

Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний

С.А. БОЙЦОВ

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Recent trends in and new data on the epidemiology and prevention of non-communicable diseases

S.A. BOYTSOV

National Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Аннотация

Смертность от неинфекционных заболеваний (НИЗ) в стране значительно варьирует между регионами и различными социальными слоями населения. Дефицит внимания к роли социально-экономических факторов риска развития НИЗ органов государственной и муниципальной власти, работодателей является причиной недостаточного обеспечения условий для формирования здорового образа жизни населения. Выбор правильного направления действий по снижению смертности и разработка национального плана борьбы с НИЗ возможны только на основе анализа причин изменения смертности населения. Совершенствование систем стратификации индивидуального риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, внедрение дистанционного мониторинга состояния больных, находящихся под диспансерным наблюдением, и сопряжение диспансеризации пожилых людей с создаваемой в стране гериатрической службой — важные механизмы совершенствования профилактики НИЗ. Перспективным направлением повышения мотивации к контролю артериального давления и уровня холестерина в крови является разработка препаратов длительного действия.

Ключевые слова: социально-экономические факторы риска, анализ причин изменения смертности, стратификация риска, дистанционный мониторинг, гериатрия, мотивация.

Mortality from non-communicable diseases (NCDs) in the country varies considerably among its regions and social strata of the population. The main reason for providing inadequate conditions for a healthy lifestyle is that the state and municipal authorities and employers pay insufficient attention to the role of socioeconomic risk factors for NCDs. Only an analysis of the reasons for changing mortality rates allows the correct course of actions to reduce mortality to be chosen and a national plan for the control of NCDs to be worked out. The important mechanisms for improving the prevention of NCDs are to make better cardiovascular risk stratification systems, to introduce telemonitoring the status of the patients followed up, and to interface the prophylactic medical examination of elderly patients with a geriatric service. The design of long-acting drugs is a promising way to increase the patients' motivation to control blood pressure and blood cholesterol levels.

Keywords: socioeconomic risk factors; analysis of reasons for changing mortality rates; risk stratification; telemonitoring; geriatrics; motivation.

АГ — артериальная гипертония
 АД — артериальное давление
 вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок
 ГХС — гиперхолестеринемия
 ДГК — докозагексаеновая кислота
 ДИ — доверительный интервал
 ЗОЖ — здоровый образ жизни
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ЛПНП — липопротеины низкой плотности
 ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
 ЛППП — липопротеины промежуточной плотности
 МНЖК — мононенасыщенные жирные кислоты

НИЗ — неинфекционные заболевания
 НФА — низкая физическая активность
 ОР — относительный риск
 ОШ — отношение шансов
 ПГПЖ — потерянные годы потенциальной жизни
 СД — сахарный диабет
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ФО — федеральный округ
 ФР — фактор риска
 ХС — холестерин
 ω6-ЖК — ω6-жирные кислоты

Несмотря на актуализацию в последние годы инфекционных заболеваний, в первую очередь так называемых забытых инфекций, поражающих около миллиарда и убивающих около полумиллиона человек ежегодно, проблема неинфекционных заболеваний (НИЗ) в мире остается по-прежнему в фокусе внимания. Это касается государств с самым различным уровнем дохода, но наиболее значимо для стран со средним его уровнем. В Российской Федерации около 75% всех смертей обусловлены сердечно-сосудистыми, онкологическими, хроническими бронхолегочными заболеваниями и сахарным диабетом (СД). Опыт

многих стран показал, что контроль над НИЗ возможен только при одновременном применении собственно лечебных и профилактических технологий. При этом в странах с высоким уровнем распространенности факторов риска (ФР) развития НИЗ и невысокой ожидаемой продолжительностью жизни эффективность мер профилак-

Контактная информация:

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., проф., директор ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России; 101000 Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3; тел.: +7(495)623-8636; e-mail: prof.boytsov@gmail.com

тики более значима. Эпидемиология НИЗ и неразрывно связанные с ней технологии профилактики НИЗ, будучи хорошо отработанными на практике, тем не менее непрерывно совершенствуются. В настоящей статье рассматриваются наиболее значимые, особенно для нашей страны, новые перспективы их развития. Некоторые из этих перспектив в полном смысле новыми назвать нельзя, но поскольку в России они еще не реализованы, по крайней мере в полном объеме, или пока не рассматриваются в качестве приоритетных, они представлены в данной статье.

Управление социально-экономическими ФР развития НИЗ. Хорошо известно, что для здорового образа жизни (ЗОЖ) недостаточно быть хорошо информированным или даже мотивированным к нему человеком. Для ведения ЗОЖ необходимо наличие условий, создание которых возможно только на межведомственной основе с привлечением целого ряда ведомств, работодателей, общественных организаций, другими словами нужны усилия всего общества. Условия для ЗОЖ в первую очередь предполагают свободные от табачного дыма места пребывания людей, доступность здоровой пищи и возможность иметь необходимый уровень физической активности, в том числе на рабочем месте. Ретроспективный анализ на примере целого ряда популяций показал, что вклад профилактических мер в снижении смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) составляет — 56%, а лечебных мер 39%, на неопределенные факторы приходится только 5% [1].

В нашей стране в течение последних нескольких лет тоже предпринимаются значительные меры по профилактике НИЗ. Однако полномасштабными их назвать пока нельзя. Главным образом это касается информирования населения о ЗОЖ через телевизионные программы (но не посредством более эффективной социальной рекламы), принятия «антитабачного» закона, создания центров здоровья и организации современной системы диспансеризации детей и взрослых. В то же время, несмотря на то что на федеральном уровне создана Правительственная комиссия по охране здоровья граждан, а в рамках года борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) подобные межведомственные комиссии удалось организовать в 59 регионах страны, к сожалению реальной работы на межсекторальной основе пока организовать не удалось. Одна из причин — незнание работодателями и лицами, принимающими решения на разных уровнях власти, насколько смертность от НИЗ зависит от наличия условий, дающих возможность населению вести ЗОЖ. При этом также не учитывается целый ряд социально-экономических факторов, которые, казалось бы, не имеют прямой связи с демографической ситуацией в регионе.

В целях иллюстрации значения последнего обстоятельства сотрудниками ГНИЦ ПМ совместно со специалистами Рейтингового агентства «РИА Рейтинг» во всех регионах страны проведен анализ связи показателя «потерянные годы потенциальной жизни» (ПГПЖ на 100 тыс. населения, отражает не только число, но и возраст умерших) с рядом параметров, характеризующих в каждом субъекте Российской Федерации его социально-экономические показатели и условия, необходимые для ЗОЖ населения (все показатели доступны на портале Росстата www.gks.ru). Для оценки климата использован комплексный показатель (комфортность климатических условий),

применяемый специалистами агентства «РИА Рейтинг» в ежегодном рейтинге «оценка качества жизни в регионах» и вычисляемый на основе методики, представленной на сайте <http://www.sci.aha.ru/RUS/wadb2.htm>. Показатель учитывает сумму положительных температур (в градусах в год), контрастность температур зимы и лета, длительность периода с температурой ниже нуля, число дней с сильным ветром в зимний период.

Показано, что существует достоверная прямая связь между ПГПЖ и такими характеристиками, как доля населения с доходами ниже прожиточного минимума, уровень безработицы и продажи водки и ликероводочных изделий. Обратная достоверная зависимость для ПГПЖ обнаружена для таких показателей, как объем валового регионального продукта на душу населения, доля населения с высшим образованием, оснащенность водопроводом, канализацией, горячим водоснабжением, комфортность климатических условий, плотность автомобильных дорог с твердым покрытием и плотность железнодорожных путей. Отдельно следует отметить, что обнаружена прямая связь между ПГПЖ и обеспеченностью койками на 10 тыс. населения; это подтверждает правильность тезиса о том, что большее, а точнее избыточное число коек на 10 тыс. населения, отражает экстенсивный характер развития здравоохранения в регионе [2].

В последние годы большое внимание уделяется проблеме неравенства по распространенности ФР развития НИЗ и смертности от них в разных регионах страны и между различными слоями населения [3]. В системе стратификации индивидуального суммарного риска развития ССЗ QRISK1 и QRISK2, рекомендованного для использования NICE, а также в шотландской системе ASSIGN-SCORE даже существует переменная «уровень социальной депривации, обусловленный районом проживания», который отражает социально-экономический статус человека. Эта проблема актуальна и для нашей страны, поскольку смертность населения в 20 регионах Российской Федерации превышает смертность в Москве более чем в 1,7 раза, а смертность мужчин в возрасте 40—59 лет между отдельными регионами может различаться почти в 5 раз.

Проведенный анализ показал, что при распределении всех регионов Российской Федерации на 4 квартиля в зависимости от величины ПГПЖ в первый квартиль (ПГПЖ в диапазоне от 15 593 до 18 090 на 100 тыс. населения) вошли все регионы Северо-Кавказского федерального округа (ФО), Южного ФО, а также Москва, Санкт-Петербург, Белгородская, Пензенская, Тюменская области, Республика Татарстан, Ханты-Мансийский автономный округ (АО) и Ямало-Ненецкий АО. В четвертый квартиль (ПГПЖ в диапазоне от 23 364 до 36 348 на 100 тыс. населения) вошли все регионы Дальневосточного ФО, 6 из 12 регионов Сибирского ФО, а также 5 субъектов севера Европейской части Российской Федерации (Ненецкий АО, Курганская, Новгородская, Псковская, Тверская области). При этом статистически значимые различия между всеми четырьмя группами регионов выявлены по таким показателям, как площадь жилых помещений, приходящаяся в среднем на одного жителя ($F=4,4$; $p=0,006$), удельный вес общей площади, оборудованной водопроводом ($F=5,8$; $p=0,001$), канализацией ($F=2,7$; $p=0,05$), горячим водоснабжением ($F=2,8$; $p=0,04$), а так-

же комфортность климатических условий ($F=15$; $p<0,0001$) [2].

Материалом для изучения социально-экономических градиентов в Российской Федерации (образовательный и профессиональный статус, уровень благосостояния) поведенческих ФР в российской популяции послужили представительные выборки 13 регионов страны (22 906 участников в возрасте 25—64 лет), полученные в 2012—2014 гг. в ходе исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология ССЗ в различных регионах России). Рассчитаны отношения шансов (ОШ) наличия поведенческих ФР (курения, злоупотребления алкоголем, низкой физической активности — НФА, нерационального питания, тревожных и депрессивных расстройств) у лиц, принадлежащих к различным социально-экономическим группам (по уровню образования, типу поселения, профессиональной принадлежности, уровню благосостояния).

Высшее образование ассоциировалось с меньшим числом всех ФР за исключением НФА. Так, ОШ НФА у мужчин с начальным образованием составило 0,5 (при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,39 до 0,63) по сравнению с лицами с высшим образованием. Ассоциации злоупотребления алкоголем с уровнем образования не выявлено. «Белые воротнички» в целом характеризовались меньшей вероятностью наличия ФР по сравнению с «синими воротничками», за исключением НФА и психозомоциональных расстройств (у мужчин). В отношении ассоциации уровня благосостояния с ФР парадоксально выявлен обратный градиент, т.е. чем выше уровень благосостояния, тем выше вероятность наличия всех анализируемых ФР за исключением НФА. Так, у мужчин с очень высоким уровнем благосостояния ОШ наличия депрессивных расстройств составило 3,09 (при 95% ДИ от 2,08 до 4,57) по сравнению с лицами с низким уровнем благосостояния [4].

Большая вероятность наличия ФР по мере увеличения уровня благосостояния возможно объясняется тем, что при возрастании доходов увеличивается и доступность жизненных удовольствий, как правило, связанных с нездоровым образом жизни. При этом уровень информированности о ФР и уровень общей культуры населения пока, видимо, недостаточны, чтобы следовать принципам ЗОЖ при росте уровня благосостояния.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости регулярного повышения информированности лиц, принимающих решения на всех уровнях власти, о том, что политика «сбережения народа», или другими словами грамотная демографическая политика на уровне муниципального образования, региона и страны в целом, заключается именно в обеспечении условий для ЗОЖ. Эти условия предполагают достаточный уровень экономического развития региона, наличие рабочих мест, достаточные доходы населения и целый ряд других параметров, отраженных в критериях эффективности развития регионов и деятельности их глав, включая на первый взгляд не имеющие прямого отношения к ЗОЖ, как наличие канализации, водопровода, горячего водоснабжения и хороших дорог. Их отсутствие свидетельствует о проживании людей или в городском ветхом жилье или в деревнях, где очень сложно следовать принципам ЗОЖ при недостаточных доходах. Решение этой задачи согласно рекомендациям ВОЗ наиболее эффективно в рамках

реализации национального плана по борьбе с НИЗ, который в нашей стране пока отсутствует.

Анализ механизмов изменения смертности населения. Разработка национального плана борьбы с НИЗ требует предварительного анализа не только в отношении динамики распространенности ФР, заболеваемости и смертности в стране в целом, в отдельных ее регионах и социальных группах населения, но и в понимании механизмов изменения смертности в предшествующие минимум 10 лет. Полученные данные наряду с рекомендациями ВОЗ, изложенными в Глобальном плане действий по борьбе с НИЗ на период 2013—2020 гг., послужат основанием для выработки стратегии действий, заложенных в основу национального плана борьбы с НИЗ, представляющего комплекс организационных и финансовых мер, которые реализуются на межведомственной основе при координирующей роли правительственной комиссии.

Необходимость правильно распределять финансы и организационные усилия с учетом динамики механизмов изменения смертности подтверждается на примере Англии. Так, в период с 1980 по 2000 г. вклад позитивной динамики ФР развития НИЗ в снижение смертности от ИБС составил 58%, а лечебного фактора — только 42% [5], тогда как в период с 2000 по 2007 г. вклад динамики ФР обусловил только 34%, а лечебный фактор — уже 52% [6]. Это может быть следствием доказанного существенного снижения к началу 2000-х годов в Англии распространенности таких ФР, как курение, артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия (ГХС), и на этом фоне возрастания относительной значимости лечебных факторов. Кроме того, это может быть следствием абсолютного возрастания роли методов лечения за счет применения более эффективных лекарственных средств, новых хирургических или эндоваскулярных технологий, а также за счет расширения практики их применения. Другими словами эти данные показывают, что в странах с высокой смертностью от НИЗ и высокой распространенностью ФР их развития меры профилактики существенно более значимы, чем сугубо лечебные меры, но в большинстве стран для лиц, принимающих решения, необходима аргументация применительно к данному конкретному государству. В нашей стране подобный анализ необходимо выполнить в самое ближайшее время.

Обычно ретроспективному анализу механизмов изменения смертности подвергается смертность от ИБС, как наиболее значимая причина смерти. Для этих целей используется несколько различных методов, но практически все они требуют информации о динамике распространенности поведенческих ФР развития НИЗ, показателей смертности, количестве больных (в данном случае ИБС), частоте использования конкретных терапевтических, хирургических и интервенционных технологий. В качестве источников информации используются данные официальной статистики, результаты крупных исследований, метаанализов, регистров. Коэффициенты регрессии вычисляются по результатам крупных клинических и эпидемиологических исследований и регистров.

Совершенствование систем стратификации индивидуального риска развития ССЗ. Вопрос повышения точности определения суммарного индивидуального риска развития ССЗ в профилактике НИЗ занимает особое место, поскольку является основным инструментом реализации

стратегии высокого риска в профилактике НИЗ. Существует немало различных систем стратификации индивидуального риска, среди которых наиболее известны Framingham risk score, SCORE, PROCAM, Reynolds Risk Score, WHO/ISH, QRISK1 и QRISK2, FINRISK. Будучи разработанными в различных странах все они обязательно содержат такие переменные, как возраст, пол, уровень систолического артериального давления (АД), уровень холестерина (общего или липопротеидов низкой и высокой плотности или отношения общего холестерина и высокой плотности) и статус курения. Минимальный, т.е. фактически базовый, набор показателей содержит шкала SCORE, в остальных системах дополнительно имеются в разных сочетаниях такие переменные, как наличие СД, семейный анамнез в отношении ССЗ, применение антигипертензивной терапии, индекс массы тела и, как уже упоминалось выше, уровень социальной депривации, обусловленный районом проживания человека. И только в одной из перечисленных систем (Reynolds Risk Score) используются дополнительные биохимические маркеры — высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) и гликированный гемоглобин у больных СД. При этом прогностическая точность всех указанных систем, оцениваемая по показателю AUROC (площадь под ROC-кривой или кривой ошибок), в процессе их разработки имела весьма высокое и близкое друг к другу значение — около 0,8. Но при проверке работоспособности этих систем в рамках других исследований, особенно проводимых в иных странах, как правило, обнаруживается гораздо меньший уровень точности — в районе 0,7 и даже 0,6. Наиболее высокую прогностическую точность имеет самая простая шкала SCORE в случае ее применения в европейских странах, особенно с учетом уровня их экономического развития, поскольку она разрабатывалась именно на европейских популяциях [7].

Несмотря на широкое практическое применение систем стратификации индивидуального риска, работы по повышению их прогностической точности продолжают. Это особенно важно для уточнения величины риска у лиц, имеющих его промежуточные значения (от 1 до 5% по шкале SCORE или от 10 до 20% Фрамингемской шкале риска), с целью прогнозирования повышенной вероятности наличия у человека нестабильных атеросклеротических бляшек или чаще для определения показаний к назначению профилактических доз статинов.

Для решения первой задачи рассматривается целый ряд биомаркеров воспалительного процесса, истончения покрышки атеросклеротической бляшки или ее разрыва IL-18, oxLDL, Lp-PLA2, GPx-1, MPO, MMPs, MCP-1, PIGF, PAPP-A, sCD40L [8]. Однако ни для одного из них пока не доказана состоятельность.

На настоящее время последние (версия 2012 г.) Европейские рекомендации по профилактике ССЗ для принятия решения о целесообразности медикаментозной терапии у лиц с промежуточным риском на уровне класса доказательности IIa указывают в качестве приемлемых использовать только такие параметры, как толщина комплекса интима—медия сонных артерий или наличие в них атеросклеротических бляшек, лодыжечно-плечевой индекс или коронарный кальциевый индекс. Ни вч-СРБ или фибриноген как маркеры воспалительного процесса, ни гомоцистеин или Lp-PLA2 как маркеры атеротромбоза в

широкой практике использовать не рекомендуется (класс доказательности IIb, т.е. «скорее нет, чем да») [9]. В вышедших годом позже рекомендациях АСС/АНА по оценке риска развития ССЗ всем указанным выше биомаркерам присвоен уровень доказательности IIb [10]. Тем не менее поиск новых биомаркеров продолжается, при этом наиболее привлекательным является поиск биохимических биомаркеров в силу большей простоты их определения и меньшей зависимости от исследующего их специалиста. В связи с этим наиболее перспективным представляется подход, использованный большой группой исследователей из Финляндии, Германии, Великобритании и США, которые попытались найти новые биомаркеры риска развития ССЗ, используя подходы метаболомики с применением метода ядерно-магнитного резонанса на когорте длительного наблюдения FINRISK.

Результаты этого анализа, включая прогностическую способность новых биомаркеров, проверены на когортах исследований SABRE и BWHHS (British Women's Health and Heart Study). Одновременному количественному анализу подлежало 68 различных молекул, включающих 10 аминокислот (глутамин, аланин, гистидин, глицин, валин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, тирозин), 5 метаболитов гликолиза (глюкоза, лактат, пируват, цитрат, глицерол), 3 кетоновых тела (ацетат, ацетоацетат, β -гидроксипируват), жирные кислоты (все жирные кислоты, ω -3- и ω -6-жирные кислоты, докозагексаеновая и линоленовая кислоты, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, насыщенные жирные кислоты), триглицериды, фосфолипиды, холины, сфингомиелин, аполипопротеины A1 и B, подклассы липопротеинов (экстремально большие липопротеины очень низкой плотности — ЛПОНП, очень большие, большие, средние, малые и очень малые ЛПОНП, липопротеины промежуточной плотности — ЛППП, большие, средние и малые липопротеины низкой плотности — ЛПНП, очень большие, большие, средние и малые липопротеины высокой плотности — ЛПВП), размер частиц ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП, фракции холестерина — ХС (общий ХС, ХС ЛПОНП, ХС ЛППП, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ХС ЛПВП2, ХС ЛПВП3), а также показатели жидкостного баланса (креатинин, альбумин) и воспаления (гликопротеинацетила). Оказалось, что 33 параметра ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых осложнений ($p < 0,0007$ после стандартизации по возрасту, полу, уровню АД, курению, СД и приему лекарственных препаратов). После дальнейшей стандартизации по уровню традиционных липидов с сердечно-сосудистыми осложнениями оказались ассоциированными 4 метаболита: более высокий риск был связан с повышенным содержанием фенилаланина (относительный риск — ОР 1,18 при 95% ДИ от 1,12 до 1,24; $p = 4 \cdot 10^{-10}$) и мононенасыщенных жирных кислот — МНЖК (ОР 1,17 при 95% ДИ 1,11 до 1,24; $p = 1 \cdot 10^{-8}$), а более низкий риск связан с повышенным содержанием ω -6-жирных кислот — ω -6-ЖК (ОР 0,89 при 95% ДИ 0,84 до 0,94; $p = 6 \cdot 10^{-5}$) и докозагексаеновой кислоты — ДГК (ОР 0,90 при 95% ДИ 0,86 до 0,95; $p = 5 \cdot 10^{-5}$). На когорте исследований SABRE и BWHHS проведена валидизация прогностической способности комбинации этих 4 молекул. После добавления логарифмов значений концентраций фенилаланина, МНЖК, ω -6-ЖК и ДГК в систему стратификации риска развития ССЗ FINRISK, включающей такие переменные, как пол, уро-

вень систолического АД, общего ХС, ХС ЛПВП, статус курения, наличие СД, антигипертензивная и гиполипидемическая терапия прогностическая способность FINRISK повысилась на 8,8% в когорте SABRE и на 4,3% в когорте BWHHS. Очень важным результатом явилось уточнение величины риска у лиц с промежуточным его значением (5–10%). Среди таких лиц в категорию с риском более 10% переведены 20,5% пациентов в когорте SABRE и 9,8% в когорте BWHHS. Одновременно в категорию с риском менее 5% переведены 6,6% пациентов в когорте SABRE и 5,7% в когорте BWHHS.

По мнению авторов, данное исследование свидетельствует о хороших перспективах метабомики в улучшении эффективности систем стратификации риска развития ССЗ [11].

Безусловно, очень привлекательной выглядит возможность рассчитывать индивидуальный риск на основе результатов генетического исследования, что могло бы действительно сделать медицину и прогнозируемой и персонализированной. В многочисленных исследованиях, в том числе использующих технологии GWAS и полногеномного или экзомного сиквенса, многократно показана связь большого ряда полиморфизмов отдельных генов и их ассоциаций с вероятностью развития атеросклероза, АГ и их осложнений. Но пока европейские и североамериканские рекомендации определяют для генетических факторах III уровень доказательности. В то же время до недавней поры фактор наследственности ранних ССЗ (мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 65 лет) в рекомендациях ACC/АНА имел класс доказательности I при уровне доказательности B [12]. Правда, в более позднем документе ACC/АНА в целях уточнения величины риска для принятия решения о целесообразности назначения профилактической медикаментозной терапии для фактора наследственности определен класс IIb, уровень доказательности B [10]. В последнем европейском документе фактор наследственности рассценивается как клинически значимый, однако класс доказательности для него не определен [9].

Еще в 2010 г. разрыв в уровне доказательности между результатами генетических исследований и реальной ролью фактора наследственности ранних ССЗ послужил причиной появления термина «missing heritability» [13]. Это выражение можно было бы перевести как «потерянная наследственность», но, пожалуй, лучше подходит вариант «необъясненная наследственность». Существует ряд возможных объяснений этого феномена. Среди них такие, как зависимость реализации генетической предрасположенности от средовых факторов, полигенность заболеваний, ген-генное взаимодействие, различия по уровню экспрессии и пенетрантности генов и др. Полигенность атеросклероза и АГ послужила основанием для формирования двух объясняющих концепций — модели бесконечно малых величин и модели редких аллелей. В первом случае развитие заболевания рассматривается как результат сложения большого количества частых генетических вариантов, каждый из которых дает малый патогенный эффект, но совокупность этих эффектов приводит к развитию патологии. Во втором случае, наоборот, предполагается, что существует некое число разных, но весьма редких, генетических вариантов с большим патогенным эффектом. В настоящее время проверка этих гипотез осуществляется в рамках масштабных ретро- и про-

спективных популяционных клинко-генетических проектов «National Heart, Lung, and Blood Institute Exome Sequencing Project», «Exome Aggregation Consortium», «АТЕРОГЕН-ИВАНОВО» [14, 15].

В последние годы благодаря эпигенетическим исследованиям во многом найдено объяснение различной степени реализации генетической предрасположенности в зависимости от средовых факторов. Наиболее часто используемыми методами эпигенетики являются диагностика метилирования ДНК и модификации гистонов. Эти два процесса могут столь существенно менять функции генов, что даже появилось выражение «генетика полагает, а эпигенетика располагает». В настоящее время опубликовано немалое число, правда пока небольших исследований, в которых показано, что нездоровая пища и курение могут достоверно влиять на метилирование ДНК и деацетилирование гистонов. И, напротив, отказ от вредных привычек приводят к восстановлению функции генов. Таким образом, очевидно, что в перспективе сочетание методов генетики и эпигенетики позволит повышать точность определения величины риска развития ССЗ.

Дистанционный мониторинг состояния больных, находящихся под диспансерным наблюдением. Как показывает анализ, в среднем терапевтическом участке под диспансерным наблюдением находится не более 300 больных, большинство из которых составляют пациенты с АГ. В то же время результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что при численности терапевтического участка 1800 человек только больных АГ должно находиться под наблюдением не менее 700. Основной причиной такого положения дел служит дефицит времени у участкового врача для проведения столь масштабной работы. Одним из способов решения данной проблемы является организация системы дистанционного мониторинга. На настоящий момент в целом ряде неконтролируемых исследований показана эффективность дистанционного мониторинга для выявления значительного снижения средних уровней систолического и диастолического АД, а также повышение (более 75%) мотивации пациентов к измерению АД.

Существуют 3 основных варианта передачи информации о физиологических параметрах от пациента врачу: 1) через SMS-сообщение пациентом о величине этих параметров по мобильному телефону на сервер медицинской организации (поликлиники); 2) прямая передача информации с измерительного прибора независимо от пациента на сервер медицинской организации; 3) через ввод пациентом информации в личный кабинет на веб-сайте («облачные» технологии) с возможностью доступа в его кабинет врача. Последний вариант для практики участкового терапевта на настоящий момент маловероятен, ввиду большой их загруженности и пока еще низкой заинтересованности в активном диспансерном наблюдении.

Дистанционный мониторинг состояния пациентов с АГ с помощью систем обмена сообщениями через мобильный телефон (SMS) хотя показывает определенные преимущества в плане снижения АД перед традиционным наблюдением, но эти различия не достигают степени достоверности [16]. Основной причиной служит снижение мотивации пациентов к отсылке сообщений, несмотря на быстрое и убедительное получение эффекта по контролю АД. Хотя опыт в исследованиях такого рода еще недоста-

точен, технологии продолжают совершенствоваться и данные продолжают активно накапливаться.

В то же время опыт дистанционного мониторинга АД с помощью приборов, автоматически передающих результаты измерений на сервер, перед традиционным наблюдением весьма убедителен [17], поскольку от пациента в данном случае требуется только само измерение АД. При этом наиболее перспективными видятся организационные схемы, в которых информация с приборов предварительно поступает в промежуточный центр обработки информации. Данные центры могут создаваться на базе каждой поликлиники, где имеется такая технология, или же обслуживать сразу несколько поликлиник, в том числе в разных городах. Они могут работать в круглосуточном режиме при большом числе подключенных пациентов или же только в рабочее время. В них могут работать как врачи, так и в перспективе специальным образом подготовленные работники со средним медицинским образованием. Современное программное обеспечение в принципе тоже может решить все задачи по обработке информации и передачи рекомендаций врачу в активном режиме, в том числе в срочном порядке. Однако опять же главным образом в силу дефицита времени участковые врачи пока не готовы внимательно отслеживать информацию о ходе дистанционного мониторинга состояния большого числа своих пациентов. Продолжаются также исследования по клинической и экономической эффективности больных с хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца, СД, хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, т.е. большинством форм НИЗ.

Гериатрические аспекты профилактики НИЗ. Увеличение продолжительности жизни людей порождает проблему дополнительных ФР смерти и инвалидизации у пожилых, которые могут становиться даже более значимыми, чем традиционные. К этим ФР относятся когнитивные нарушения, риск падений и остеопороз, являющиеся в свою очередь риском тяжелых переломов, депрессия, недержание мочи, двигательные нарушения, снижение остроты зрения и слуха. Помимо прямых ФР смерти (падения, переломы) они все являются причиной сенсорной и главное социальной депривации человека, чрезвычайно значимым ФР смерти для пожилого человека.

В связи с этим новый порядок проведения диспансеризации взрослого населения включает вопросы анкеты на выявление перечисленных ФР и правила вынесения заключения по результатам опроса (анкетирования) граждан в возрасте 75 лет. Но выявление таких людей — только первая и не самая сложная часть проблемы. Наши система первичной медицинской помощи и система социального обеспечения пока не готовы обеспечить адекватную помощь по коррекции или уменьшению выраженности гериатрических ФР у пожилых людей. Однако следующий шаг — разработка порядка по гериатрии уже сделан, и теперь предстоит его внедрение в реальную практику, что потребует ряда структурных преобразований, подготовки большого числа гериатров и повышения уровня знаний в этих вопросах гораздо большего числа специалистов в первичном звене.

Профилактика осложнений атеросклероза и АГ препаратами длительного действия. В последние годы активно разрабатываются новые классы препаратов для лечения атеросклероза и АГ, многие из которых дают длительный эффект и применяются в виде инъекций от одного до че-

тырех раз в месяц. Длительный эффект и как следствие отсутствие потребности в ежедневном приеме препарата в перспективе может оказаться для немалого числа пациентов существенным фактором повышения мотивации к профилактике осложнений атеросклероза и АГ. Лекарственные вещества такого рода требуется вводить от 1 раза в несколько дней до 1 раза в месяц, а в ряде случаев и реже.

Среди гиполипидемических препаратов нового поколения особое место занимают ингибиторы PCSK9, которые уменьшают деградацию рецепторов ЛПНП и тем самым способствуют их возвращению на поверхность гепатоцитов, что приводит к снижению уровня ХС ЛПНП. В скором времени ожидается появление на рынке двух препаратов, представляющих собой моноклональные антитела к PCSK9, — эволокумаб и алирокумаб. Оба лекарства выпускаются в виде предварительно заполненного шприца и вводятся подкожно 1 раз в 2 или 4 нед. Первоначально задуманные как препараты для лечения семейных форм ГХС эволокумаб и алирокумаб в III фазе клинических испытаний проявили себя как безопасные, хорошо переносимые препараты, снижающие уровень ХС ЛПНП более чем на 50% у больных с несемейными формами нарушений липидного обмена [18].

III фазу клинических испытаний проходит другой инъекционный гиполипидемический препарат — мипомерсен, являющийся антисмысловым олигонуклеотидом, который приводит к снижению уровня ХС ЛПНП благодаря комплементарному связыванию с мРНК ApoB и, как следствие, нарушению синтеза белка ApoB. Показано, что у больных с гетерозиготной формой семейной ГХС препарат снижает уровень ХС ЛПНП на 21%. В настоящее время мипомерсен одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых и лекарственных продуктов США для лечения больных с гомозиготной формой семейной ГХС. В связи с частыми побочными эффектами (местные реакции, гриппоподобные явления, повышение активности печеночных ферментов), возможной гепатотоксичностью исследование препарата продолжается [19].

Длительно ведется изучение ApoA1-миметиков, пептидов ApoA1, входящих в состав ЛПВП и имитирующих их функцию в обратном транспорте ХС. Разработанный для подкожного или внутривенного введения ApoA1-миметик L-4F не проявил эффективности у больных ИБС. Однако положительные результаты, полученные для пероральной формы D-4F, способствуют продолжению исследования препаратов данного класса [19].

Новым подходом к терапии атеросклероза является иммунизация. Пассивная иммунизация представляет собой внутривенное введение готовых антител. II фаза клинических испытаний рекомбинантных антител к окисленному ЛПНП закончилась неудачно, однако имеется ряд вопросов к структуре исследования, в связи с чем возможно продолжение изучения антител [20]. Активная иммунизация (вакцинация) заключается в ведении антигенов, стимулирующих иммунную систему организма. Наиболее обещающие результаты в доклинических исследованиях получены для вакцин, в которых антигенами служат фрагменты белка ApoB [21].

Вакцины против компонентов ренин-ангиотензиновой системы для лечения АГ обеспечили большие успехи по сравнению с антиатеросклеротическими и проходят II фазу клинических испытаний. Разработаны две вакцины

— к ангиотензину I и ангиотензину II, представляющие собой конъюгат высокомолекулярного белка и ангиотензина. Иммунизация вакциной к ангиотензину II СУТ006-AngQb на 0, 4 и 12-й неделях наблюдения ассоциирована с умеренным снижением АД [22].

В данной статье достаточно кратко представлены, безусловно, не все актуальные и новые направления в

эпидемиологии и профилактике НИЗ. Но, по мнению автора, в работе сделан акцент на наиболее важные вопросы, решение которых поможет приблизиться к созданию не только подлинно превентивной, прогнозируемой и персонализированной медицины, но и сделать борьбу с НИЗ предметом усилий всего общества.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира. *Профилактическая медицина*. 2013;5:9-19.
2. Бойцов С.А., Самородская И.В., Третьяков В.В., Ватолина М.А. Потерянные годы жизни в результате преждевременной смерти и их взаимосвязь с климатическими и социально-экономическими показателями регионов. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 4(70):456—463.
3. Промежуточный отчет о социальных детерминантах и различиях по показателям здоровья в Европейском регионе ВОЗ 2010. Доступно по: <http://www.euro.who.int>
4. Концевая А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Чазов Е.И. Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в Российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;4:59—67.
5. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales, 1981—2000. *Circulation*. 2004;109:1101-1107. doi:10.1161/01.cir.0000118498.35499.b2.
6. Bajekal M, Scholes S, Love H et al. Analysing Recent Socioeconomic Trends in Coronary Heart Disease Mortality in England, 2000—2007: A Population Modelling Study. *PLoS Medicine*. 2012;9:6. doi:10.1371/journal.pmed.1001237.
7. Cooney MT, Dudina A, Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention. *Circulation*. 2010;122:300-310. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.852756.
8. Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:15-26. doi:10.1161/01.atv.0000251503.35795.4f.
9. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal*. 2012;33:1635-1701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
10. 2013 ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk. *Circulation*. 2014;129:S49-S73. doi:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
11. Würtz P, Havulinna AS, Soininen P et al. Metabolite Profiling and Cardiovascular Event Risk: A Prospective Study of Three Population-Based Cohorts. *Circulation*. 2015;131(9):774-785. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013116.
12. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):2182-2199. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.002.
13. Clarke AJ, Cooper DN. GWAS: heritability missing in action? *European Journal of Human Genetics*. 2010;18:859-861. doi:10.1038/ejhg.2010.35.
14. Tennessen JA, Bigham AW, O'Connor TD et al. Evolution and functional impact of rare coding variation from deep sequencing of human exomes. *Science*. 2012;337(6090):64-69. doi:10.1126/science.1219240.
15. Мешков А.Н., Бойцов С.А., Ершова А.И. и др. Исследование АТЕРОГЕН-ИВАНОВО «Изучение особенностей развития и прогрессирования АТЕРОсклероза различной локализации, в том числе с учетом ГЕНетических и эпигенетических факторов сердечно-сосудистого риска — субисследование ЭССЕ-ИВАНОВО» — дизайн, алгоритмы биоинформационного анализа и результаты секвенирования экзомов пациентов пилотной группы. *Профилактическая медицина*. 2013;6:11-20.
16. Carrasco MP, Salvador CH, Sagredo PG et al. Impact of patient-general practitioner short-messages-based interaction on the control of hypertension in a follow-up service for low-to-medium risk hypertensive patients: a randomized controlled trial. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2008;12(6):780-791. doi:10.1109/TITB.2008.926429.
17. McKinstry B, Hanley J, Wild S et al. Telemonitoring based service redesign for the management of uncontrolled hypertension: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2013;346:f3030. doi:10.1136/bmj.f3030.
18. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015;13:123. doi:10.1186/s12916-015-0358-8.
19. Ahn CH, Choi SH. New drugs for treating dyslipidemia: beyond statins. *Diabetes Metab J*. 2015;39(2):87-94. doi:10.4093/dmj.2015.39.2.87.
20. Lehrer-Graiwer J, Singh P, Abdelbaky A et al. FDG-PET Imaging for Oxidized LDL in Stable Atherosclerotic Disease: A Phase II Study of Safety, Tolerability, and Anti-Inflammatory Activity. *J Am Coll Cardiol Img*. 2015;8(4):493-494. doi:10.1016/j.jcmg.2014.06.021.
21. Nilsson J, Lichtman A, Tegui A. Atheroprotective immunity and cardiovascular disease: therapeutic opportunities and challenges. *J Intern Med*. 2015. doi:10.1111/joim.12353.
22. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet*. 2008;371(9615):821-827. doi:10.1016/S0140-6736(08)60381-5.

Поступила 31.07.2015