце. – 2009. – Том 8, № 3 (47). – С. 131–137.
5. Беленков, Ю. Н. Мозговой натрийуретический пептид современный биомаркер хронической сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, И. С. Чекнева // Кардиология. – 2008. – № 6. – С. 62–69.
6. Белов, Ю. В. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании ЛЖ / Ю. В. Белов, В. А. Вараксин // Кардиология. – 2003. – № 1. – С. 19–23.
7. Бойцов, С. А. От профилактической кардиологии к профилактике неинфекционных заболеваний в России / С. А. Бойцов, Р. Г. Оганов // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 6–13.
8. Болдырева, М. О. Сравнительное изучение результатов коронарографии у больных с первичным и повторным инфарктом миокарда / М. О. Болдырева // Кардиология. – 2013. – № 5. – С. 34–37.
9. Бондарь, И. А. Роль мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника в диагностике хронической сердечной недостаточности и бессимптомной дисфункции левого желудочка при сахарном диабете 2 типа / И. А. Бондарь, Д. В. Гражданкина // Сахарный диабет. – 2011. – № 3. – С. 31–35.

10. Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий / Н. Е. Гаврилова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия профилактика. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 40–45.
11. Взаимосвязь между содержанием биомаркеров и течением постинфарктного ремоделирования миокарда / Г. А. Кухарчик [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 3 (99). – С. 65–69.
12. Взаимосвязь структурно-функционального состояния сердца и уровня мозгового натрийуретического пептида у больных артериальной гипертонией / Ю. А. Васюк [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 6. – С. 19–23.
13. Возможность использования N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как маркера мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / О. Л. Барбараш [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3 (95). – С. 12–18.
14. Гогин, Е. Е. Гипертоническая болезнь / Е. Е. Гогин. – М. : Медицина, 1997. – 400 с.
15. Гречко, Т. Ю. Факторы, влияющие на комплаенс в современных условиях психиатрии (обзор литературы) [Электронный ресурс] / Т. Ю. Гречко // Режим доступа: <http://www.vsm.a.ac.ru/publ/vest/035/site/index12.html> (дата обращения 24.01.2011).
16. Демографический ежегодник России : Стат. сб. Росстат. – М., 2010. – 525 с.
17. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 2. – С. 59–66.
18. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
19. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр), 2008 / Комитет экспертов Всероссийского

научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7 (6), Приложение 4.

20. Динамика показателей левого желудочка сердца при длительной терапии ренопаренхиматозной артериальной гипертензии / Н. Ю. Боровкова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Том 12, № 1. – С. 10–16.

21. Достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений покоя у пациентов со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией на фоне терапии бета-адреноблокаторами в реальной клинической практике / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 7. – С. 13–23.

22. Задионченко, В. С. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии [Электронный ресурс] / В. С. Задионченко // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 9. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/12771> (дата обращения 20.05.2013).

23. Зволинская, Е. Ю. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста / Е. Ю. Зволинская, А. А. Александров // Кардиология. – 2010. – № 8. – С. 37–47.

24. Иманов, Г. Роль метода реваскуляризации миокарда в лечении больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Г. Иманов, Р. Джамиллов, Я. Рустамова // Кардиология. – 2010. – № 8. – С. 91–96.

25. Ишемическая болезнь сердца / О. П. Шевченко [и др.]. – М. : Реафарм, 2005. – 416 с.

26. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY / С. А. Шальнова [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 8. – С. 28–33.

27. Ишемическая болезнь сердца: распространенность, профилактика, адаптация и реадaptация в различных экологических условиях / Л. С. Поликарпов [и др.]. – Красноярск : Изд-во КрасГМУ, 2011. – 328 с.

28. Как помочь курящему пациенту: новые возможности / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Том 10, № 5. – С. 4–7.

29. Калинина, А. М. Первичная многофакторная профилактика ишемической болезни сердца среди мужчин среднего возраста и ее эффективность (10-летнее наблюдение) / А. М. Калинина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (1). – С. 6–17.

30. Калинина, А. М. Первичная профилактика инфаркта миокарда у мужчин среднего возраста (15-летнее наблюдение): клинико-экономические аспекты проблемы / А. М. Калинина, А. В. Концевая // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (2). – С. 134–146.

31. Кардиология : национальное руководство / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1232 с.

32. Карпов, Ю. А. Оптимальное лечение артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца: аргументы в пользу комбинации периндоприла аргинина и амлодипина / Ю. А. Карпов // CONSILIUM MEDICUM, репринт. – 2010. – том 12, № 5. – С. 2–7.

33. Карпов, Ю. А. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса [Электронный ресурс] / Ю. А. Карпов // Режим доступа: <http://www.medicus.ru/hsurgery/specialist/primenenie-antagonistov-kalciya-u-bolnyh-arterialnoj-gipertoniej-i-ishemicheskoy-boleznyu-serdca-sovremennoe-sostoyanie-voprosa-22474.phtml> (дата обращения 12.05.2013).

34. Карпов, Ю. А. Престариум у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы / Ю. А. Карпов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Кардиология. – 2006. – № 6. – С. 32–38.

35. Клинико-психологические факторы, влияющие на риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда / С. А. Болдуева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 7, № 6. – С. 59–66.

36. Кобалава, Ж. Д. Сердечно-сосудистые заболевания и функциональное состояние почек / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде, В. С. Моисеев // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 (102). – С. 33–37.

37. Ковригина, М. Н. Ранние нарушения углеводного обмена – мишень для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / М. Н. Ковригина, М. Н. Мамедов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Том 12, № 2. – С. 89–93.
38. Козиолова, Н. А. Стратегия, тактические подходы и выбор комбинированной терапии в лечении больных артериальной гипертензией / Н. А. Козиолова, И. М. Шатунова // Кардиология. – 2013. – № 10. – С. 71–81.
39. Конради, А. О. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции / А. О. Конради, Е. В. Полуничева // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, № 3. – С. 137–143.
40. Контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: консультирование по отказу от курения / Н. В. Погосова [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 12. – С. 80–85.
41. Крюков, Н. Н. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы) : Монография / Н. Н. Крюков, Е. Н. Николаевский, В. П. Поляков. – Самара. : ООО «ИПК» Содружество, 2010. – 651 с.
42. Курочкина, О. Н. Лечение после инфаркта: точка зрения пациента / О. Н. Курочкина, А. Н. Богомоллов // Сердце. – 2012. – № 2 (64). – С. 78–82.
43. Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью, основанное на мониторинговании концентрации натрийуретических пептидов, – насколько это оправдано в клинической практике? / А. А. Скворцов [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 10. – С. 49–59.
44. Мавлянов, И. Р. Патогенетическое значение гиперурикемии в формировании и развитии патологических процессов обусловленных метаболическим синдромом / И. Р. Мавлянов, А. К. Абдуллаев // Кардиология. – 2013. – № 5. – С. 87–93.
45. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза / А. П. Шаврин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 3. – С. 13–15.
46. Монгирдиене, А. Воздействие никотина и смол, находящихся в

табачном дыме, на процесс атерогенеза / А. Монгирдиене, Д. Вижелиене, Л. Куршветене // Кардиология. – 2012. – № 9. – С. 87–93.

47. Мониторирование поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний среди населения : Руководство. – М. : МАКС Пресс, 2004. – 54 с.

48. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр), 2012 // Сердеч. недостат. – 2013. – Том 14, № 7. – С. 379–472.

49. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8 (6), Приложение 2.

50. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10, (6), Приложение 2.

51. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти, 2012 [Электронный ресурс] // Режим доступа:http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/vss_rekomendacii.pdf (дата обращения 27.11.2014).

52. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2 (106). – С. 6–71.

53. Недогода, С. В. Ингибиторы АПФ в лечении ИБС: почему среди них есть приоритеты? / С. В. Недогода // Сердце. – 2009. – Том 8, № 4 (48). – С. 189–191.

54. Оганов, Р. Г. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилием профилактики / Р. Г. Оганов, Г. Я Масленникова // Профилактическая медицина. – 2009. – № 6. – С. 3–7.

55. Остроумова, О. Д. Алкоголь и артериальная гипертензия / О. Д. Остроумова, Е. В. Саперова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (1). – С. 79–82.

56. Оценка информативности дуплексного сканирования сонных артерий в рамках комплексной методики верификации диагноза ИБС в практическом здравоохранении / О. В. Гайсенок [и др.] // Профилактическая медицина. – 2012. –

№ 6. – С. 41–45.

57. Пептид Nt-proBNP – маркер сердечно-сосудистой патологии. Новый набор реагентов «NTproBNP – ИФА – Бест» [Электронный ресурс] / А. С. Сальников [и др.] // Новости «Вектор-Бест». – 2011. – № 1(59). Режим доступа: <http://vector-best.ru/nvb/n59/n59.pdf> (дата обращения 22.02.2012 г.).

58. Перепеч Н.Б. Стабильная стенокардия как медико-социальная проблема: характеристика status quo / Н.Б. Перепеч, И.Е. Михайлова // Сердце. – 2009. – Том 8, № 1. – С. 4–8.

59. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.

60. Погосова, Н. В. Алкоголь, сердечно-сосудистые заболевания и соматическое здоровье / Н. В. Погосова, О. Ю. Соколова, И. Е. Колтунов // Кардиология. – 2012. – № 5. – С. 62–68.

61. Предикторы желудочковых аритмий высоких градаций у пациентов, направленных на коронарографию / В. А. Кузнецов [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 8. – С. 44–48.

62. Применение методов технического воздействия на приверженность терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годовичного наблюдения / Ф. Т. Агеев [и др.] // Сердце. – 2012. – № 2 (64). – С. 67–71.

63. Проблема цереброваскулярных осложнений у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на сахарный диабет / В. Н. Шишкова [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 11. – С. 52–57.

64. Проблема эффективности лечения артериальной гипертензии у курящих пациентов / Д. В. Небиеридзе [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 9, том 52. – С. 77–79.

65. Прогностическая значимость уровня мозгового натрийуретического пептида и генетических факторов у больных, перенесших острый коронарный синдром / М. А. Евдокимова [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 2. – С. 26–33.

66. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / О. Л. Барабараш [и др.] //

Кардиология. – 2011. – № 3. – С. 24–30.

67. Пузанова, О. Г. Гиперурикемия и кардиоваскулярный континуум / О. Г. Пузанова, А. И. Таран // Лікар практ. – 2009. – № 11. – С. 32–38.

68. Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР»: эффект аторвастатина 10 и 20 мг/сут на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных с ИБС и дислипидемией / А. В. Сусеков [и др.] // РМЖ. – 2006. – № 14 (10). – С. 1–6.

69. Рафальский, В. В. Комплаентность – определяющий фактор эффективности профилактического применения ацетилсалициловой кислоты / В. В. Рафальский, А. Н. Багликов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Том 10, № 2. – С. 102–109.

70. Резник, Е. В. Эхокардиография в практике кардиолога / Е. В. Резник, Г. Е. Гендлин, Г. И. Сторожаков. – Москва : Изд-во «Практика», 2013. – 212 с.

71. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2012. – Приложение 1. – С. 2–63.

72. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. Европейское общество кардиологов 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 7 (111). – С. 7–79.

73. Ройтберг, Г. Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. – М. : «МЕДпресс-информ», 2013. – 904 с.

74. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8 (112). – С. 7–37.

75. Сравнительная эффективность консервативного и инвазивного лечения больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения) / А. А. Комаров [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 8, том 52. – С. 4–14.

76. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / С. А. Бойцов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (3). – С. 82–86.

77. Табакокурение: распространенность среди школьников и студентов, мотивация, профилактика, возможности лечения / Ю. И. Нестеров [и др.] // Сердце. – 2009. – Том 8, № 2 (46). – С. 96–97.
78. Темникова, Е. А. К вопросу о роли социального окружения в повышении приверженности к терапии амбулаторных пациентов старческого возраста / Е. А. Темникова // Сердце. – 2012. – № 2 (64). – С. 72–74.
79. Хадзегова, А. Б. Новые цели в лечении артериальной гипертонии / А. Б. Хадзегова // Кардиология. – 2013. – № 12. – С. 47–51.
80. Хохлов, А. Л. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии / А. Л. Хохлов, Л. А. Лисенкова, А. А. Раков // Качественная Клиническая Практика. – 2003. – № 4. – С. 59–66.
81. Частота диагностики атеросклеротического поражения нескольких сосудистых бассейнов в различных возрастных группах / А. Н. Сумин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Том 12, № 2. – С. 63–69.
82. Чепурина, Н. А. Суммарный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений: методы оценки / Н. А. Чепурина // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 4. – С. 24–28.
83. Шальнова, С. А. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Терапевтический Архив. – 2011. – № 1. – С. 7–12.
84. Шальнова, С. А. Тенденции смертности в России в начале XXI века по данным официальной статистики / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 6. – С. 5–10.
85. Шальнова, С. А. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Р. Г. Оганов // Кардиоваск. тер. и проф. – 2005. – № 1. – С. 4–8.
86. Шевченко, О. П. Метаболический синдром / О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, А. О. Шевченко. – М. : Реафарм, 2004. – 142 с.
87. Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз / Ю. П. Никитин [и др.]. – НИИТПМ СО РАМН. – Новосибирск : Издательство СО

РАН, 2014. – 132 с.

88. Эпикардальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение / Г. А. Чумакова [и др.] // Сердце. – 2011. – Том 10, № 3 (59). – С. 146–150.

89. Эхокардиографическая оценка фиброза миокарда у молодых мужчин с артериальной гипертонией и разными типами ремоделирования левого желудочка / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 2. – С. 34–39.

90. Яхонтов, Д. А. Сравнительная характеристика поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с метаболическими факторами риска при наличии либо отсутствии абдоминального ожирения / Д. А. Яхонтов, Н. В. Бухтий, Т. Г. Цибина // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – № 4. – С. 53–56.

91. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / L. D. Hillis [etal.] // Circulation. – 2011. – Vol. 124, (23). – P. e652–735.

92. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / European Societi of Cardiology, ESC // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 38. – P. 2949–3003.

93. 3-year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up / P. Ong [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2011. – № 57. – P. 147–152.

94. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis / G. W. Stone [et al.] // N Engl J Med. – 2011. – № 364. – P. 226–235.

95. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines) / American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 14. – P. 1883–1892.

96. American college of endocrinology task force in the insulin resistance syndrome: American college of endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome / S. W. Altman [et al.] // *Endocrine Practice*. – 2003. Vol. 9, № 3. – P. 236–252.

97. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure / P. M. Mc Kie [et al.] // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47, № 5. – P. 874–880.

98. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS) / B. R. Chaitman [et al.] // *Circulation*. – 1981. – Vol. 64, № 2. – P. 360–367.

99. Association between alcohol consumption and carotid intima-media thickness in a healthy population: data of the STRATEGY study (Stress, Atherosclerosis and ECG Study) / B. C. Zyriax [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 64. – P. 1199–1206.

100. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis / K. Matsushita [et al.] // *Lancet*. – 2010 – Vol. 375, № 9731. – P. 2073–2081.

101. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease / A. Sahinarslan [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2005. – Vol. 16, № 4. – P. 225–229.

102. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study / K. Bibbins-Domingo [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2987–2992.

103. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective metaanalysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1267–1278.

104. Clinical course of isolated stable angina due to coronary heart disease / P. A. Poole-Wilson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 16. – P. 1928–1935.

105. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain

natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study / S. Blankenberg [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, № 3. – P.201–208.

106. Cross-sectional and longitudinal association of cigarette smoking with carotid atherosclerosis in Chinese adults / L. R. Liang [et al.] // *Prev. Med.* – 2009. – Vol. 49. – P. 62–67.

107. C-type natriuretic peptide: a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain / T. Sudoh [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1990. – Vol. 168. – P. 863–870.

108. De Lemos, J. A. Use of natriuretic peptides in clinical decision-making for patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes / J. A. De Lemos, D. A. Morrow // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 153, № 4. – P. 450–453.

109. Desai, C. S. Competing cardiovascular outcomes associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the atherosclerosis risk in communities study / C. S. Desai, H. Ning, D. M. Lloyd-Jones // *Heart*. – 2012. – Vol. 98, № 4. – P. 330–334.

110. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group / S. Juul-Moller [et al.] // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 1421–1425.

111. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364, № 9438. – P. 937–952.

112. Effects of metoprolol versus verapamil in patients with stable angina pectoris. The angina prognosis study in Stockholm (APSIS) / N. Rehnqvist [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17, № 1. – P. 76–81.

113. Elevated B-Type Natriuretic Peptide Blood Levels during Hypertensive Crisis A Novel Diagnostic Marker of Acute Coronary and Cerebrovascular Events? / S. Di Somma [et al.] // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 23–28.

114. Eliyovich F. A role for single-pill triple therapy in hypertension /

F. Eljovich, C. Laffer // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2009. – Vol. 3, № 3Ю – P. 231–240.

115. Enhancing primary care for complex patients: demonstration project using multidisciplinary teams / K. B. Farris [et al.] // *Can. Fam. Physician.* – 2004. – Vol. 50. – P. 998–1003.

116. Enwald, H. P. Preventing the obesity epidemic by second generation tailored health communication: an interdisciplinary Review / H. P. Enwald, M. L. Huotari // *J Med Internet Res.* – 2010. – № 12. – P. 24–30.

117. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R. M. Conroy [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 987–1003.

118. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG) // *European Heart Journal.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2375–2414.

119. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / R. Taylor [et al.] // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 116. – P. 682–692.

120. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSYS) / P. Hjerdahl [et al.] // *Heart.* – 2006. – Vol. 92, № 2. – P. 177–182.

121. Filippi, A. Effects of an automated electronic reminder in changing the antiplatelet drug-prescribing behavior among Italian general practitioners in diabetic patients: an intervention trial / A. Filippi, A. Sabatini, L. Badioli // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26, № 5. – P. 1497–1500.

122. Go, A. S. Heart Disease and Stroke Statistics 2013 update: A Report from the American Heart Association / A. S. Go // *Circulation.* – 2013. – № 127. – P. e6–e245.

123. 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 collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society on Intensive Care Medicine (ESICM) / ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10. – P. 933–989.

124. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 88–136.

125. Jalba, M. S. Association of codon 16 and codon 27 beta 2-adrenergic receptor gene polymorphism with obesity: a meta-analysis / M. S. Jalba, G. G. Rhoads, K. Demissie // *Obesity (Silver Spring)*. – 2008. – Vol. 16. – P. 2096–2106.

126. Kaidar-Person, O. The two major epidemics of the twenty-first century: obesity and cancer / O. Kaidar-Person, G. Bar-Sela, B. Person // *Obes Surg.* – 2011. – Vol. 21, № 11. – P. 1792–1797.

127. Kannel, W. B. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival / W. B. Kannel, M. Feinleib // *Am. J. Cardiol.* – 1972. – Vol. 29, № 2. – P. 154–163.

128. Kaplan, N. M. The dead ly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension / N. M. Kaplan // *Archives of Internal Medicine*. – 1989. – Vol. 149, № 7. – P. 1514–1520.

129. Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: an angiographic study / C. H. Saely [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 199, № 2. – P. 317–322.

130. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int (Suppl.)*. – 2013. – № 3. – P. 259–305.

131. Konstam, M. A. Natriuretic peptides and cardiovascular events: more than a stretch / M. A. Konstam // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297, № 2. – P. 212–214.

132. Kontsevaya, A. Economic Burden of Cardiovascular Disease in the Russian

Federation / A. Kontsevaya, A. Kalinina, R. Oganov // Value in Health Regional Issues. – 2013. – Vol. 2. – P. 199–204.

133. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction / H. D. White [et al.] // Circulation. – 1987. – Vol. 76. – P. 44–51.

134. Lloyd-Jones, D. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / D. Lloyd-Jones // Circulation. – 2009. – Vol. 119, № 3. – P. e21–181.

135. Long-term medication adherence after myocardial infarction: experience of a community / N. D. Shah [et al.] // Am J Med. – 2009. – Vol. 122, №10. – P. 961.e7–13.

136. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease / J. P. van Kuijik [et al.] // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 8. – P. 992–999.

137. Manual of Smoking Cessation / A. Mc Ewen [et al.]. – Oxford : Blackwell Publishing, 2006. – 165 p.

138. Medicaid prescription drug access restrictions: exploring the effect on patient persistence with hypertension medications / J. Wilson [et al.] // Am. J. Manag. Care. – 2005. – Vol. 11. – P. SP27–SP34.

139. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes / J. Cramer [et al.] // Value Health. – 2003. – Vol. 6. – P. 566–573.

140. Meta-analysis of B-type natriuretic peptide's ability to identify stress induced myocardial ischemia / M. A. Nadir [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 107, № 5. – P. 662–667.

141. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study / J. H. Fuller [et al.] // Brit. Med. J. – 1983. – Vol. 287, № 6396. – P. 867–870.

142. Natural history of myocardial infarction and angina pectoris in a general population sample of middle-aged men: a 16-year follow-up of the Primary Prevention Study, Goteborg, Sweden / A. Rosengren [et al.] // J. Intern. Med. – 1998. – Vol. 244,

№ 6. – P. 495–505.

143. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris / M. Weber [et al.] // *Am. Heart J.* 2004. – Vol. 148. – P. 612–620.

144. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension – a marker for left ventricular dimensions and prognosis / P. Hildebrandt [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 15. – P. 313–317.

145. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO) – IV substudy. / S. K. James [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, № 3. – P. 275–281.

146. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Mortality in Stable Coronary Heart Disease / C. Kragelund [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 7. – P. 666–675.

147. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism / P. Poirier [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113, № 6. – P. 898–918.

148. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study / H. B. Hubert [et al.] // *Circulation.* – 1983. – Vol. 67. – P. 968–977.

149. Ogawa, T. Brain natriuretic Peptide production and secretion in inflammation [Электронный ресурс] / T. Ogawa, A. J. de Bold // *J Transplant.* – 2012. – Article ID 962347. Режим доступа: (дата обращения 22.04.2014 г.)

150. Omland, T. B-type natriuretic peptides: prognostic markers in stable coronary artery disease / T. Omland // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2008. – Vol. 8, № 2. – P. 217–225.

151. One-year cardiovascular event rates in out patient swithat hero thrombosis / P. G. Steg [et al.] // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – P. 1197–1206.

152. Osterberg. L. Adherence to Medication / L. Osterberg, T. Blaschke // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 487–497.

153. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A twenty–six year follow–up of the Framingham population / D. J. Lerner [et al.] // Am. Heart Journal. – 1986. –Vol. 111. – P. 383–390.

154. Plasma levels of N–terminal pro–brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease and relation to clinical presentation, angiographic severity, and left ventricular ejection fraction / G. Ndrepepa [et al.] // Am. J. Cardiol. –2005. – Vol. 95. – P. 553–557.

155. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction / A. M. Richards [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1921–1929.

156. Polyvascular extracoronary atherosclerotic disease in patients with coronary artery disease / T. Przewlocki [et al.] // Kardiol Pol. – 2009. – Vol. 67, № 8A. – P. 978–84.

157. Predictive value of Nt-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function / A. Mayr [et al.] // Int J Cardiol. – 2011. – Vol. 147, № 1. – P. 118–123.

158. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease / H. Toss [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol. 96, № 12. – P. 4204–4210.

159. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina / G. Ndrepepa [et al.] // Circulation. – 2005. –Vol. 112. – P. 2102–2107.

160. Progression of atherosclerosis in the ApoE-/-model: 12-month exposure to cigarette mainstream smoke combined with high-cholesterol/fat diet / K. von Holf [et al.] // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 205. – P. 135–143.

161. Prospective association of lipoprotein(a) concentrations and apo(a) size with coronary heart disease among men in the Multiple Risk Factor Intervention Trial / R. W. Evans [et al.] // J. Clin. Epidemiol. – 2001. – Vol. 54, № 1. – P. 51–57.

162. Psychological and cognitive function: predictors of adherence with

cholesterol lowering treatment / C. S. Stilley [et al.] // *Ann. Behav. Med.* – 2004. – Vol. 27. – P. 117–124.

163. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis / D. L. Bhatt [et al.] // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304, № 12. – P. 1350–1357.

164. REACH Registry Investigators. Influence of poly vascular disease on cardio vascular event rates. Insights from the REACH Registry / C. Suarez [et al.] // *Vasc Med.* – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. 259–265.

165. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients / T. C. Clayton [et al.] // *BMJ.* – 2005. – Vol. 331. – P. 869–872.

166. Socioeconomic status and subclinical atherosclerosis in older adults / S. D. Nash [et al.] // *Prev. Med.* – 2011. – Vol. 52. – P. 208–212.

167. The role of carotid intima-media thickness assessment in cardiovascular risk evaluation in patients with polyvascular atherosclerosis / A. Kablak-Ziembicka [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 209, № 1. – P. 125–130.

168. The role of N-terminal PRO-brain natriuretic peptide and echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure. The PROBE-HF study / I. Betti [et al.] // *Journal of Cardiac Failure.* – 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 377–384.

169. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. / K. Fox [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17, № 1. – P. 96–103.

170. Treatment of angina pectoris: associations with symptom severity / B. A. Kirwan [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 98, № 2. – P. 299–306.

171. Use of B-type natriuretic peptide in the detection of myocardial ischemia / D. Staub [et al.] // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 151. – P. 1223–1230.

172. Vanderheyden, M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects / M. Vanderheyden, J. Bartunec // *Eur. J. of Heart Fail.* – 2004. – Vol. 3. – P. 261–267.

173. Variability of Nt-pro BNP and its relationship with inflammatory status in

patients with stable essential hypertension: a 2-year follow-up study / E. Rosello-Lieti [et al.] // P Los One. – 2012. – Vol. 7, № 2. – P. e311–89.

174. Waeber, B. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? / B. Waeber, M. Burnier, H. R. Brunner // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2000. – Vol. 36 (suppl. 3). – P. S23–S26.

175. Yanovski, S. Z. Obesity / S. Z. Yanovski, J. A. Yanovski // NEJM. – 2002. – Vol. 346. – P. 591–602.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1	Рисунок 1 – Дизайн исследования.....	С. 36
2	Рисунок 2 – Результаты дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий.....	С. 75
3	Рисунок 3 – Распределение больных по количеству пораженных коронарных артерий.....	С. 78
4	Рисунок 4 – Распределение больных по количеству принимаемых антигипертензивных препаратов.....	С. 92
5	Таблица 1 – Критерии определения ФК стенокардии по результатам нагрузочного тестирования.....	С. 44
6	Таблица 2 – Параметры физической активности при различных ФК ХСН (по NYHA).....	С. 45
7	Таблица 3 – Критерии диагноза СД и других видов гипергликемии...	С. 48
8	Таблица 4 – Классификация дислипидемии, ВОЗ 1970 г.....	С. 48
9	Таблица 5 – Клиническая характеристика больных.....	С. 53
10	Таблица 6 – Характеристика больных по параметрам артериальной гипертензии.....	С. 54
11	Таблица 7 – Факторы риска обследованных больных.....	С. 56
12	Таблица 8 – Индекс массы тела и окружность талии у обследованных больных.....	С. 59
13	Таблица 9 – Результаты теста 6-минутной ходьбы.....	С. 60
14	Таблица 10 – Сопутствующая патологии у обследованных больных...	С. 60
15	Таблица 11 – Показатели уровня липидов.....	С. 63
16	Таблица 12 – Типы дислипидемий по Фредриксону в группах.....	С. 63
17	Таблица 13 – Биохимические показатели крови.....	С. 64
18	Таблица 14 – Сравнительная характеристика показателей уровня глюкозы.....	С. 65
19	Таблица 15 – Факторы риска.....	С. 66
20	Таблица 16 – Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ.....	С. 69

21	Таблица 17 – Результаты нагрузочного тестирования.....	С. 72
22	Таблица 18 – Показатели ультразвукового исследования сердца.....	С. 73
23	Таблица 19 – Сравнительная характеристика поражения брахиоцефальных артерий.....	С. 76
24	Таблица 20 – Сравнительная характеристика поражения коронарных артерий по данным коронарографии.....	С. 77
25	Таблица 21 – Сравнительная локализация поражения коронарных артерий.....	С. 79
26	Таблица 22 – Содержание Nt-proBNP у обследованных больных....	С. 82
27	Таблица 23 – Показатели корреляционного анализа в группах.....	С. 82
28	Таблица 24 – Пошаговый линейный регрессионный анализ зависимости уровня Nt-proBNP от других факторов.....	С. 84
29	Таблица 25 – Пошаговый линейный регрессионный анализ зависимости уровня Nt-proBNP от других факторов в 3-й группе.....	С. 85
30	Таблица 26 – Лекарственные препараты, назначавшиеся пациентам на амбулаторном этапе.....	С. 87
31	Таблица 27 – Лекарственные препараты, принимавшиеся пациентами на амбулаторном этапе.....	С. 88
32	Таблица 28 – Приверженность к приему препаратов, улучшающих прогноз при ишемической болезни сердца.....	С. 90
33	Таблица 29 – Клинико-демографическая характеристика больных с высокой и низкой приверженностью лечению.....	С. 91
34	Таблица 30 – Основные причины низкой приверженности лечению...	С. 92

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

**АНКЕТА ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

1. Фамилия, имя, отчество, пол, возраст _____

2. Диагноз _____

3. Профессия _____

4. Образование (подчеркнуть)
А) начальное Б) среднее В) среднее специальное Г) высшее
5. Семейное положение _____

6. Достаточен ли Ваш ежемесячный доход? _____
7. Понимаете ли Вы механизм действия лекарств, назначенных Вам по поводу заболевания? _____

8. В чем, по Вашему мнению, состоит целесообразность регулярного приема лекарств? (подчеркнуть)
А) я веду нормальный образ жизни здорового человека (нет ограничений по повседневным физическим нагрузкам, я могу путешествовать и т.д.)
Б) я могу работать и зарабатывать деньги
В) я не нахожусь в зависимости от других людей и государственных выплат по инвалидности
Г) свой вариант _____

9. Почему Вы пропускаете прием лекарства? (подчеркнуть)

А) забываю

Б) хорошо себя чувствую

В) боюсь побочных эффектов (или побочные эффекты имеются)

Г) не доверяю врачу и назначаемому лечению

Д) боюсь, что разовьется привыкание к лекарству

Е) лечение недостаточно эффективно/неэффективно

Ж) сложная схема приема лекарств

З) большая длительность лечения

И) высокая стоимость лечения

К) сложно попасть на прием к врачу

Л) считаю, что длительный прием лекарств вреден

10 Любая дополнительная информация на Ваше усмотрение _____

Дата заполнения анкеты «___» _____ 20___ г.

Спасибо!!!