

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский
центр профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru/jour>

№ 5, 2019

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 30.11.2001 г. (ПИ № 77-11335)

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования: SCIENCE INDEX (2016) 3,917
импакт-фактор (2016) 1,403

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: www.elibrary.ru

Правила публикации авторских материалов и архив номеров: <http://cardiovascular.elpub.ru>

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription

Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

Отдел рекламы и распространения
Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка
Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 18 5'2019

Главный редактор	Оганов Р. Г. (Москва)
Заместители главного редактора	Драпкина О. М. (Москва) Шальнова С. А. (Москва)
Ответственный секретарь	Киселева Н. В. (Москва)
Ответственный редактор номера	Толпыгина С. Н. (Москва)
Редакционная коллегия	Бойцов С. А. (Москва) Бритов А. Н. (Москва) Бузиашивили Ю. И. (Москва) Бубнова М. Г. (Москва) Васюк Ю. А. (Москва) Вебер В. Р. (Великий Новгород) Габинский Я. Л. (Екатеринбург) Галявич А. С. (Казань) Глезер М. Г. (Москва) Горбунов В. М. (Москва) Гринштейн Ю. И. (Красноярск) Драпкина О. М. (Москва) Калинина А. М. (Москва) Концевая А. В. (Москва) Мамедов М. Н. (Москва) Марцевич С. Ю. (Москва) Небиеридзе Д. В. (Москва) Недогода С. В. (Волгоград) Ойоткинова О. Ш. (Москва) Подзолков В. И. (Москва) Погосова Н. В. (Москва) Скрипникова И. А. (Москва) Таратухин Е. О. (Москва) Толпыгина С. Н. (Москва) Шальнова С. А. (Москва) Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Международный редакционный совет	Алекперов Э. З. (Баку, Азербайджан), Чазова И. Е. (Москва, Россия), Габинский В. Л. (Атланта, США), Митьковская Н. П. (Минск, Республика Беларусь), Сейсембеков Т. З. (Астана, Казахстан), Mohamed Abdel Shafy Tabl. (Benha, Egypt), Gerald H. Tomkin (Dublin, Ireland), Richard Williams (Oxford, United Kingdom), Zaza Yakobishvili (Tel Aviv, Israel)
Редактор	Киселева Н. В. (Москва)
Шеф-редактор	Родионова Ю. В. (Москва)
Выпускающий редактор	Рыжова Е. В. (Москва)
Корректор	Чекрыгина Л. Л. (Москва)
Адрес Редакции:	101990, Москва, Петроверигский пер.-к, д. 10, стр. 3 тел./факс: +7 (495) 623 93 84; +7 (495) 553 69 53 e-mail: oganov@gnicpm.ru
Издательство:	ООО "Силицея-Полиграф" 115478, Москва, а/я 509; тел. +7 (985) 768 43 18; факс +7 (499) 324 22 34; e-mail: cardio.nauka@yandex.ru www.roscardio.ru

Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПН № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 3,917
Impact-factor (2016) 1,403

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial products
or organizations, and the inclusion
of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board
or publisher**

Periodicity — 6 issues per year

Circulation — 5 000 copies

Advertising and Distribution department
Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Translator
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing
Andreeva V. Yu., Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

Font's license №180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.18 5'2019

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Drapkina O. M. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Executive secretary

Kisseleva N. V. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Tolpygina S. N. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Buzjashvili J. I. (Moscow)

Bubnova M. G. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Veber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjavich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Gorbunov V. M. (Moscow)

Grinshteyn Yu. I. (Krasnoyarsk)

Drapkina O. M. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oynotkinova O. Sh. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pogosova N. V. (Moscow)

Scripnikova I. A. (Moscow)

Taratukhin E. O. (Moscow)

Tolpygina S. N. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shljahto E. V. (St-Petersburg)

International advisory board

Elman Z. Alekperov (Baku, Azerbaijan), Irina E. Chazova (Moscow, Russia), Vladimir L. Gabinsky (Atlanta, USA), Natalya P. Mitkovskaya (Minsk, Republic of Belarus), Telman Z. Seysembekov (Astana, Kazakhstan), Mohamed Abdel Shafy Tabl. (Benha, Egypt), Gerald H. Tomkin (Dublin, Ireland), Richard Williams (Oxford, United Kingdom), Zaza Yakobishvili (Tel Aviv, Israel)

Senior editor

Kisseleva N. V. (Moscow)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow)

Editorial office address

Petroverigskiy per. 10, str. 3,
Moscow 101990, Russia
Tel./Fax: +7 (495) 623 93 84;
+7 (495) 553 69 53
e-mail: ogonov@gnicpm.ru

Publisher:

Silicea-Poligraf
115478, Moscow, a/ja509;
tel. +7 (985) 768 43 18;
fax +7 (499) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
www.roscardio.ru

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Лопина Е. А., Душина А. Г., Либис Р. А.

Влияние метаболически тучного фенотипа ожирения на состояние сосудистой стенки сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения

5

Ишемическая болезнь сердца

Молохоев Е. Б., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Драпкина О. М.

Рентгеноморфологические изменения коронарного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца и рецидивом стенокардии в первый год после ангиопластики и стентирования многососудистых поражений

10

Шербак М. М., Школьник Е. Л., Васюк Ю. А., Ющук Е. Н., Труш Е. Ю., Бурнейкайте Г., Челуткене Е., Якутис Г., Зозене Г., Петраускаене Б. Возможности различных протоколов экстракорпоральной ударно-волновой терапии в лечении стабильной стенокардии

17

Рагозина А. С., Петренко И. В., Урванцева И. А., Титанов В. Г., Николаев К. Ю.

Возможности применения нагрузочной дозы atorvastatina для профилактики периперационного повреждения миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

23

Инфаркт миокарда

Бубнова М. Г., Аронов Д. М.

Клинические эффекты годичной программы кардиореабилитации с применением физических тренировок после острого инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста с разным реабилитационным потенциалом

27

Аритмии сердца

Постол А. С., Неминуший Н. М., Иванченко А. В., Ляшенко В. В., Мишанин С. А., Выговский А. Б., Шнейдер Ю. А.

Анализ аритмических эпизодов у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами и высоким риском внезапной сердечной смерти

38

Приверженность лечению

Петров В. С.

Динамика показателей качества жизни и эхокардиографии в зависимости от приверженности лечению у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца при 5-летнем наблюдении

47

Клинический случай

Васильев Д. К., Руденко Б. А., Фомин В. Н., Шаноян А. С., Шукуров Ф. Б., Власов В. Ю., Фещенко Д. А., Чигидинова Д. С.

Клинический случай ретроградной эндоваскулярной реканализации хронической окклюзии коронарного русла

55

Исследования и регистры

Воронина В. П., Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукьянов М. М., Окишина Е. Ю., Благодатских С. В., Иванова Л. П., Бойцов С. А., Драпкина О. М., Марцевич С. Ю. от имени рабочей группы РЕГИОН-М

60

Особенности течения мозгового инсульта у больных сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М

Contents

Original articles

Arterial hypertension

Lopina E. A., Dushina A. G., Libis R. A.

The effect of the metabolically unhealthy obese phenotype on the vascular wall of the carotid arteries in patients with arterial hypertension who had acute cerebrovascular accident

Ischemic heart disease

Molokhovev E. B., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Drapkina O. M.

Radiomorphological changes of the coronary artery in patients with coronary artery disease with recurrent angina in the first year after angioplasty and stenting of multi-vessel lesions

Shcherbak M. M., Shkolnik E. L., Vasyuk Yu. A., Yushchuk E. N., Trush E. Yu., Burneykaite G., Chelutkene E., Yakutis G., Zuoziene G., Petrauskiene B. Various protocols of extracorporeal shock wave therapy in the treatment of stable angina

Ragozina A. S., Petrenko I. V., Urvantseva I. A., Titanov V. G., Nikolaev K. Yu.

Possibilities of atorvastatin loading dose using for the prevention of perioperative myocardial damage in patients with stable coronary artery disease

Myocardial infarction

Bubnova M. G., Aronov D. M.

Clinical effects of a one-year cardiac rehabilitation program using physical training after myocardial infarction in patients of working age with different rehabilitation potentials

Arrhythmias

Postol A. S., Neminushchi N. M., Ivanchenko A. V., Lyashenko V. V., Mishanin S. A., Vygovsky A. B., Schneider Yu. A.

Analysis of arrhythmic episodes in patients with implanted cardioverter defibrillators and a high risk of sudden cardiac death

Adherence to treatment

Petrov V. S.

Dynamics of quality of life parameters and echocardiography depending on adherence to treatment in patients with chronic rheumatic heart disease at 5-year follow-up

Clinical study

Vasiliev D. K., Rudenko B. A., Fomin V. N., Shanoyan A. S., Shukurov F. B., Vlasov V. Yu., Feshchenko D. A., Chigidinova D. S.

Clinical case of retrograde endovascular recanalization of chronic coronary occlusion

Studies and registers

Voronina V. P., Zagrebelskiy A. V., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Lukyanov M. M., Okshina E. Yu., Blagodatskiy S. V., Ivanova L. P., Boytsov S. A., Drapkina O. M., Martsevich S. Yu. on behalf of the working group REGION-M

Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register

Гареев И. Ф., Новикова Л. Б., Бейлерли О. А.
Применение микроРибонуклеиновых кислот
в терапии ишемического инсульта

Эпидемиология и профилактика

Севостьянова Е. В., Николаев Ю. А.,
Митрофанов И. М., Поляков В. Я.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
у больных неалкогольной жировой болезнью
печени при полиморбидности

Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А.,
Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Муромцева Г. А.,
Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Драпкина О. М.
от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

Образовательный статус и характер питания
взрослого населения РФ. Результаты
эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ

Бородин И. Э., Попов А. А., Шардина Л. А.,
Салаватова Г. Г., Спиринов А. В.

Предикторы кардиоваскулярных осложнений
у пациентов с артериитом Такаясу: результаты
ретроспективного исследования и материалов аутопсий

Разное

Таратухин Е. О., Нестеров С. С.

Сердечно-сосудистая смерть с правовой
и этико-медицинской точек зрения: проблема
терминологии

Кабалык М. А., Невзорова В. А., Коваленко Т. С.,
Суханова Г. И.

Эндотелий-зависимые молекулярные
механизмы ремоделирования суставного хряща
и субхондральной кости в условиях сердечно-
сосудистой коморбидности

Мнение по проблеме

Мягкова М. А., Скрипникова И. А., Косматова О. В.,
Шальнова С. А., Выгодина В. А.

Ассоциации абсолютного риска остеопорозных
переломов (FRAX®) и суммарного сердечно-
сосудистого риска (SCORE) среди городского
населения Российской Федерации

Гуманова Н. Г.

Аналитический комплекс биохимических маркеров
для доклинической диагностики и профилактики
сердечно-сосудистых заболеваний

Остроумова О. Д., Волкова Е. А., Кочетков А. И.,
Переверзев А. П., Ткачева О. Н.

Профилактика желудочно-кишечных
кровотечений у пациентов, получающих
пероральные антикоагулянты: фокус
на ингибиторы протонной помпы

Обзор

Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Зенин С. А., Куропий Т. С.
Влияние хронической обструктивной болезни
легких и артериальной гипертензии на развитие
и прогрессирование фибрилляции предсердий

66

Gareev I. F., Novikova L. B., Beylerli O. A.
Application of microRNA in the therapy of ischemic
stroke

Epidemiology and prevention

74

Sevostyanova E. V., Nikolaev Yu. A.,
Mitrofanov I. M., Polyakov V. Ya.

Risk factors for cardiovascular disease in patients
with non-alcoholic fatty liver disease
with polymorbidity

80

Karamnova N. S., Maksimov S. A., Shalnova S. A.,
Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Muromtseva G. A.,
Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Drapkina O. M.
on behalf of the participants in the study of ESSE-RF

Educational and nutritional status of the adult
population of the Russian Federation. The results
of an epidemiological study ESSE-RF

90

Borodina I. E., Popov A. A., Shardina L. A.,
Salavatova G. G., Spirin A. V.

Predictors of cardiovascular complications in patients
with Takayasu's arteritis: results of a retrospective study
and analysis of autopsy materials

Miscellaneous

98

Taratukhin E. O., Nesterov S. S.

Cardiovascular death from legal and medical ethics
viewpoint: a terminology problem

102

Kabalyk M. A., Nevzorova V. A., Kovalenko T. S.,
Sukhanova G. I.

Endothelium-dependent molecular mechanisms
of articular cartilage and subchondral bone remodeling
in conditions of cardiovascular comorbidity

Opinion on a problem

108

Myagkova M. A., Skripnikova I. A., Kosmatova O. V.,
Shalnova S. A., Vygodina V. A.

Associations of absolute risk of osteoporotic fractures
(FRAX®) and total cardiovascular risk (SCORE)
in urban population of the Russian Federation

117

Gumanova N. G.

Analytical complex of biochemical markers
for preclinical diagnosis and prevention
of cardiovascular diseases

128

Ostroumova O. D., Volkova E. A., Kochetkov A. I.,
Pereverzev A. P., Tkacheva O. N.

Prevention of gastrointestinal bleeding in patients
receiving oral anticoagulants: focus on proton pump
inhibitors

Review

138

Khidirova L. D., Yakhontov D. A., Zenin S. A., Kuropii T. S.

The impact of chronic obstructive pulmonary disease
and hypertension on the development and progression
of atrial fibrillation

Влияние метаболически тучного фенотипа ожирения на состояние сосудистой стенки сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения

Лопина Е. А., Душина А. Г., Либис Р. А.

ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России. Оренбург, Россия

Цель. Изучить особенности влияния метаболически тучного фенотипа ожирения на состояние сосудистой стенки сонных артерий (СА) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), перенесших острое нарушение мозгового кровообращения.

Материал и методы. В исследование включены 88 пациентов с АГ, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Период наблюдения за пациентами составил 12 мес. Всем пациентам проводилась антропометрия с расчетом индекса массы тела и индекса ожирения тела, определялись индекс висцерального ожирения (VAI) и показатели липидного спектра, выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование СА.

Результаты. Индекс атерогенности имеет прямую связь средней силы с толщиной комплекса интима-медиа ($R=0,5$, $p=0,044$), индексом резистивности общей СА (ОСА) ($R=0,6$, $p=0,045$) и диаметром наружной СА (НСА) ($R=0,55$, $p=0,042$). VAI имеет сильную обратную связь с индексом резистивности ОСА ($R=-0,73$, $p=0,002$), диаметром НСА и внутренней СА (ВСА) слева ($R=-0,6$, $p=0,018$). Окружность талии имеет прямую связь с диаметром НСА и ВСА ($R=0,38$, $p=0,02$)

и отрицательную связь со скоростью кровотока по ВСА ($R=-0,38$, $p=0,02$). При проведении регрессионного анализа обнаружено влияние VAI на индекс резистивности ОСА ($\beta=-0,72$; $p=0,008$), диаметр ВСА слева ($\beta=-0,71$; $p=0,004$) и вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений ($\beta=-0,64$; $p=0,0005$).

Заключение. Показатели VAI, ИА и окружности талии могут выступать самостоятельными предикторами развития осложнений АГ. **Ключевые слова:** метаболически тучный фенотип ожирения, артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):5–9
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-5-9>

Поступила 03/10-2018

Рецензия получена 24/10-2018

Принята к публикации 29/12-2018



The effect of the metabolically unhealthy obese phenotype on the vascular wall of the carotid arteries in patients with arterial hypertension who had acute cerebrovascular accident

Lopina E. A., Dushina A. G., Libis R. A.

Orenburg State Medical University. Orenburg, Russia

Aim. To study the effect of the metabolically unhealthy obese phenotype on the vascular wall of the carotid arteries (CA) in patients with arterial hypertension (AH) who had acute cerebrovascular accident

Material and methods. The study included 88 patients with AH who had acute cerebrovascular accident. The follow-up period was 12 months. All patients underwent anthropometry with the calculation of body mass index and body adiposity index. Visceral adiposity index (VAI), lipid spectrum parameters analysis and ultrasound duplex scanning of CA was performed.

Results. The atherogenic index has a direct correlation with the intima-media complex thickness ($R=0,5$, $p=0,044$), the resistance index of common CA (CCA) ($R=0,6$, $p=0,045$) and the diameter of the external CA (ECA) ($R=0,55$, $p=0,042$). VAI has strong inverse association with the OCA resistance index ($R=-0,73$, $p=0,002$), the diameter of the ECA and the left internal CA (ICA) ($R=-0,6$, $p=0,018$). The waist circumference has a direct association with the diameter of the ECA and ICA ($R=0,38$, $p=0,02$) and a negative association with the blood flow velocity of the ICA ($R=-0,38$, $p=0,02$). Regression analysis revealed the influence of VAI on

the OCA resistance index ($\beta=-0,72$; $p=0,008$), the diameter of the left ICA ($\beta=-0,71$; $p=0,004$) and probability of cardiovascular complications ($\beta=-0,64$; $p=0,0005$).

Conclusion. VAI and waist circumference can be independent predictors of AH complications.

Key words: metabolically unhealthy obese phenotype, arterial hypertension, acute cerebrovascular accident.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):5–9
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-5-9>

Lopina E. A. ORCID: 0000-0001-7474-7922, Dushina A. G. ORCID: 0000-0001-5776-0295, Libis R. A. ORCID: 0000-0003-0130-990X.

Received: 03/10-2018 **Revision Received:** 24/10-2018 **Accepted:** 29/12-2018

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (912) 841-46-09

e-mail: al.dushina@yandex.ru

[Лопина Е. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. Р. Г. Межебовского, ORCID: 0000-0001-7474-7922, Душина А. Г.* — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-5776-0295, Либис Р. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0003-0130-990X].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИА — индекс атерогенности, ИМТ — индекс массы тела, МЗФО — метаболически здоровый фенотип ожирения, МТФО — метаболически тучный фенотип ожирения, НСА — наружная сонная артерия, ОБ — окружность бедер, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОСА — общая сонная артерия, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, СА — сонные артерии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ТЭМ — толщина «экстра-медиа», УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, BAI — индекс ожирения талии, VAI — индекс висцерального ожирения.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) на протяжении долгого времени сохраняет свое первенство в ряду хронических сердечно-сосудистых патологий. Актуальность разностороннего подхода к выявлению факторов риска, диагностических критериев и методов лечения этой патологии диктуется высоким уровнем инвалидизации и летальности.

Помимо этого, современный образ жизни навязывает свои условия социального и пищевого поведения. В условиях скоростного темпа жизни быстрое питание становится источником необходимой энергии. Ожирение становится неотъемлемой частью успешного человека.

Распространенность избыточной массы тела и ожирения в РФ составляют 59,2% и 24,1%, соответственно, и по этому показателю страна занимает 8 место в мире [1].

С 1997г все медицинское сообщество пользуется классификацией ожирения, рассчитанной по индексу массы тела человека (ИМТ). Однако эта классификация не удовлетворяет современным требованиям, т.к. не учитывает гендерную принадлежность пациентов, особенности распределения жировой ткани в организме, индивидуальный кардиометаболический риск.

В 2013г American Association of Clinical Endocrinologists и American college of Endocrinology предложили новую классификацию ожирения, согласно которой выделяют следующие метаболические фенотипы ожирения: метаболически здоровый фенотип ожирения (МЗФО), характеризующийся нормальным кардиометаболическим профилем, и метаболически тучный фенотип ожирения (МТФО), куда относятся пациенты с наличием признаков дислипидемии, АГ, нарушением углеводного обмена [2].

В основе МТФО лежит преобладание висцерального жира над подкожным [3].

Висцеральная жировая ткань является активным гормонопродуцирующим эндокринным органом, которая оказывает влияние на метаболические процессы во всем организме за счет продукции биологически активных веществ, таких как: фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6, грелин, адипсин, ангиотензиноген и др., которые потенцируют развитие осложнений АГ через формирование гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии.

Периваскулярная жировая ткань является одним из эктопических висцеральных жировых депо, играющим важную роль в процессах кардиоваскулярного ремоделирования и развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Параметры ремоделирования сосудистой стенки — толщина комплекса интима-

медиа (ТКИМ), индекс резистивности сосудистой стенки позволяют косвенно оценить выраженность атеросклероза и периваскулярной жировой ткани соответствующей локализации.

В крупных рандомизированных исследованиях для определения степени абдоминального и висцерального ожирения используют результаты компьютерной или магнитно-резонансной томографии [4], но в связи с высокой стоимостью этих методов обследования ученые ведут поиск косвенных методов оценки вида ожирения.

К косвенным маркерам дисфункции жировой ткани относят индекс ожирения тела (BAI), индекс висцерального ожирения (VAI), индекс инсулинорезистентности триглицериды/холестерин липопротеидов высокой плотности (ТГ/ХС ЛВП).

Цель работы — изучить особенности влияния МТФО на состояние сосудистой стенки сонных артерий (СА) у пациентов с АГ, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 88 пациентов с АГ, перенесших ОНМК в течение последних 6 мес. Период наблюдения за пациентами составил 12 мес.

В зависимости от пола пациенты были разделены на две группы: в 1 группу вошли 44 мужчины, средний возраст которых составил $59,0 \pm 9,2$ лет, во 2 группу были включены 44 женщины в возрасте $58,6 \pm 9,8$ лет.

Большинство пациентов, включенных в исследование, перенесли ОНМК по ишемическому типу. Ишемический инсульт был диагностирован у 40 (90,9%) мужчин и 42 (95,5%) женщин, геморрагический — лишь у 4 (9,1%) и 2 (4,5%), соответственно. Диагноз ОНМК верифицировали на основании результатов компьютерной/магнитно-резонансной томографии и/или заключения невролога.

Диагноз АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по АГ и Всероссийского научного общества кардиологов четвертого пересмотра от 2010г [5].

Клиническое измерение артериального давления (АД) проводилось автоматическим осциллометрическим аппаратом Watch BP O3, Microlife. АД измеряли в положении сидя после нескольких мин отдыха и воздержания от курения, физических нагрузок и кофеин-содержащих напитков и продуктов. При измерении АД использовалась стандартная манжета длиной 35 см, шириной 12 см. На визите скрининга измеряли АД на обеих руках для выявления руки с наибольшим значением систолического АД, которая использовалась при дальнейшем обследовании. Выполнялось трехкратное измерение АД с интервалом в 1 мин, после чего рассчитывался средний показатель. Дополнительно АД измеряли после 1 мин нахождения в положении стоя.

Всем пациентам определялись показатели липидного спектра и индекс атерогенности (ИА). За границу нор-

мального показателя принималось значение ИА не больше 3. Для выявления инсулинорезистентности использовали отношение ТГ/ХС ЛВП (ммоль/л), за норму принимали уровень до 1,32. Благодаря своей доступности и простоте в использовании отношение ТГ/ХС ЛВП может применяться для скрининга инсулинорезистентности, т.к. позволяет заподозрить метаболические нарушения уже на ранних сроках [6].

Пациентам также проводилась антропометрия с расчетом ИМТ и BAI (Body Adiposity Index), который в норме равен 8-20 для мужчин и 21-32 для женщин. VAI (Visceral Adiposity Index) рассчитывался по формуле: окружность талии (ОТ)/39,68+(1,88×ИМТ)×(ТГ/1,03)×(1,31/ЛВП) — для мужчин и ОТ/36,58+(1,89×ИМТ)×(ТГ/0,81)×(1,52/ЛВП) — для женщин; у здоровых лиц за норму принимается уровень =1.

Всем пациентам в конце периода наблюдения выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) СА на аппарате SonoScape S40 датчиком 10 МГц.

Критериями исключения были наличие в анамнезе вторичного характера АГ, тяжелой хронической почечной недостаточности, определяемой по уровню креатинина сыворотки >250 ммоль/л; заболеваний печени, определяемых по повышению уровня печеночных ферментов — трансаминаз ≥2 раза верхней границы нормы; инсулинозависимого сахарного диабета, злокачественных новообразований, психических заболеваний, исключались пациенты со злоупотреблением алкоголя и наркотиков, пациенты с невозможностью или нежеланием дать добровольное информированное согласие.

Проведение этого исследования было одобрено локально-этическим комитетом. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Полученные результаты обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Проверяли нормальность распределения количественных признаков с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение и стандартное отклонение; для признаков с распределением отличным от нормального определяли медиану с указанием межквартильного размаха — 25-й и 75-й процентиля. При анализе результатов из совокупностей, имеющих распределение отличное от нормального, для сравнения двух независимых групп использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента. С целью статистического изучения взаимосвязи между признаками выполнялся корреляционный анализ, а для определения влияния признаков друг на друга применялся регрессионный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты на момент включения в наблюдение >3 лет страдали АГ и перенесли ОНМК, давность которого не превышала 6 мес. В течение всего периода наблюдения пациенты получали антигипертензивную терапию согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов [7].

Также всем пациентам проводилась дезагрегантная (ацетилсалициловая кислота 75-150 мг/сут.) и гиполипидемическая (аторвастатин 10-80 мг/сут. или розувастатин 10-40 мг/сут.) терапия.

В конце периода наблюдения уровень АД в группе мужчин составил $140,9 \pm 20,3/85,1 \pm 15,1$ мм рт.ст., у женщин уровень АД в это период был равен $133,9 \pm 17,5/81,3 \pm 10,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Анализ антропометрических показателей пациентов приведен в таблице 1.

Обращает на себя внимание факт, что только 31,8% мужчин и 43,2% женщин имели ожирение согласно ИМТ. Из них I степень ожирения (ИМТ 30-34,9 кг/м²) была выявлена у 9 (20,5%) мужчин и 10 (22,7%) женщин, II степень (ИМТ 35-39,9 кг/м²) — у 4 (9,1%) и 8 (18,0%) пациентов в 1 и 2 группах, соответственно, III степень (ИМТ >40 кг/м²) — только у 1 (2,3%) пациента в обеих группах.

При дисперсионном анализе между двумя группами выявлены статистически значимые различия по росту, окружности бедер (ОБ) и индексу BAI. Средний уровень ИМТ в обеих группах остается в допустимом диапазоне. Показатели ОТ превышают верхнюю границу нормы в обеих группах, согласно рекомендациям Всероссийской научной организации кардиологов (ВНОК) 2009г, IDF 2005г. BAI также значительно превышает верхнюю границу нормы, как в группе мужчин, так и в группе женщин. Статистически значимых различий между группами по VAI не выявлено, однако в группе женщин он превышает пороговое значение.

В ходе наблюдения за пациентами проводился контроль липидного спектра крови и уровня глюкозы натощак, результаты через 12 мес. приведены в таблице 2.

Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), ТГ и общего холестерина (ОХС) были повышены в обеих группах, в то время как показатель ТГ/ХС ЛВП остался в пределах нормы. ИА был повышен только в группе мужчин и статистически значимо отличался от ИА в группе женщин при дисперсионном анализе ($p = 0,036$).

Через 12 мес. после включения в исследование пациентам выполняли УЗДС СА с целью контроля за изменением состояния сосудистой стенки (таблица 3).

У 78,5% мужчин и 52,3% женщин, по результатам УЗДС СА, в конце периода наблюдения диагностированы признаки каротидного атеросклероза.

У мужчин ТКИМ (таблица 3) превышает верхний порог нормы и статистически значимо отличается от этого показателя в группе женщин. В рекомендациях Европейского Общества Кардиологов от 2007г превышение ТКИМ >0,9 мм являлось показателем существенного отклонения. Все остальные показатели УЗДС СА на момент исследования были в пределах нормы.

Таблица 1

Антропометрические показатели в группах в зависимости от гендерной принадлежности

Показатель	1 группа (мужчины)	2 группа (женщины)	p
Рост (см), M±SD	173,0±6,9	161,3±5,6	0,001
Вес (кг), M±SD	84,8±6,8	78,6±12,5	0,09
ИМТ (кг), M±SD	28,3±4,9	29,9±4,5	0,5
ОТ (см), M±SD	106,4±2,1	105,7±12,1	0,9
ОБ (см), M±SD	107,8±9,2	114,1±9,7	0,004
BAI, M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	28,0 [26,0; 31,0]	38,0 [35,0; 41,0]	0,0001
VAI, M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	0,87 [0,79; 1,23]	1,21 [0,94; 1,5]	0,2

Таблица 2

Показатели липидного спектра в группах в зависимости от гендерной принадлежности

Показатель	1 группа (мужчины)	2 группа (женщины)	p
ХС ЛНП (ммоль/л), M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	3,2 [3,0; 3,9]	3,0 [2,3; 3,5]	0,14
ХС ЛВП (ммоль/л), M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1,2 [1,1; 1,4]	1,4 [1,1; 1,8]	0,54
ТГ (ммоль/л), M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1,9 [1,3; 2,2]	1,4 [1,1; 1,7]	0,42
ОХС (ммоль/л), M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	5,4 [4,9; 6,3]	5,0 [4,4; 5,7]	0,25
ТГ/ХС ЛВП (ммоль/л), M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1,2 [1,2; 1,6]	1,1 [0,7; 1,4]	0,25
ИА, M±SD	4,0 [3,1; 4,2]	2,8 [1,9; 3,5]	0,036
Глюкоза крови натощак (ммоль/л), M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	5,1 [4,7; 5,3]	4,8 [4,7; 6,6]	0,6

Таблица 3

Структурно-функциональная характеристика СА в исследуемой популяции в зависимости от гендерной принадлежности

Показатели	Мужчины		Женщины		p
	Правая	Левая	Правая	Левая	
ОСА					
ТКИМ (мм), M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1,1 [1,0; 1,2]		0,95 [0,8; 1,1]		0,017
Индекс резистивности, M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	0,81 [0,76; 0,85]	0,80 [0,78; 0,85]	0,78 [0,72; 0,83]	0,75 [0,74; 0,80]	0,06/0,001
Диаметр сосуда (мм), M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	6,7 [6,2; 6,9]	6,3 [6,2; 6,8]	6,0 [5,2; 6,5]	5,6 [4,8; 6,3]	0,017/0,011
Макс. сист. скорость (см/с), M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	77,0 [67,0; 93,0]	74,0 [66,0; 83,0]	68,0 [59,0; 75,0]	73,0 [60,0; 83,0]	0,1/0,6
НСА					
Индекс резистивности, M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	0,86 [0,82; 0,89]	0,83 [0,80; 0,89]	0,82 [0,81; 0,85]	0,83 [0,81; 0,86]	0,13/0,64
Диаметр сосуда (мм), M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	4,0 [3,6; 4,6]	4,2 [3,5; 4,5]	3,6 [3,2; 3,9]	3,6 [3,1; 3,9]	0,05/0,01
Макс. сист. скорость (см/с), M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	77,0 [67,0; 87,0]	72,0 [51,0; 83,0]	73,0 [70,0; 78,0]	65,0 [61,0; 73,0]	0,3/0,4
ВСА					
Индекс резистивности, M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	0,69 [0,64; 0,75]	0,68 [0,64; 0,73]	0,66 [0,62; 0,71]	0,59 [0,55; 0,64]	0,37/0,008
Диаметр сосуда (мм), M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	5,2 [4,3; 5,8]	5,1 [4,6; 5,9]	4,7 [4,0; 5,4]	4,6 [4,1; 5,0]	0,21/0,04
Макс. сист. скорость (см/с), M _e [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	48,0 [43,0; 60,0]	51,0 [45,0; 60,0]	58,0 [52,0; 64,0]	58,0 [52,0; 63,0]	0,087/0,087

При многофакторном дисперсионном анализе группы достоверно различались между собой не только по ТКИМ, но и по индексу резистивности левой общей СА (ОСА), левой внутренней СА (ВСА), по диаметру правой и левой ОСА и диаметру левой наружной СА (НСА) и ВСА — эти показатели были выше в группе мужчин.

В течение всего периода наблюдения за пациентами анализировали развитие сердечно-сосудистых событий. В группе мужчин: 3 — были госпитализированы в стационар по поводу развития ССЗ (прогрессирующая стенокардия, нарушения ритма сердца, гипертонические кризы), 3 — повторно перенесли ОНМК, 2 — страдали депрессивным расстройством и 1 пациент скончался от тромбоэмболии легочной артерии. В группе женщин: 8 пациентов были пролечены в стационаре по поводу ССЗ, 1 — перенесла повторный инсульт, 1 — страдала депрессией; случаев смерти в этой группе зафиксировано не было.

Для оценки взаимосвязи между показателями был выполнен корреляционный анализ. Для анализа использовались данные, полученные через 12 мес. после начала наблюдения. Установлено, что ИА имеет прямую связь средней силы с ТКИМ ($R=0,5$, $p=0,044$), индексом резистивности ОСА ($R=0,6$, $p=0,045$) и диаметром НСА ($R=0,55$, $p=0,042$). VAI имеет сильную обратную связь с индексом резистивности ОСА ($R=-0,73$, $p=0,002$), диаметром НСА и ВСА слева ($R=-0,6$, $p=0,018$). ОТ имеет прямую связь с диаметром НСА и ВСА ($R=0,38$, $p=0,02$) и отрицательную связь со скоростью кровотока по ВСА ($R=-0,38$, $p=0,02$). Наличие атеросклеротических бляшек в стенке сонных артерий имеет связь средней силы с ИА ($R=0,6$, $p=0,02$), уровнем ХС ЛНП ($R=0,59$, $p=0,009$) и уровнем ОХС в сыворотке крови ($R=0,51$, $p=0,009$).

При корреляционном анализе не было получено данных о связи между ИМТ, VAI и показателями ремоделирования сосудистой стенки.

При регрессионном анализе обнаружено влияние VAI на индекс резистивности ОСА ($\beta=-0,72$; $p=0,008$), диаметр ВСА слева ($\beta=-0,71$; $p=0,004$) и вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений ($\beta=-0,64$; $p=0,0005$).

Обсуждение

Сочетание АГ с дополнительным фактором риска, таким как ожирение, будет прогрессивно ухудшать течение и прогноз основного заболевания. В такой ситуации необходимо точно дифференцировать тип жировой ткани, который спровоцировал ожирение: инертная подкожно-жировая клетчатка или биологически активная висцеральная жировая ткань.

В настоящее время стало понятно, что общепринятая оценка ожирения по ИМТ не отражает ни степень висцерального ожирения, ни возможный риск развития сердечно-сосудистых катастроф.

В 2016г при оценке риска развития АГ в группах пациентов с нормальным ИМТ и общим ожирением не выявили взаимосвязи между степенью ожирения с риском развитием АГ и другими факторами ССЗ [8].

В исследовании по оценке взаимосвязи ИМТ со всеми причинами смерти среди пожилой когорты пациентов с наличием и отсутствием метаболических нарушений по критериям АТР III (Adult Treatment Panel III) также не было выявлено взаимосвязи ИМТ с риском смерти от всех причин [9].

В представленном исследовании не было также получено достоверной взаимосвязи между ИМТ и VAI с одной стороны, и изменениями сосудистой стенки СА и риском развития сердечно-сосудистого континуума с другой.

В связи с этим возникла необходимость поиска и внедрения в практику новых показателей, которые будут отражать вероятный риск развития сердечно-сосудистых событий.

Литература/References

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2014;384(9945):766-81. doi:10.1016/S01406736(14)60460-8.
2. Wildman RP, Mauntnier P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). Archives of internal medicine. 2008;168(15):1617-24. doi:10.1097/01.ogx.0000338100.83483.58.1.
3. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89:2569-75. doi:10.1210/jc.2004-0165.
4. Liu J, Fox CS, Hickson D, et al. Fatty liver, abdominal visceral fat and cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2011;31(11):2715-22. doi:10.1161/atvbaha.111.234062.
5. Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, et al. Diagnostics and treatment of arterial hypertension (Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation). Sistemnyye gipertenzii. 2010;3:5-26. (In Russ.) Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;3:5-26.
6. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report. Circulation. 2002;106(25):3143-421. doi:10.1161/circ.106.25.3143.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159-219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151.
8. Ryoo JH, Park SK, Oh CM, et al. Evaluating the risk of hypertension according to the metabolic health status stratified by degree of obesity. J Am Soc Hyperten. 2017;11(1):20-7. doi:10.1016/j.jash.2016.10.006.
9. Cheng FW, Gao X, Mitchell DC. Metabolic Health Status and the Obesity Paradox in Older Adults. Journal of nutrition in gerontology and geriatrics. 2016;35(3):161-76. doi:10.1080/21551197.2016.1199004.
10. Baragetti A, Pisano G, Bertelli C, et al. Subclinical atherosclerosis is associated with Epicardial Fat Thickness and hepatic steatosis in the general population. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. 2016;26(2):141-53. doi:10.1016/j.numecd.2015.10.013.

В проспективном когортном исследовании “Tehran lipid and glucose study” была выявлена связь между высокими значениями VAI и риском развития ССЗ [2].

При изучении влияния разных висцеральных жировых депо на формирование субклинического атеросклероза показали корреляцию толщина “экстра-медиа” (ТЭМ) СА, как маркера периваскулярной висцеральной жировой ткани, с показателями висцерального ожирения (косвенным — ОТ и прямым — толщина эпикардального жира), возрастом и параметрами сосудистого ремоделирования (скорость пульсовой волны в аорте, ТКМ СА). Более высокими значениями ТЭМ СА характеризуются пациенты с гипертрофией КИМ, каротидным атеросклерозом, повышенной артериальной жесткостью, а также с эпикардальным висцеральным ожирением. Эти факты могут служить основанием для дальнейшего изучения показателя ТЭМ СА в качестве инструмента риск-стратификации у пациентов с ожирением [10].

В настоящем исследовании была выявлена взаимосвязь между VAI и показателями ремоделирования сосудистой стенки, и также определено влияние этого VAI на риск развития кардиоваскулярных событий. Однако, помимо VAI, определена взаимосвязь между ИА, ОТ и показателями, отражающими ремоделирование сосудистой стенки.

Заключение

Показатели VAI, ИА и ОТ, наряду с определением ИМТ, могут выступать самостоятельными предикторами развития осложнений АГ.

Полученная взаимосвязь между VAI и риском развития сердечно-сосудистых событий свидетельствует о прогностической значимости VAI.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Рентгеноморфологические изменения коронарного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца и рецидивом стенокардии в первый год после ангиопластики и стентирования многососудистых поражений

Молохоев Е. Б., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить рентгеноморфологические изменения в коронарных артериях (КА) и их вклад в рецидив стенокардии у пациентов в первый год после ангиопластики и стентирования многососудистых поражений КА; выявить факторы, способствующие прогрессии атеросклероза в малоизмененных сегментах КА после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. В исследование включены 102 пациента. Выполнен многофакторный анализ с оценкой клинических факторов риска, рентгеноморфологии коронарного русла до и после ЧКВ, анализ техники операции для выявления факторов, способствующих прогрессии атеросклероза в малоизмененных сегментах КА.

Результаты. Рестеноз КА наблюдался в 43 случаях при имплантации стента без лекарственного покрытия. Сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, хроническая сердечная недостаточность, ожирение, курение не влияли на развитие рестеноза. Артериальная гипертензия повышала риск прогрессирования атеросклероза в исходно гемодинамически незначимых сужениях правой КА и огибающей КА (ОА); периферический атеросклероз сочетался с прогрессированием атеросклероза в передней межжелудочковой КА (ПМЖА). Наличие сахарного диабета, ожирения, курения достоверно не повлияли на прогрессию атеросклероза в проксимальных сегментах. Выполнение приемов “глубокой интубации” направляющих катетеров в левую коронарную артерию приводило к прогрессированию роста стеноза в проксимальных сегментах ПМЖА. Использование более одного проводника и ангиуляция отхождения ОА >90° достоверно приводит к прогрессированию атеросклероза

в проксимальных сегментах ОА. Выполнение предилатации проксимальных сегментов без последующего покрытия стентом приводило к развитию стеноза в правой КА, ПМЖА и ОА. Протяженные кальцинированные поражения КА связаны с прогрессированием атеросклероза в проксимальных сегментах. Использование удлинителя проводникового катетера достоверно снижало риск “ятрогенной” прогрессии атеросклероза в проксимальных сегментах.

Заключение. Наряду с рестенозом стента, провоцирующими факторами “ятрогенного” процесса в проксимальных сегментах могут быть сочетание агрессивных манипуляций во время ЧКВ, сложность морфологии поражения КА. Проведенный анализ использования новых эндоваскулярных менее травматичных технологий (использование удлинителя проводникового катетера) снижает риск “ятрогенного” повреждения интимы и прогрессии атеросклероза.

Ключевые слова: ятрогенное поражение интимы коронарной артерии, ангиопластика и стентирование коронарных артерий, рецидив стенокардии, прогрессия атеросклероза.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):10–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-10-16>

Поступила 13/06-2019

Получена рецензия 24/06-2019

Принята к публикации 12/07-2019



Radiomorphological changes of the coronary artery in patients with coronary artery disease with recurrent angina in the first year after angioplasty and stenting of multi-vessel lesions

Molokhoyev E. B., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the radiomorphological changes in coronary arteries (CA) and their contribution to the recurrence of angina pectoris in patients in the first year after angioplasty and stenting of multi-vessel lesions of CA; to identify factors contributing to the progression of atherosclerosis in poorly modified segments of CA after percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. The study included 102 patients. Multivariate analysis with assessment of clinical risk factors, radiomorphology of the CA before and after PCI, analysis of the technique of the operation to identify factors contributing to the progression of atherosclerosis in the slightly altered segments of CA.

Results. Restenosis of the coronary arteries was observed in 43 cases when the stent was implanted BMS (bare-metal stent). Diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, chronic heart failure, obesity, smoking did not affect the development of restenosis. Hypertension increased the risk of progression of atherosclerosis in the source hemodynamically insignificant stenosis of the right coronary artery (RCA) and left circumflex artery (LCX), peripheral atherosclerosis was associated with progression of atherosclerosis of the left anterior descending artery (LAD). The diabetes mellitus, obesity, smoking did not significantly affect the progression of

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.molokhoyev@mail.ru

Тел.: +7 (916) 582-08-77

[Молохоев Е. Б. — аспирант отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3753-4834, Руденко Б. А. — д. м. н., в. н. с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-5475-0048, Шаноян А. С. — к. м. н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-1927-7942, Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

atherosclerosis in the proximal segments. Performing techniques of “deep intubation” of guide catheters to the left coronary artery (LCA) led to the progression of stenosis growth in the proximal segments of permanent residence. The use of more than one wire and angulation of LCX divergence of more than 90 degrees significantly leads to the progression of atherosclerosis in the proximal segments of LCX. Performing pre-dilatation of proximal segments without subsequent stent coating led to the development of stenosis in LAD, RCA and LCX. Extended calcified lesions are associated with the progression of atherosclerosis in the proximal segments. The use of an extension cord catheter did not affect the progression of atherosclerosis in the proximal segments.

Conclusion. Along with stent restenosis, provoking factors of the “iatrogenic” process in the proximal segments may be a combination of aggressive manipulations during PCI, the complexity of the radiomorphology of coronary arteries. The analysis of the use of new endovascular less traumatic technologies (the use of an extension cord

catheter) reduces the risk of “iatrogenic” damage to the intima and the progression of atherosclerosis.

Key words: iatrogenic lesions of the intima of the coronary artery, angioplasty and stenting, recurrence of angina, progression of atherosclerosis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):10–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-10-16>

Molokhoev E. B. ORCID: 0000-0003-3753-4834, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0002-5475-0048, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-1927-7942, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Received: 13/06-2019 **Revision Received:** 24/06-2019 **Accepted:** 12/07-2019

АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, СД — сахарный диабет, СЛП — стент с лекарственным покрытием, СБЛП — стент без лекарственного покрытия, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), в основе которой лежит атеросклероз коронарных артерий (КА), является основной причиной заболеваемости, смертности и инвалидизации населения. В настоящее время хирургические и эндоваскулярные методы реваскуляризации занимают лидирующие позиции в лечении этого заболевания, поскольку позволяют эффективно улучшить качество жизни, а у отдельных категорий пациентов — отдаленный прогноз. Благодаря интенсивному развитию эндоваскулярных технологий и расширению показаний к эндоваскулярным вмешательствам этот вид лечения широко применяется при различных, в т.ч. осложненных, типах поражения КА: хронические окклюзии, стенозы ствола левой коронарной артерии (ЛКА), протяженные и кальцинированные поражения [1, 2]. Тем не менее, несмотря на высокую эффективность и благоприятное влияние таких вмешательств на клиническое состояние больных и показатели гемодинамики, одним из главных лимитирующих факторов эндоваскулярного лечения остаются возврат приступов стенокардии и повторные госпитализации в течение первого года после вмешательства [3]. Широкое внедрение технологии лекарственного стентирования позволило радикально снизить частоту развития рестеноза стента и связанных с этим рецидивов клиники стенокардии. По результатам большинства современных исследований, частота развития рестеноза в среднем не превышает 8-12% [4-5]. Однако возврат симптомов стенокардии может быть также связан с ускоренным прогрессированием атеросклероза в результате травмирующего воздействия на интиму КА эндоваскулярным инструментарием при выполнении вмешательства, особенно при

осложненном поражении КА. Этот вид прогрессии атеросклероза можно назвать “ятрогенным”. Эта тенденция мало освещается в литературе, задачей настоящего исследования явилось исследование частоты возникновения “ятрогенной” прогрессии атеросклероза, а также выявление морфологических и клинических факторов, способствующих развитию этого осложнения.

Материал и методы

В исследование включены 102 пациента с ИБС и рецидивом стенокардии и/или признаков ишемии миокарда по данным функционального обследования в первый год после проведения эндоваскулярного лечения с исходно достигнутой полной реваскуляризацией миокарда — устранение всех гемодинамически значимых поражений, в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России в период 2014-2018гг.

Средний возраст пациентов составлял 64,7 лет (таблица 1). Все пациенты страдали артериальной гипертонией (АГ) I — 15 (15,4%), II — 47 (46,1%), III — 40 (38,5%) степени. В анамнезе у 57 (56,4%) пациентов перенесенный ранее инфаркт миокарда; у 86 (84,6%) — хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-III функциональных классов (ФК); у 37 (35,9%) — сахарный диабет (СД) 2 типа. Нормальный показатель индекса массы тела имели 42 (41,1%) пациента, умеренную и среднюю степень ожирения — 56 (55,1%). Все пациенты принимали статины; средний уровень общего холестерина составлял $3,8 \pm 0,9$ ммоль/л, липопротеины низкой плотности — $2,0 \pm 0,8$ ммоль/л. Курящие пациенты составили 31 (30,8%).

У всех пациентов исходно имелось многососудистое атеросклеротическое поражение КА — наличие стеноза >50% или окклюзии в ≥ 2 КА: магистральные артерии — передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА), огибающая артерия (ОА), правая КА (ПКА), либо артерии первого порядка >2 мм — диагональная ветвь, ветвь тупого

Таблица 1
Клиническая характеристика
обследованных пациентов

	n (%)
Мужчины	74 (73,1%)
– средний возраст (лет)	64±12
Женщины	28 (26,9%)
– средний возраст (лет)	67±14
ИБС	
– стенокардия напряжения II-III ФК	62 (60,2%)
– нестабильная стенокардия	35 (34,6%)
– острый инфаркт миокарда	5 (5,2%)
АГ	
– I степени	15 (15,4%)
– II степени	47 (46,1%)
– III степени	40 (38,5%)
ХСН	
– 0-I ФК	61 (60,2%)
– II-III ФК	41 (39,8%)
СД 2 типа	37 (35,9%)
Ожирение	
– 0 степени	42 (41,1%)
– I-II степени	56 (55,1%)
– III степени	4 (3,8%)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей	25 (24,3%)
Курение	31 (30,8%)

края, ветвь острого края, задняя нисходящая ветвь, заднебоковая ветвь, и/или стеноз >50% ствола ЛКА.

По рентген-морфологическим признакам (таблица 2) средний диаметр ствола ЛКА составлял 3,76 мм, ПМЖА — 2,83 мм, ОА — 2,90 мм, ПКА — 2,97 мм. Средняя длина стеноза на бифуркации ствола ЛКА, где имелось частое гемодинамически значимое сужение, составляло 7,53 мм; так же в проксимальном сегменте ПМЖА — 18,48 мм (7,0-30 мм), среднего сегмента — 20,38 мм (10,0-38,0 мм); для ОА в проксимальном сегменте — 19,83 мм (9,0-30,0 мм), в среднем сегменте составляло 26,0 мм; для ПКА в проксимальном сегменте — 17,4 мм (10,0-30,0 мм), в среднем — 19,75 мм (7,0-43,0 мм). По локализации гемодинамически значимые стенозы ПМЖА выявлены в 60 (58,9%), в ОА — в 28 (26,9%), поражение ПКА — в 30 (29,5%) и ствола ЛКА — в 21 (20,5%) случаях. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) проводились на ПМЖА в 60 (58,97%), на ОА в 28 (26,9%), на ПКА в 27 (25,5%), на стволе ЛКА в 5 (4,65%) случаях. Имплантированы 42 стента без лекарственного покрытия (СБЛП), 54 стента

с антипролиферативным лекарственным покрытием (СЛП).

Послеоперационное медикаментозное лечение проводилось с использованием стандартной двойной дезагрегантной терапией: клопидогрел 75 мг 1 раз/сут. + ацетилсалициловая кислота 75-150 мг 1 раз/сут., либо тикагрелор 90 мг 2 раза/сут. + ацетилсалициловая кислота 75-150 мг 1 раз/сут., назначенной на срок не менее 12 мес.; все пациенты получали гиполипидемическую терапию в стандартных дозировках, исходя из уровней липидного спектра по данным биохимического анализа крови.

При повторном поступлении пациента в стационар проводили коронароангиографию (КАГ), результаты которой сравнивались с исходной (до стентирования). Рестеноз стента подтверждался в случае возникновения в месте имплантации эндопротеза либо по его краям (краевой рестеноз) гемодинамически значимого сужения >50%. Прогрессия атеросклероза в проксимальных сегментах КА расценивалась в случае появления гемодинамически значимого сужения (>50%) при повторной КАГ в сегментах, не измененных до вмешательства, либо имевших незначимые поражения (<50%).

Статистический анализ. Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов, средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ), 25-ым и 75-ым процентилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (%). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения по Колмогорову-Смирнову. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа: χ^2 — критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t-критерий Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непараметрический тест по методу Манна-Уитни. Для определения взаимного влияния показателей применяли корреляционный анализ Спирмена. Анализ отношения вероятностей в группах сравнения проводили с вычислением отношения шансов (ОШ), 95%-ного доверительного интервала (ДИ) и последующего графического представления результатов — форест-плот.

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Таблица 2
Морфологическая характеристика обследованных пациентов

	Ствол ЛКА	ПМЖА	ОА	ПКА
Средний диаметр, мм	3,76±0,5	2,83±0,2	2,90±0,2	2,97±0,4
Средняя длина стеноза, общая, мм	10,93±8,2	30,32±11,5	31,65±18,4	25,35±10,8
Стеноз >50%, n (%)	21 (20,5%)	60 (58,9%)	28 (26,9%)	30 (29,5%)
Неровность контуров и эксцентричность стеноза, n (%)	4 (18,7%)	50 (91,3%)	22 (85,7%)	17 (60,9%)
Кальциноз пораженных сегментов, n (%)	9 (43,7%)	36 (65,2%)	15 (57,1%)	15 (52,2%)
Извитость артерии, n (%)	-	12 (21,7%)	6 (23,8%)	3 (8,7%)
Угол отхождения >90° от ствола ЛКА, n (%)	-	14 (30,3%)	13 (51,5%)	-

Методика проведения ЧКВ. ЧКВ выполнялись в рентгенооперационных на ангиографических установках “GE Innova 3100” (General Electric, США), “Philips” (Philips, Германия). Для ЧКВ использовали бедренный 63 (61,5%) и трансрадиальный доступы 39 (38,5%) (таблица 3). Для катетеризации ЛКА использовались преимущественно направляющие катетеры Extra Back-up 6-7Fr, в меньшей степени Judkins Left 6-7Fr, и в 4 случаях Amplatz Left 6Fr; для ПКА — Amplatz Left 6F и Judkins Right 6-7Fr в равной степени, Extra Back-up 6Fr в двух случаях. При наличии анатомически выраженной извитости, протяженных и кальцинированных стенозах, а также бифуркационных поражениях применяли >1 проводника с целью защиты боковых ветвей и дополнительной поддержки для заведения баллонных катетеров и стентов через анатомически сложные участки. Перед имплантацией стентов производилась преддилатация целевой артерии в месте локализации гемодинамически значимого поражения, преддилатация в проксимальных сегментах целевых артерий, где процент стеноза составлял не >50%, выполнялась в 23 случаях; эта методика позволяла успешно провести стент в целевой дистальный сегмент КА. Применение удлинителя проводникового катетера отмечено в 11 случаях; такая методика также использовалась для проведения стента через анатомически сложные проксимальные сегменты. В случае наличия кальцинированного поражения: ствола ЛКА — 9 (43,7%) случаев, ПМЖА — 36 (65,2%), ОА — 15 (57,1%), ПКА — 15 (52,2%), целевых сегментов для полного прилегания во избежание мальпозиции краев стентов проводилась постдилатация некомплаентными баллонными катетерами под высоким давлением.

Результаты

В течение 1 года среди пациентов с рецидивом стенокардии 61 (60,25%) были госпитализированы по поводу стенокардии напряжения II-III ФК, у 36 (34,61%) по поводу нестабильной стенокардии и 5 (5,13%) в связи с развитием острого инфаркта миокарда. Летальных исходов среди этой группы пациентов не отмечено. Среди причин рецидива стенокардии, установленной по результатам клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных исследований и, в частности, КАГ, гемодинамически значимый рестеноз стентированных сегментов КА

Таблица 3
Характеристики проведенных эндоваскулярных вмешательств

	n (%)
Доступ	
– трансфеморальный	63 (61,5%)
– трансрадиальный	39 (38,5%)
Направляющие катетеры для ЛКА	
– Extra Back-up 6-7Fr	38 (37,2%)
– Judkins Left 6-7Fr	34 (33,3%)
– Amplatz Left 6Fr	7 (6,9%)
Направляющие катетеры для ПКА	
– Extra Back-up 6-7Fr	2 (1,9%)
– Judkins Right 6-7Fr	14 (13,7%)
– Amplatz Left 6Fr	7 (6,9%)
“Глубокая интубация” направляющего катетера в артерию	14 (14,1%)
Удлинители направляющих катетеров	
– ПМЖА	5 (4,9%)
– ОА	4 (3,9%)
– ПКА	2 (1,9%)
Использование ≥2 проводников	20 (19,2%)
Преддилатация проксимальных сегментов	
– ПМЖА	16 (28,3%)
– ОА	2 (4,8%)
– ПКА	5 (17,4%)

наблюдался в 43 случаях. У 37 (36,27%) пациентов развился рестеноз в СБЛП, у 6 (5,9%) пациентов — в СЛП.

Единственным фактором, достоверно повышающим риск развития рестеноза, являлась имплантация СБЛП, независимо от того, в какой КА выполнено вмешательство (таблица 4). Среди пациентов с имплантированными СЛП была отмечена обратная корреляция между типом стента и рестенозом ($p=0,014$), что указывает на снижение риска развития этого осложнения в течение первого года после операции.

Достоверного влияния на рестеноз таких классических факторов, как наличие СД, АГ, дислипидемии с индексом атерогенности >3,0, не выявлено.

Таблица 4
Факторы риска развития рестеноза

	Коэффициент Спирмена	p	ОШ	95% ДИ
СБЛП в ПМЖА	0,465667	0,0016	8,333	2,065-33,629
СБЛП в ОА	0,730297	0,0008	46,429	2,069-1042,097
СБЛП в ПКА	0,646154	0,0019	22,000	2,534-90,998
СЛП в ПМЖА, ОА и ПКА	0,361682	0,0141	15,815	0,763-327,868
СД	0,066322	0,7775	1,200	0,339-4,252
АГ	-0,022523	0,5607	1,750	0,310-9,878
ХСН	0,075892	0,0691	4,400	1,197-16,168
Ожирение	0,044192	0,2519	0,577	0,169-1,973
Курение	0,003865	0,8591	0,350	0,072-1,692

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 5

Образование новых стенозов либо прогрессирование
исходно гемодинамически незначимых стенозов в проксимальных сегментах КА

	ПМЖА		ОА		ПКА	
	Коэффициент Спирмена	p	Коэффициент Спирмена	p	Коэффициент Спирмена	p
АГ	-0,188	0,19	0,427	0,04	0,493	0,03
Периферический атеросклероз	0,388	0,01	0,239	0,26	0,060	0,77
ХСН	0,234	0,41	0,324	0,49	0,324	0,49
Постинфарктный кардиосклероз	0,103	0,48	0,169	0,43	0,061	0,77
СД 2 типа	0,149	0,46	-0,056	0,79	-0,164	0,43
Ожирение	0,000	0,62	-0,385	0,35	-0,295	0,50
Курение	-0,197	0,18	-0,100	0,64	0,016	0,94
Прием статинов	0,190	1,0	0,423	1,0	-0,243	0,24
“Глубокая интубация” направляющего катетера в артерию	0,302	0,04	0,199	0,35	0,352	0,09
Использование ≥ 2 проводников	0,228	0,12	0,559	0,01	0,352	0,09
Ангуляция $>90^\circ$ к стволу ЛКА	0,191	0,19	0,430	0,04		
Предилатация нестентуемых проксимальных сегментов артерий	0,367	0,01	0,194	0,36	0,493	0,03
Длина стеноза (>20 мм)	0,442	0,02	0,464	0,01	0,716	0,03
Удлинитель проводникового катетера	-0,534	0,002	-0,641	0,01	-0,315	0,03

Также отсутствовала достоверная связь между такими факторами, как ХСН, ожирение, курение и риском развития рестеноза.

При анализе факторов, способствующих прогрессии в проксимальных по отношению к основному поражению сегментах, получены следующие результаты (таблица 5). АГ существенно повышала риск прогрессирования атеросклероза в исходно гемодинамически незначимых сужениях (стеноз $<50\%$) ПКА и ОА (коэффициент Спирмена = 0,4935; $p=0,029$), однако достоверной связи с ПМЖА не обнаружено ($p=0,19$). Периферический атеросклероз (артерий нижних конечностей и брахиоцефальных артерий) чаще сочетался с прогрессированием атеросклероза в ПМЖА (коэффициент Спирмена = 0,39; $p=0,008$) в течение первого года после стентирования.

Влияние СД, ожирения, курения достоверно не повлияло на прогрессию атеросклероза в проксимальных сегментах. Выбор доступа (трансрадиальный и трансфеморальный) не оказывал влияния на развитие атеросклероза в КА, так же, как и использование направляющих катетеров различной модификации для катетеризации КА. Однако выполнение приемов “глубокой интубации” (Deep Inthubation Catheter and Extrasupport) направляющих катетеров ХВ 6-7Fг в ЛКА для проведения баллонных катетеров и стентов через сложные поражения: выраженная извитость, кальциноз, протяженный стеноз, выраженная ангуляция отхождения ветвей $>90^\circ$, приводило к прогрессированию роста стеноза в проксимальных сегментах ПМЖА ($p=0,04$).

Использование более одного проводника с заведением в боковые ветви с целью защиты от развития окклюзии при бифуркационных стенозах, и с целью дополнительной поддержки по типу “якоря” для заведения баллонных катетеров и стентов через сложные анатомические участки КА, достоверно приводит к прогрессированию атеросклероза в проксимальных сегментах ОА ($p=0,01$). Ангуляция отхождения ОА $>90^\circ$ также сопряжена с высоким риском прогрессирования атеросклероза в проксимальных сегментах ОА ($p=0,043$). Выполнение предилатации проксимальных сегментов без последующего покрытия стентом приводило к прогрессированию развитию стеноза в течение года в дилатированных проксимальных сегментах ПКА ($p=0,034$), ПМЖА ($p=0,013$) и ОА ($p=0,043$). Протяженные поражения КА в сочетании с выраженным кальцинозом также имели связь с прогрессированием атеросклероза в проксимальных сегментах выше места имплантации стентов (коэффициент Спирмена для ПМЖВ = 0,442; для ОА = 0,716; для ПКА = 0,464). Использование удлинителя проводникового катетера достоверно показывает обратную корреляцию, т.е. снижает риск прогрессии атеросклероза в проксимальных сегментах (коэффициент Спирмена для ПМЖВ = -0,534, $p=0,002$; для ОА = -0,641, $p=0,01$; для ПКА = -0,315, $p=0,03$).

Обсуждение

Интенсивное развитие эндоваскулярных техник реваскуляризации миокарда все больше расширяет показания для выполнения ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением КА, имеющих

по данным КАГ среднюю и высокую степень поражения по шкале SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) Score [6]. В настоящее время ЧКВ выполняют при различных, в т.ч. осложненных, поражениях КА: бифуркационные стенозы, извитость проксимальных сегментов, хронические окклюзии, малый диаметр сосуда и т.п. При таких особенностях поражения обычно требуются технически сложные приемы — проведение одновременно двух коронарных баллонов либо стентов, использование инструментов большего диаметра, имплантация одновременно двух стентов и др. В подобных случаях современные эндоваскулярные технологии обеспечивают отличный непосредственный результат, однако могут оказывать травмирующее действие на интиму непораженных сегментов.

К подобным технологиям относят применение крупных проводниковых катетеров с максимальной поддержкой (back-up) и суперселективной катетеризацией (deep intubation), использование второго проводника при извитости сегмента (body wire), комбинирование “kissing”-дилатации при бифуркационном стентировании и др. [3, 7]. Подобные эндоваскулярные вмешательства в определенных участках сосуда (поворот, изгиб, плоская бляшка) приводят к микротравмам интимы, неразличимым при ангиографии. Такая поврежденная интима может стимулировать пролиферативные клеточные реакции, аналогичные механизму образования рестеноза и формировать новые значимые стенозы в проксимальных участках крупных сосудов, в т.ч. и стволе ЛКА.

Вышеуказанный феномен недостаточно освещен в современной литературе, несмотря на то что ускоренные темпы развития ЧКВ могут сделать эту проблему актуальной и привести к росту рецидивов стенокардии после вмешательства. В современной научной литературе есть отдельные сообщения об ускоренном прогрессировании атеросклероза (с пограничными стенозами) в стволе ЛКА после установки в нем проводникового катетера, тем не менее, они свидетельствуют о клинически значимых неблагоприятных последствиях [8-10]. В представленном исследовании приемы “глубокой интубации” проводникового катетера, обеспечивающие надежную поддержку для проведения эндоваскулярного инструментария, также достоверно оказывали стимулирующее влияние на прогрессию атеросклероза в проксимальных сегментах ПМЖА, а также в стволе ЛКА.

При анализе методики эндоваскулярного вмешательства в настоящем исследовании выявлены также и другие факторы, провоцирующие прогресс атеросклероза в проксимальных сегментах и рецидив стенокардии в первый год после стентирования

КА. К таким факторам относится использование более одного коронарного проводника для проведения баллонных катетеров и стентов через сложные поражения ОА с выраженной ангуляцией сосуда $>90^\circ$ ($p=0,01$). При подобной выраженной ангуляции, особенно в сочетании с дополнительными осложняющими характеристиками (кальциноз, протяженные стенозы) для оператора предоставляется сложным завести стенты через гемодинамически незначимые стенозы устья, что, по наблюдению авторов, приводило к более грубым манипуляциям и прогрессированию стенозов в течение года в проксимальных сегментах ОА. Вышеописанный фактор не имел достоверного влияния на прогрессирование атеросклероза в ПКА ($p=0,09$) и ПМЖА ($p=0,12$), что, вероятнее всего, объясняется редким отхождением ПКА и ПМЖА под неблагоприятным углом. В работе также выявлена корреляционная связь между предилатацией проксимальных сегментов для лучшего прохождения стентов и прогрессией атеросклероза в этих сегментах. Подобные предилатации гемодинамически незначимых проксимальных сужений КА достоверно ассоциированы с последующим прогрессом атеросклероза проксимальнее установленного стента с развитием клиники стенокардии в первый год после ЧКВ. Из клинических факторов, достоверно повышающих риск прогрессии атеросклероза после вмешательства, достоверно выявлены следующие параметры: АГ и наличие периферического атеросклероза. Как показывает большинство исследований [11-14], АГ является классическим фактором, способствующим возникновению и прогрессии атеросклероза различной локализации, а наличие периферического атеросклероза (поражения брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей) является индикатором агрессивного течения атеросклеротического процесса.

Проведенный анализ причин рецидива стенокардии в первый год после ЧКВ также показал, что помимо травматической прогрессии атеросклероза причиной возврата клиники ИБС может быть развитие рестеноза непосредственно в месте имплантации стента. Большинство накопленных к настоящему моменту научных знаний свидетельствуют о том, что в эпоху применения СЛП классические факторы риска развития рестеноза (СД) не оказывают достоверного влияния на вероятность развития этого осложнения [15]. В работе также не было выявлено корреляции между клиническими факторами: АГ, СД, ожирение, ХСН, курение, периферический атеросклероз, и риском развития рестеноза стента. Единственным параметром, который увеличивал вероятность образования повторного сужения в стенте, являлся факт использования СБЛП независимо от сегмента КА, где выполнена имплантация.

Заключение

Анализ причин рецидива стенокардии в первый год после ЧКВ продемонстрировал, что наряду с рестенозом стента существует вероятность прогрессирования атеросклероза в проксимальных сегментах. Провоцирующими факторами этого ятрогенного процесса могут быть сочетание агрессивных манипуляций во время вмешательства: глубокая интубация проводникового катетера, использование более одного коронарного проводника, предилатация проксимальных сегментов артерий, морфологических характеристик поражения — выраженная ангиуляция артерий, и клинических особенностей — АГ, периферический атеросклероз. Учитывая высокие темпы роста количества эндоваскулярных вмешательств и увеличение доли пациентов со сложными многососудистыми поражен-

ями КА, данная причина возврата симптомов стенокардии может быть клинически важным при ведении пациентов с ИБС. Проведенный анализ применения новых эндоваскулярных технологий — использование удлинителя проводникового катетера, показало, что применение менее травматичных методик снижает риск “ятрогенного” повреждения интимы и прогрессии атеросклероза. Такая проблема требует дальнейшего изучения, выявление факторов риска ускорения атеросклероза, как морфологических, так и клинических, и поиск новых эффективных технологий являются актуальными практическими задачами.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Литература/References

- Vishnevsky A, Andreev E, Timonin S. Mortality from diseases of the circulatory system and life expectancy in Russia. *Demographicheskoe obozrenie* 2016;3(1):6-34. (In Russ.) Вишневский А., Андреев Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. *Демографическое обозрение* 2016;3(1):6-34. doi:10.17323/demreview.v3i1.1761.
- Simonenko VB, Borisov IA, Bletkin AN, et al. Revascularization of myocardium: coronary artery bypass grafting or stenting? *Klinicheskaya medicina*. 2008;3(86):13-7. (In Russ.) Симоненко В. Б., Борисов И. А., Блеткин А. Н., и др. Реваскуляризация миокарда: аортокоронарное шунтирование или стентирование? *Клиническая медицина*. 2008;3(86):13-7.
- Akchurin RS, Shiryayev AA, Rudenko BA, et al. Coronary bypass surgery in case of recurrence of angina after angioplasty with stenting of coronary arteries. *Kardiologicheskij vestnik*. 2013;8,2(20):12-7. (In Russ.) Акчури Р. С., Ширяев А. А., Руденко Б. А. и др. Коронарное шунтирование при рецидиве стенокардии после ангиопластики со стентированием коронарных артерий. *Кардиологический вестник*. 2013;8,2(20):12-7.
- Buza VV, Karpov YuA, Samko AN, et al. Assessment of the course of coronary heart disease after the installation of drug-coated stents and uncovered metal stents: three-year follow-up data. *Kardiologiya*. 2009;1:9-13. (In Russ.) Буза В. В., Карпов Ю. А., Самко А. Н. и др. Оценка течения ишемической болезни сердца после установки стентов с лекарственным покрытием и непокрытых металлических стентов: данные трехлетнего наблюдения. *Кардиология*. 2009;49(1):9-13.
- Lemos PA, Hoyer A, Serruys PW. Recurrent angina after revascularization: an emerging problem for the clinician. *Coronary Artery Disease*. 2004;15(1):5-10. doi:10.1097/01.mca.0000126561.59443.2b.
- Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the SYNTAX study. *Euro Intervention*. 2009;5:50-6.
- Ando G, Frigione PP, Saporito F. Iatrogenic coronary artery stenosis: A multifactorial disease. *Int J Cardiol*. 2016;220:677-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.314.
- Lai H, Lee W, Wang K, et al. Late proximal coronary artery stenosis complicating percutaneous endovascular catheterization procedures. *Neth Heart J*. 2011;19:379-85. doi:10.1007/s12471-011-0140-2.
- Ip JH, Fuster V, Badimon L, et al. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smoothmuscle cell proliferation. *JACC*. 1990;15(7):1667-87. doi:10.1016/0735-1097(90)92845-S.
- Willerson JT, Yao SK, McNatt J, et al. Frequency and severity of cyclic flow alternations and platelet aggregation predict the severity of neointimal proliferation following experimental coronary stenosis and endothelial injury. *PNAS*. 1991;88(23):10624-8. doi:10.1073/pnas.88.23.10624.
- Girasis C, Garg S, Räber L, et al. SYNTAX score and Clinical SYNTAX score as predictors of very long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a substudy of Sirolimus-eluting stent compared with paclitaxel-eluting stent for coronary revascularization (SIRTAX) trial. *Eur Heart J*. 2011;32(24):3115-27. doi:10.1093/eurheartj/ehr369.
- Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease — a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(1):22-96. doi:10.1111/apha.12646.
- Jashari F, Ibrahim P, Nicoll R, et al. Coronary and carotid atherosclerosis: similarities and differences. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):193-200. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.11.008.
- Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. *Hypertension*. 2012;59(2):212-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178657.
- Lin Zh, Weiwei Zh, Xiaojing Zh, Dongfang H. Effect of diabetes mellitus on long-term outcomes after repeat drug-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:16. doi:10.1186/s12872-016-0445-6.

Возможности различных протоколов экстракорпоральной ударно-волновой терапии в лечении стабильной стенокардии

Щербак М. М.¹, Школьник Е. Л.², Васюк Ю. А.¹, Ющук Е. Н.¹, Труш Е. Ю.¹, Бурнейкайте Г.³, Челуткене Е.³, Якутис Г.³, Зозене Г.³, Петраускаене Б.³

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России. Москва, Россия; ²Больница Йель Нью-Хэвен Бриджпорт. Коннектикут, США; ³Вильнюсский Университет, Медицинский факультет, Институт клинической медицины, клиника сердечно-сосудистых заболеваний. Вильнюс, Литва

Цель. Оценить качество жизни и толерантность к физической нагрузке на фоне различных протоколов ударно-волновой терапии (УВТ) сердца у больных стабильной стенокардией на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ).

Материал и методы. В исследование включены 53 пациента (37 мужчин, 16 женщин). Средний возраст обследованных пациентов составил 67,3±8,1 лет. Критерии включения: стенокардия I-IV функциональных классов (ФК) на фоне адекватной стабильной медикаментозной терапии в течение минимум 1 мес. до включения в исследование и стабильное течение ишемической болезни сердца >3 мес. (отсутствие сердечно-сосудистых событий) до включения в исследование. Пациенты были распределены на две группы. Первая группа (n=37) получала ОМТ+УВТ по стандартному протоколу, вторая группа (n=16) получала ОМТ+УВТ по ускоренному протоколу. Электрокардиография, эхокардиография, тредмил-тест, Сизтлский опросник качества жизни (SAQ) проводились при включении и через 6 мес. наблюдения.

Результаты. На фоне проведения УВТ по ускоренному и стандартному протоколу к 6 мес. наблюдения достоверно снизилось количество принимаемых нитратов короткого действия: с 2 (2; 7) до 1 (0; 2) (p=0,04) и с 2 (0; 6) до 0 (0; 2) (p≤0,001), соответственно, а также количество приступов стенокардии в нед.: с 4 (2; 7) до 1 (1; 1) (p=0,007) и 6 (2; 20) до 1 (0; 5) (p≤0,001). При анализе результатов тредмил-теста, достоверно увеличилось общее время продолжи-

тельности нагрузки с 393 (326; 574) до 561 (411; 650) сек (p=0,007) и 365±140,4 до 411,5±156,1 сек (p=0,01), соответственно. Достоверно увеличилось время нагрузки до появления депрессии сегмента ST с 399,8±169 до 460±182 сек (p≤0,05) и с 303,1±179 до 389,9±203 сек (p=0,001), соответственно.

Заключение. По результатам проведенного исследования УВТ сердца по ускоренному универсальному протоколу улучшает качество жизни и толерантность к физической нагрузке у больных стабильной стенокардией в степени, сопоставимой со стандартным протоколом по данным ранее проведенных исследований. При этом УВТ по ускоренному универсальному протоколу уменьшает общую длительность лечения и делает методику более доступной для широкого применения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, экстракорпоральная ударно-волновая терапия сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):17–22
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-17-22>

Поступила 25/11-2018

Рецензия получена 28/12-2018

Принята к публикации 10/01-2019



Various protocols of extracorporeal shock wave therapy in the treatment of stable angina

Shcherbak M. M.¹, Shkolnik E. L.², Vasyuk Yu. A.¹, Yushchuk E. N.¹, Trush E. Yu.¹, Burneykaite G.³, Chelutkene E.³, Yakutis G.³, Zuoziene G.³, Petrauskiene B.³

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow, Russia; ²Yale New Haven Health Bridgeport Hospital. Connecticut, USA; ³Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of cardiovascular diseases. Vilnius, Lithuania

Aim. To evaluate effects of various protocols of cardiac shock wave therapy (CSWT) on quality of life and exercise tolerance in patients with stable angina against the background of optimal medication therapy (OMT).

Material and methods. Overall 53 patients (37 men, 16 women) were included in the study. The mean age of examined patients was 67,3±8,1 years. Inclusion criteria: CCS class I-IV angina pectoris, stable therapy for at least 1 month before inclusion in the study and a stable course of coronary

artery disease for more than 3 months (no cardiovascular events) before inclusion in the study. Patients were divided into 2 groups. The Group 1 (n=37) received OMT+CSWT standard-modified protocol, Group 2 (n=16) received OMT+CSWT rapid-modified protocol. Electrocardiography, echocardiography, treadmill test, and Seattle quality of life questionnaire (SAQ) were performed at inclusion and 6 months follow up.

Results. Both CSWT with rapid-modified protocol and standard-modified protocol significantly reduced the number of short-acting

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sheka2820mix@yandex.ru

Тел.: +7 (916) 809-28-64

[Щербак М. М.* — ассистент кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-3747-0861, Школьник Е. Л. — д.м.н., врач, ORCID: 0000-0002-8359-788X, Васюк Ю. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0003-2913-9797, Ющук Е. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0065-5624, Труш Е. Ю. — аспирант кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5362-1519, Бурнейкайте Г. — врач, ORCID: 0000-0001-8565-4932, Челуткене Е. — врач, ORCID: 0000-0003-3562-9274, Якутис Г. — врач, ORCID: 0000-0002-1311-5742, Зозене Г. — врач, ORCID: 0000-0003-1411-7448, Петраускаене Б. — врач, ORCID: 0000-0002-0564-0977].

nitrites from 2 (2; 7) to 1 (0; 2) ($p=0,04$) and from 2 (0; 6) to 0 (0; 2) ($p\leq 0,001$) at 6 months, respectively, as well as the number of angina attacks per week (from 4 (2; 7) to 1 (1; 1) ($p=0,007$) and 6 (2; 20) to 1 (0; 5) ($p\leq 0,001$)). Treadmill test total exercise duration was significantly increased from 393 (326; 574) to 561 (411; 650) seconds ($p=0,007$) and 365 $\pm$ 140,4 to 411,5 $\pm$ 156,1 seconds ($p=0,01$), respectively. Time to 1 mm ST segment depression was also significantly increased from 399,8 $\pm$ 169 to 460 $\pm$ 182 seconds ($p\leq 0,05$) and from 303,1 $\pm$ 179 to 389,9 $\pm$ 203 seconds ($p=0,001$), respectively.

Conclusion. In our study, CSWT with rapid-modified protocol improved quality of life and exercise tolerance in patients with stable angina similar to the standard-modified protocol. Rapid-modified protocol of CSWT reduced total duration of the treatment.

Key words: coronary artery disease, stable angina, extracorporeal cardiac shock wave therapy.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):17–22
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-17-22>

Shcherbak M. M. ORCID: 0000-0002-3747-0861, Shkolnik E. L. ORCID: 0000-0002-8359-788X, Vasyuk Yu. A. ORCID: 0000-0003-2913-9797, Yushchuk E. N. ORCID: 0000-0003-0065-5624, Trysh E. Yu. ORCID: 0000-0002-5362-1519, Burneykaite G. ORCID: 0000-0001-8565-4932, Chelutkene E. ORCID: 0000-0003-3562-9274, Yakutis G. ORCID: 0000-0002-1311-5742, Zuoziene G. ORCID: 0000-0003-1411-7448, Petrauskienė B. ORCID: 0000-0002-0564-0977.

Received: 25/11-2018 **Revision Received:** 28/12-2018 **Accepted:** 10/01-2019

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АТ2 — ангиотензин 2, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ТФН — толерантность к физической нагрузке, УВТ — ударно-волновая терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ФК — функциональный класс, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, CCS — Canadian Cardiovascular Society, SAQ — Seattle Angina Questionnaire (Сизтлский опросник качества жизни больных стенокардией), VEGF — Vascular Endothelial Growth Factor.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из наиболее важных проблем в современной кардиологии. Распространенность стабильной стенокардии увеличивается с возрастом как у мужчин, так у женщин. Ежегодная заболеваемость стенокардией составляет ~1% у мужчин в возрасте 45–65 лет, при этом заболеваемость среди женщин в возрасте <65 лет несколько выше. С возрастом заболеваемость значительно увеличивается и достигает среди мужчин и женщин в возрасте 75–84 лет ~4% [1].

Лечение больных стабильной стенокардией направлено на улучшение прогноза, качества жизни (КЖ), увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН) и уменьшение количества приступов стенокардии. Несмотря на значительные возможности медикаментозного и хирургического лечения ИБС, у большей части больных не удается полностью устранить симптомы. Такое состояние определяется как рефрактерная стенокардия. В настоящее время существует множество альтернативных методов лечения ИБС, которые направлены на уменьшение симптомов стенокардии и повышения ТФН, которые достигаются путем улучшения функции и перфузии миокарда. Тем не менее, эти методы часто являются инвазивными, дорогостоящими, или находятся на доклиническом этапе [2–4].

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия (УВТ) сердца — перспективный неинвазивный метод лечения, основанный на механическом воздействии низкоинтенсивной акустической волны в зоне ишемии. В свою очередь, акустическая волна вызывает “эффект сдвига” (shear stress) запускающий каскад реакций [5]. В ряде исследований было показано, что УВТ существенно уменьшает зону ишемии миокарда, путем привлечения эндоте-

лиальных клеток-предшественников и увеличения продукции ангиогенных факторов: VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), фактора роста фибробластов, интерлейкина-8, тем самым обеспечивая неоангиогенез [6, 7].

УВТ продемонстрировала свою эффективность при лечении стабильной стенокардии. Было показано, что присоединение УВТ к стандартной медикаментозной терапии значительно уменьшило количество приступов стенокардии и снизило потребность в применении нитратов. Оценка результатов проведения нагрузочных проб, показала достоверное повышение ТФН на фоне лечения [8].

В недавно проведенном мета-анализе, посвященном исследованиям по изучению антиангинальной эффективности УВТ, было проанализировано 39 исследований, в которые включены 1189 пациентов со стабильной стенокардией. Во всех отобранных исследованиях УВТ продемонстрировала достоверное снижение функционального класса (ФК) стенокардии, улучшение КЖ по данным опросника SAQ (Seattle Angina Questionnaire), уменьшение количества приступов стенокардии и приема нитратов. УВТ показала достоверное улучшение ТФН по данным нагрузочных проб и улучшение перфузии миокарда левого желудочка (ЛЖ) по данным скинтиграфии [9].

Безопасность применения УВТ изучалась в экспериментальных и в клинических исследованиях. Не сообщалось о значимых побочных эффектах во время проведения процедуры и в отдаленный период. В исследовании [10] (2012) экспериментально продемонстрировали отсутствие увеличения фиброза, воспаления и апоптоза на фоне УВТ на гистологическом уровне.

Протоколы воздействия УВТ

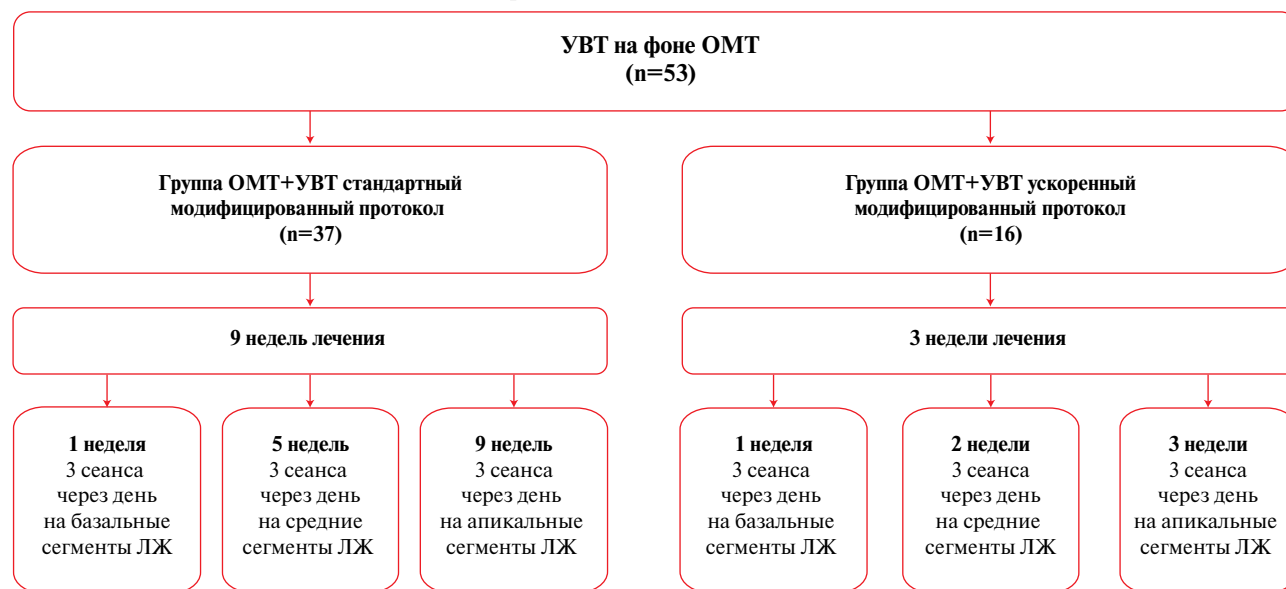


Рис. 1 Протоколы воздействия УВТ сердца.

В настоящее время существует стандартный протокол проведения УВТ сердца [11], который состоит из 9 сеансов и применялся в большинстве ранее проведенных исследований. Для уточнения зоны воздействия проводится нагрузочный тест с визуализацией (стресс-эхокардиография (ЭхоКГ) или радиоизотопный тест). На первой нед. проводятся 3 сеанса через сут., а далее — на пятой и девятой нед. В общей сложности курс лечения длится 9 нед. Воздействие УВТ осуществляется по 100 импульсов плотностью энергии 0,09 мДж/мм² на зону в 1 см в гибернированных или ишемизированных сегментах, выявленных при стресс-тесте с визуализацией.

Недостатком протокола является достаточно продолжительное время лечения. Длительный подготовительный период — проведение стресс-теста с визуализацией: сцинтиграфия миокарда или стресс-ЭхоКГ, требующий наличие технического обеспечения и высокоспециализированного персонала для отбора пациентов, ведет к увеличению дополнительных материальных и технических затрат. А проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, сопровождается введением радиоактивных изотопов и несет лучевую нагрузку.

Был предложен ускоренный универсальный протокол, который предполагает систематическое последовательное воздействие ударной волной по 100 импульсов плотностью энергии 0,09 мДж/мм² на зону 1 см² не только на зоны гибернированных или ишемизированных сегментов как при стандартном протоколе, а на все сегменты ЛЖ: на первой нед. на базальные; на второй нед. на средние, а на третьей нед. на верхушечные сегменты ЛЖ.

Материал и методы

В исследование включены 53 пациента: 37 мужчин, 16 женщин. Средний возраст обследованных пациентов составил 67,3±8,1 лет. Критерии включения: стенокардия II-IV ФК CCS (Canadian Cardiovascular Society), на фоне адекватной стабильной медикаментозной терапии в течение минимум 1 мес. до включения в исследование и стабильное течение ИБС >3 мес. (отсутствие сердечно-сосудистых событий) до включения в исследование. У 33 (62,2%) пациентов в анамнезе острый инфаркт миокарда (ОИМ). 24 (45,3%) пациентам в анамнезе проведено стентирование, а 25 (47,2%) — аортокоронарное шунтирование (АКШ). У 50 (94,3%) артериальная гипертензия (АГ), у 28 пациентов (28,3%) отягощенный семейный анамнез. Сахарный диабет у 15 (28,3%) пациентов, гиперлипидемия у 34 (64,2%), ожирение у 20 (37,7%). Все пациенты находились на стабильной медикаментозной терапии. Бета-блокаторы получали 49 (92,5%) пациентов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (или антагонисты ангиотензина 2 (АТ2) рецепторов) — 47 (88,7%), диуретики получали 20 (37,7%), аспирин — 47 (88,7%), статины — 52 (98,1%), блокаторы Са каналов — 22 (41,5%), пролонгированные нитраты — 24 (45,3%), нитраты короткого действия — 39 (73,6%). В исследование не включали пациентов с активным воспалительным процессом, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости сердца, внутрисердечными тромбами, онкологическими заболеваниями. Пациенты при включении в исследование и через 1, 3, 6 мес. проходили анкетирование с помощью SAQ, измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрических данных, электрокардиографию, эхокардиографию, пробу с физической нагрузкой (модифицированный протокол Bruce). Все пациенты после включения были рандомизированы на две группы (рисунок 1). Первая группа (n=37) — оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ)+УВТ стандартный протокол; в дополнение к базисной терапии проходила курс УВТ по стандартному универсальному протоколу (9 сеансов в течение 9 нед.). Вторая группа

Таблица 1

Общая характеристика больных по группам

Показатели		Группы	
		ОМТ+УВТ стандартный протокол (n=37)	ОМТ+УВТ Ускоренный протокол (n=16)
Демографические показатели			
Пол	Муж.	23 (62,2%)	14 (87,5%)
	Жен.	14 (37,8%)	2 (12,5%)
Возраст, лет		67,6±8,3	66,8±7,6
Факторы риска ССЗ			
АГ, n (%)		36 (96,3%)	14 (87,5%)
Сахарный диабет, n (%)		8 (21,6%)	7 (43,8%)
Курение, n (%)		2 (5,4%)	7 (43,8%)*
Отягощенный семейный анамнез, n (%)		11 (29,7%)	4 (25%)
Анамнез заболевания			
Чрескожные вмешательства, n (%)		19 (51,4%)	5 (31,3%)
АКШ, n (%)		20 (54,1%)	5 (31,3%)
Реваскуляризация не проводилась, n (%)		7 (18,9%)	6 (37,5%)
Пароксизмальная форма ФП, n (%)		7 (18,9%)	0 (0)
Клинические параметры			
Количество приступов стенокардии в нед.		6 (3; 14)	4 (2; 7)
Количество нитроглицерина в нед.		2 (0,5; 2,5)	2 (2; 7)
АД систолическое, мм рт.ст.		125,8±21,7	130 (120; 140)
АД диастолическое, мм рт.ст.		79,1±11,8	80 (70; 80)
ФК стенокардии	I, %	3 (8,1%)	3 (18,8%)
	II, %	11 (29,6%)	10 (62,5%)
	III, %	23 (62,3%)	3 (18,7%)

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой ОМТ+УВТ стандартный. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

(n=16) (ОМТ+УВТ ускоренный протокол); в дополнение к базисной терапии проходила курс УВТ по ускоренному универсальному протоколу (9 сеансов в течение 3 нед.).

Результаты

Исходно сформированные группы достоверно не различались по основным клиническим показателям, таким как пол, возраст, основным факторам риска ИБС, ФК стенокардии. Также исходно между группами не выявлено достоверных различий при оценке клинических параметров, таких как индекс массы тела, количество приступов стенокардии и приема нитроглицерина в нед., АД, фракция выброса (ФВ) ЛЖ (таблица 1).

К 6 мес. наблюдения в обеих группах УВТ сопровождалось достоверным клиническим улучшением. В группе ОМТ+УВТ по ускоренному протоколу достоверно снизилось количество принимаемых нитратов короткого действия с 2 (2; 7) до 1 (0; 2) ($p=0,04$), а также количество приступов стенокардии в нед. с 4 (2; 7) до 1 (1; 1) ($p=0,007$). Такие же достоверные изменения наблюдались и в группе ОМТ+УВТ по стандартному протоколу. Снижение количества принимаемых нитратов короткого действия с 2,2±2,6 до 0,6±1,3; 8,9±7,6 ($p \leq 0,001$), сопро-

вождалось снижением приступов стенокардии в нед. с 6 (2; 20) до 1 (0; 5) ($p \leq 0,001$).

При анализе результатов тредмил-теста, в группе ОМТ+УВТ по ускоренному протоколу, на фоне увеличения общей продолжительности нагрузки с 393 (326; 574) до 561 сек (411; 650) ($p=0,007$), отмечалась тенденция к уменьшению частоты возникновения ангинозных болей на высоте нагрузки с 81% до 50% ($p=0,06$) и появления депрессии сегмента ST с 50% до 28% ($p=0,1$). Достоверно увеличилось время нагрузки до появления депрессии сегмента ST с 399,8±169 до 460±182 сек ($p \leq 0,05$) и уменьшилась выраженность депрессии сегмента ST с 1,1±0,9 до 0,6±0,6 мм ($p \leq 0,05$). В группе ОМТ+УВТ по стандартному протоколу, согласно тредмил-тесту выявлено достоверное увеличение общей продолжительности нагрузки с 365±140,4 до 411,5±156,1 сек ($p=0,01$). В динамике на высоте нагрузки достоверно снижалась ЧСС и систолическое АД со 112,7±15,3 до 106,2±16,3 уд./мин и со 162,3±19,9 до 145,1±24,1 мм рт.ст. ($p=0,04$ и $p < 0,001$), соответственно. Также определялись достоверное уменьшение количества пациентов с приступом стенокардии на пике нагрузки с 75,7% до 34,3% ($p < 0,001$) и тенденция к увеличению показателя METS с 4,7±1,6 до 5,2±2 ($p=0,09$).

Таблица 2

Динамика показателей тредмил-теста у больных стабильной стенокардией по группам

Показатель	ОМТ+УВТ стандартный протокол			ОМТ+УВТ ускоренный протокол		
	Исходно n=37	Через 3 мес. n=37	Через 6 мес. n=37	Исходно n=16	Через 3 мес. n=16	Через 6 мес. n=16
Общее время нагрузки, сек	365,6±140,4	398,7±159,7*	411,5±156,1*	393 (326; 574)	582 (319; 669)	561 (411; 650)*
METS	4,8±1,4	5,1±1,7	5,3±1,9*	4 (3; 5,5)	7 (3; 7)*	5 (5; 7)
Стенокардия на пике нагрузки, %	75,7	51,4	34,3	81	42	50
Выраженность депрессии сегмента ST, мм	1,35±0,42	0,86±0,8*	0,6±0,7*	1,1±0,9	0,7±0,7	0,6±0,6*
Время появления ST	303,1±179	356,2±194*	389,9±203*	399,8±169	490,8±183	460,3±182*
САД покой, мм рт.ст.	134,1±19,7	134,6±18,3	129,4±20,3	130 (120; 140)	130 (120; 140)	130 (110; 140)
САД нагрузка, мм рт.ст.	162,3±19,9	152,2±26,1	145,1±24,1*	147,5 (140; 165)	140 (135; 155)	140 (130; 160)
ДАД покой, мм рт.ст.	80,3±10,6	79,5±12,0	78,7±12,5	80 (70; 80)	80 (70; 80)	70 (70; 80)*
ДАД нагрузка, мм рт.ст.	83,5±10,6	81,5±13,3	78,7±11,6	80 (75; 80)	80 (75; 80)	80 (80; 80)*
ЧСС покой, уд./мин	73,4±14,4	74,4±11,7	72,1±11,9	72±11,1	67±12,2	68,5±12
ЧСС нагрузка, уд./мин	112,7±15,3	111,9±15,	106,2±16,3*	114±14	109,5±16,	108±16,6

Примечание: * — $p<0,05$ в сравнении с исходными значениями внутри групп. САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД.

Таблица 3

Динамика показателей качества жизни больных ИБС с ХСН по группам

Показатель	ОМТ+УВТ стандартный протокол			ОМТ+УВТ ускоренный протокол		
	Исходно n=37	Через 3 мес. n=37	Через 6 мес. n=37	Исходно n=16	Через 3 мес. n=16	Через 6 мес. n=16
Шкала ограничений физических нагрузок, %	52,5±21,6	59,1±18,5	58,8±16,1	62,5±17,7	74,3±22	71,3±19,3
Шкала стабильности приступов, %	39,1±24,1	74,4±31,3*	76,5±30,0*	50 (50; 75)	75 (50; 80)	75 (75; 100)*
Шкала частоты приступов, %	58,9±31,1	78,7±35,1*	81,8±32,8*	60±28,8	76±20	80±17*
Шкала удовлетворенности лечением, %	68,3±16,2	80,1±15,4*	81,4±14,0*	84,5 (62,5; 100)	100 (88; 100)*	100 (100; 100)*
Шкала отношения к болезни, %	51,9±20,8	68,3±17,5*	75,0±19,3*	51±20	74,7±19*	80±21*

Примечание: * — $p<0,05$ в сравнении с исходными значениями внутри группы. ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Достоверно увеличилось время нагрузки до появления депрессии сегмента ST до 1 мм с 303,1±179 до 389,9±203 сек ($p=0,001$), также уменьшилась и выраженность депрессии с 1,35±0,42 до 0,6±0,7 мм ($p<0,001$). Однако различия между группами не носили достоверный характер (таблица 2).

По данным ЭхоКГ в группе ОМТ+УВТ по ускоренному протоколу через 3 мес. наблюдения отмечалось достоверное уменьшение как диаметра, так и объема левого предсердия с 40 (38; 43) до 39 (37; 40,5) мм ($p\leq 0,01$), с 66 (44; 72) до 52,5 (40; 67) мл ($p\leq 0,01$), соответственно. Также через 3 мес. наблюдения отмечалась тенденция к росту ФВ ЛЖ с 54,3±7,9 до 58±7,6% ($p=0,05$). В группе ОМТ+УВТ по стандартному протоколу по данным ЭхоКГ достоверно повышалась ФВ ЛЖ с 59,2±6,5 до 66,3±5,8% ($p=0,001$). Других достоверных изменений не выявлено.

Также была проведена оценка глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ по двухмерному изображению (2d strain и strain rate). Через 6 мес. наблюдения в группе ОМТ+УВТ по ускоренному протоколу выявлено достоверное улучшение продольной деформации ЛЖ с -13,3±1,3 до -15,5±1,6% ($p=0,009$). В группе ОМТ+УВТ по стандартному

протоколу достоверных изменений не было выявлено с -14,8±3,4 до -13,9±2,7.

По данным SAQ в группе ОМТ+УВТ по ускоренному протоколу отмечалось достоверное улучшение по шкалам стабильности приступов ($p=0,01$); частоты приступов ($p=0,004$); а также по шкалам ограничений физических нагрузок ($p=0,02$), отношение к болезни ($p=0,002$) и удовлетворенности лечением ($p=0,01$) (таблица 3). В группе ОМТ+УВТ по стандартному протоколу выявлено достоверное улучшение по шкалам стабильности приступов ($p<0,001$), частоты приступов ($p=0,003$), удовлетворенность лечением ($p<0,001$), отношение к болезни ($p<0,001$). Однако по шкале ограничений физических нагрузок достоверного улучшения не наблюдалось ($p=0,17$). Различия между группами не носили достоверных различий.

УВТ по ускоренному и стандартному протоколу не сопровождалось побочными эффектами как в процессе, так и после проведения лечения.

Обсуждение

Впервые выполнено исследование УВТ по ускоренному и стандартному универсальным протоколам, в котором показано достоверное уменьшение

количества эпизодов стенокардии и применяемых нитратов короткого действия, в степени, сопоставимой с ранее проведенными исследованиями УВТ, в т.ч. в крупном исследовании [12].

В представленном исследовании достоверно увеличивалось общее время нагрузки по результатам нагрузочного теста, как и в серии исследований, проведенных по стандартному протоколу [13].

Ускоренный универсальный протокол УВТ достоверно улучшал КЖ по данным опросника SAQ, что согласуется с многочисленными исследованиями, проведенными по стандартному протоколу УВТ [14, 15].

Заключение

Ускоренный универсальный протокол УВТ сердца улучшает КЖ и ТФН у больных стабильной стенокардией в степени, сопоставимой со стандартным протоколом, по данным ранее проведенных исследований. При этом УВТ по ускоренному универсальному протоколу уменьшает общую длительность лечения и делает методику более доступной для широкого применения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehd296.
- Vasyuk YA, Khadzegova AB, Shkolnik EL, et al. Cardiac shock-wave therapy: specific mechanisms and potential benefits. *Doctor.ru*. 2013;10:14-9. (In Russ.) Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Школьник Е.Л. и др. Ударно-волновая терапия сердца: особенности механизма действия и возможности применения. *Доктор. Ру*. 2013;10:14-9.
- Taylor RS, De Vries J, Bucher E, et al. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2009;9:13. doi:10.1186/1471-2261-9-13.
- Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. 2002;106:3009-17.
- Fu M, Sun CK, Lin YC, et al. Extracorporeal shock wave therapy reverses ischemia-related left ventricular dysfunction and remodeling: molecular-cellular and functional assessment. *PLoS One*. 2011;6:24342. doi:10.1371/journal.pone.0024342.
- Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2006;17:63-70.
- Khattab AA, Brodersen B, Schuermann-Kuchenbrandt D, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy: First experience in the everyday practice for treatment of chronic refractory angina pectoris. *Int J Cardiol*. 2007;121:1:184-5. doi:10.1016/j.ijcard.2006.08.030.
- Shkolnik E, Burneikaite G, Jakutis G, et al. A randomized, triple-blind trial of cardiac shock-wave therapy on exercise tolerance and symptoms in patients with stable angina pectoris. *Coron Artery Dis*. 2018;29:7:579-86. doi:10.1097/MCA.0000000000000648.
- Burneikaite G, Shkolnik E, Čelutkienė J, et al. Cardiac Shock-wave therapy in the treatment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15:1:11. doi:10.1186/s12947-017-0102-y.
- Di Meglio F, Nurzynska D, Castaldo C, et al. Cardiac shock wave therapy: assessment of safety and new insights into mechanisms of tissue regeneration. *J Cell Mol Med*. 2012;16:4:936-42. doi:10.1111/j.1582-4934.2011.01393.x.
- Yang P, Guo T, Wang W, et al. Randomized and double-blind controlled clinical trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for coronary heart disease. *Heart Vessels*. 2013;28:284-91. doi:10.1007/s00380-012-0244-7.
- Prasad M, Wan Ahmad W A, Sukmawan R, et al. Extracorporeal Shockwave myocardial therapy is efficacious in improving symptoms in patients with refractory angina pectoris — a multicenter study. *Coron Artery Dis*. 2015;26:194-200. doi:10.1097/MCA.0000000000000218.
- Meglio F, Nurzynska D, Castaldo C. Cardiac shock wave therapy: assessment of safety and new insights into mechanisms of tissue regeneration. *J Cell Mol Med*. 2011;16:4:936-42. doi:10.1111/j.1582-4934.2011.01393.x.
- Leibowitz D, Weiss AT, Rott D, et al. The Efficacy of Cardiac Shock Wave Therapy in the Treatment of Refractory Angina: A Pilot Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. *Int J Cardiol*. 2013;167:6:3033-4. doi:10.1016/j.ijcard.2012.11.099.
- Schmid JP, Capoferri M, Wahl A, et al. Cardiac Shock Wave Therapy for Chronic Refractory Angina Pectoris. A Prospective Placebo-Controlled Randomized Trial. *Cardiovas Ther*. 2013;31:1-6. doi:10.1111/j.1755-5922.2012.00313.x.

Возможности применения нагрузочной дозы аторвастатина для профилактики периперационного повреждения миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Рагозина А. С.¹, Петренко И. В.^{1,2}, Урванцева И. А.^{1,2}, Титанов В. Г.¹, Николаев К. Ю.³

¹БУ ХМАО-Югры "Окружной кардиологический диспансер "Центр диагностики и сердечнососудистой хирургии". Сургут; ²БУ ВО "Сургутский государственный университет". Сургут; ³НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СР РАН. Новосибирск, Россия

Цель — оценить влияние разовой нагрузочной дозы аторвастатина на снижение частоты периперационного повреждения миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при эндоваскулярной реваскуляризации. Периперационное повреждение миокарда является осложнением эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий. Это осложнение существенно отягощает оперативный и жизненный прогнозы прооперированных пациентов. Нагрузочная доза аторвастатина оказывает протективный эффект, что позволяет значительно уменьшить процент периперационного повреждения миокарда и, следовательно, улучшить прогноз пациентов. В статье представлен анализ исследований, посвященных влиянию нагрузочной дозы аторвастатина на периперацион-

ное повреждение миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: периперационное повреждение миокарда, аторвастатин, стабильная ишемическая болезнь сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):23–26
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-23-26>

Поступила 21/01-2019

Рецензия получена 18/02-2019

Принята к публикации 20/02-2019



Possibilities of atorvastatin loading dose using for the prevention of perioperative myocardial damage in patients with stable coronary artery disease

Ragozina A. S.¹, Petrenko I. V.^{1,2}, Urvantseva I. A.^{1,2}, Titanov V. G.¹, Nikolaev K. Yu.³

¹District Cardiac Dispensary "Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery". Surgut; ²Surgut State University. Surgut; ³Research Institute of Therapy and Preventive Medicine. Novosibirsk, Russia

The aim was to assess the effect of a single atorvastatin loading dose on reducing the frequency of perioperative myocardial damage. Perioperative myocardial damage is a complication of endovascular revascularization of the coronary arteries. This complication significantly aggravates the operative and life prognosis of the patients. Atorvastatin loading dose has a protective effect, which can significantly reduce the percentage of perioperative myocardial damage and therefore improve the patient's prognosis. This article presents an analysis of studies, dedicated to the effect of atorvastatin loading dose on perioperative myocardial damage in patients with stable coronary artery disease.

Key words: perioperative myocardial damage, atorvastatin, coronary artery disease.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):23–26
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-23-26>

Ragozina A. S. ORCID: 0000-0002-0252-7872, Petrenko I. V. ORCID: 0000-0003-1352-9504, Urvantseva I. A. ORCID: 0000-0001-6410-7120, Titanov V. G. ORCID: 0000-0002-0657-2419, Nikolaev K. Yu. ORCID: 0000-0003-4601-6203.

Received: 21/01-2019 **Revision Received:** 18/02-2019 **Accepted:** 20/02-2019

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (922) 779-65-74

e-mail: aurikasa@gmail.com

[Рагозина А. С. — врач кардиолог, соискатель ученой степени кандидата медицинских наук, ORCID: 0000-0002-0252-7872, Петренко И. В. — ¹к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2, ²доцент кафедры кардиологии Медицинского института, ORCID: 0000-0003-1352-9504, Урванцева И. А. — ¹к.м.н., главный врач, ²зав. кафедрой кардиологии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6410-7120, Титанов В. Г. — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0002-0657-2419, Николаев К. Ю. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией неотложной терапии, ORCID: 0000-0003-4601-6203].

Введение

Цель — оценить влияние разовой нагрузочной дозы аторвастатина на снижение частоты периперационного повреждения миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) при эндоваскулярной реваскуляризации.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире. В структуре ССЗ ИБС играет основную роль [1]. В настоящее время во всем мире уделяется пристальное внимание первичной и вторичной профилактике, терапевтическим и хирургическим методам лечения ИБС. Актуальным направлением современной интервенционной кардиологии является профилактика осложнений после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов со стабильной ИБС.

Одной из основных проблем при эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий является развитие периперационного повреждения миокарда в 10-40% случаев. При этом ухудшение прогноза вызывает не только значимое повышение уровня кардиоспецифических ферментов, достигшее критериев ЧКВ-ассоциированного повреждения миокарда, но даже умеренное повышение маркеров некроза миокарда [2].

Протективная роль нагрузочной дозы аторвастатина в профилактике периперационного повреждения миокарда

Учитывая достаточно частое возникновение периперационного повреждения миокарда при эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, проводится множество исследований, направленных на поиск оптимального и доступного средства по предотвращению этого осложнения. В настоящее время использование статинов у вышеуказанной категории пациентов вызывает большой интерес. В современной литературе широко изучается применение аторвастатина, в настоящее время обладающего наибольшей доказательной базой, в нагрузочной дозе 80 мг для профилактики периперационного повреждения миокарда [3-7].

Существует два механизма формирования ЧКВ-ассоциированного повреждения миокарда: 1-й тип (проксимальный) связан с эпикардальной обструкцией или окклюзией боковых ветвей; 2-й тип (дистальный) связан с дистальной эмболизацией [8]. К вероятным механизмам относят развитие воспаления в области вмешательства и предрасположенность к аритмиям при повреждении миокарда [2].

В современной литературе уделяется большое внимание защите миокарда от периперационного повреждения при эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС. Согласно данным крупного мета-анализа, выполненного в 2017г, у тех пациентов, которые перед операцией полу-

чили нагрузочную дозу аторвастатина 80 мг, отмечался достоверно меньший процент периперационного инфаркта миокарда и неблагоприятных сердечных событий, что улучшает краткосрочный и долгосрочный прогнозы [3].

В исследовании [4], проведенном на группе пациентов, получивших нагрузочную дозу аторвастатина 80 мг перед операцией, отмечалась достоверно более низкая частота периперационного повреждения миокарда по сравнению с группой, получивших плацебо в ближайшем периоде наблюдения.

Одним из крупнейших исследований в области изучения пользы нагрузочной дозы статинов является ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty). Были включены в это исследование пациенты, находившиеся на предшествующей терапии статинами, которым по результатам коронарографии было показано ЧКВ. В группе пациентов, которые перед операцией получили нагрузочную дозу аторвастатина 80 мг, отмечалась достоверно более низкая частота главных неблагоприятных сердечных событий (смерть от сердечных причин, инфаркт миокарда, повторное ЧКВ пораженного сосуда). Кроме того, в группе нагрузочной дозы аторвастатина 80 мг отмечалась достоверно более низкая частота повышения уровня маркеров некроза миокарда (МВ-фракция креатинфосфокиназы: 13% vs 24%, тропонин I: 37% vs 49%). Таким образом, авторы приходят к выводу, что дополнительная нагрузочная доза аторвастатина обладает протективным эффектом в отношении периперационной ишемии и приводит к улучшению краткосрочного прогноза (30 сут. после реваскуляризации) [6].

Согласно исследованию Naples II (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events II Trial), применение нагрузочной дозы аторвастатина непосредственно перед коронарной ангиопластикой существенно снижает риск периперационного повреждения миокарда. В группе пациентов, которым за 24 ч до операции назначалась высокая нагрузочная доза аторвастатина 80 мг, было меньше случаев интраоперационного повреждения миокарда, ниже средний уровень креатинфосфокиназы, а также меньше случаев резкого повышения тропонина I, что свидетельствует об уменьшении периперационного повреждения миокарда и улучшении прогноза пациентов [9].

В мировой литературе встречаются сведения о применении меньшей дозы аторвастатина, которая определяется как нагрузочная, и также обладает протективным эффектом. Способность статинов защищать миокард от периперационного повреждения сохраняется также у такой сложной группы пациентов, как люди >80 лет. В данной когорте пациентов чаще имеется коморбидная патология, и присутствует более сложное поражение коронар-

ных артерий. Группа исследователей определила, какая доза аторвастатина (20, 40 или 60 мг) обладает более выраженным протективным эффектом как раз у такой когорты пациентов. По результатам исследования авторы пришли к выводу, что доза аторвастатина ≥ 60 мг эффективна в предотвращении периперационного инфаркта миокарда и снижении частоты неблагоприятных сердечных событий в течение 30 сут. после ЧКВ [5].

Авторы [7] выяснили влияние аторвастатина в нагрузочной дозе на состояние микроциркуляторного русла. В исследование были включены пациенты, которым перед ЧКВ назначена нагрузочная доза аторвастатина в 40 мг (в течение 7 сут.). Состояние микроциркуляторного русла оценивалось по уровню микроциркуляторной резистентности. Также измерялся уровень тропонина I. По результатам исследования выявлено, что в группе нагрузочной дозы аторвастатина, уровень микроциркуляторной резистентности, также как и уровень периперационного повреждения миокарда, оцениваемого по уровню тропонина I, был значительно ниже по сравнению с группой контроля, что приводит к улучшению прогноза прооперированных больных.

В исследовании [10] сравнивали пациентов, получавших разовую нагрузочную дозу аторвастатина 80 мг перед операцией, получавших аторвастатин в дозе 40 мг в течение 7 сут. перед операцией и не получавших аторвастатин. В группе с нагрузочной дозой аторвастатина 80 мг по сравнению с группой контроля и группой, получившей аторвастатин 40 мг, отмечено повышение пула предшественников эндотелиальных клеток. У пациентов, принимавших статины, отмечен достоверно более низкий уровень растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1, С-реактивного белка и тропонина I. Авторы приходят к выводу, что нагрузочная доза аторвастатина в 80 мг приводит к улучшению регенераторной способности микроциркуляторного русла, а применение статинов в дозе 80 и 40 мг обладает протективным эффектом в отношении периперационной ишемии и воспаления и улучшает прогноз таких пациентов.

Аторвастатин в разовой нагрузочной дозе 80 мг оказывает протективный эффект в отношении периперационного повреждения миокарда даже у такой сложной категории больных, как пациенты с реканализацией хронических окклюзий коронарных артерий [11].

При анализе современной литературы становится явным, что в основе протективного влияния аторвастатина лежат далеко не только холестерин-снижающие эффекты, но также большое количество плейотропных эффектов: вазодилатирующий, коагуляционный, модуляция противовоспалительного ответа, антиишемический, ассоциированный с улучшением функции эндотелия и увеличением

выработки оксида азота, улучшение функции микроциркуляторного русла [3, 7, 8, 10, 12].

Одной из причин возникновения периперационного повреждения миокарда, приводящей к ухудшению сократительной способности, является повреждение микроциркуляторного русла. Нагрузочная доза аторвастатина 40 мг снижает уровень микроциркуляторной резистентности и приводит к уменьшению периперационного повреждения миокарда [7]. Нагрузочная доза аторвастатина 80 мг приводит к улучшению эндотелиальной функции и модуляции противовоспалительного ответа [10]. Также аторвастатин оказывает противовоспалительный, антитромботический и антиоксидательный эффекты [3, 8]. Вероятно, протективный эффект возникает за счет механизма уменьшения дистальной эмболизации, что является результатом вазодилатирующего эффекта и улучшения функции эндотелия за счет увеличения выработки оксида азота, а также антитромботического эффекта, т.к. аторвастатин в нагрузочной дозе 80 мг уменьшает уровень протромбогенных факторов и увеличивает активность антикоагуляционных факторов [13].

Также, согласно полученным результатам, разовое использование аторвастатина в нагрузочной дозе 80 мг перед реканализацией и стентированием хронических окклюзий коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС, оказывает протективный эффект в отношении ЧКВ-ассоциированного повреждения миокарда только у пациентов с тяжестью коронарного атеросклероза $<19,5$ баллов по шкале SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery). Вероятно, что именно при нетяжелом атеросклерозе отмечается наибольший протективный эффект высоких доз аторвастатина: чем больше выражено атеросклеротическое поражение коронарных артерий и чем более поражен эндотелий, тем меньше точек приложения для действия аторвастатина, в т.ч. для оказания вазодилатирующего и антиишемического эффектов [14].

Заключение

На основании анализа данных о применении разовой нагрузочной дозы аторвастатина 80 мг при эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС можно сделать вывод, что это позволяет уменьшить частоту периперационного повреждения миокарда, улучшить краткосрочный и долгосрочный прогнозы. Таким образом, применение нагрузочной дозы является оправданным в плане профилактики периперационного повреждения миокарда и улучшения краткосрочного и долгосрочного прогнозов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Informacionnyj byulleten' № 317: VOZ. Mart 2013. (In Russ.) Информационный бюллетень № 317: ВОЗ. Март, 2013.
2. Lo N, Michael TT, Moin D, et al. Periprocedural Myocardial Injury in Chronic Total Occlusion Percutaneous Interventions A Systematic Cardiac Biomarker Evaluation Study. JACC. 2014;7(1):47-54. doi:10.1016/j.jcin.2013.07.011.
3. Lu C, Jia H, Wang Z. High-dose atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with percutaneous coronary intervention. Oncotarget. 2017;8(41):70356-65. doi:10.18632/oncotarget.19701.
4. Nafasi L, Rahmani R, Shafiee A, et al. Can a high reloading dose of atorvastatin prior to percutaneous coronary intervention reduce periprocedural myocardial infarction? Current Medical Research and Opinion. 2014;30(3):381-6. doi:10.1185/03007995.2013.834249.
5. Guo X, Huang X, Wang Q. Effect of intensive pretreatment with atorvastatin calcium on outcomes of percutaneous coronary intervention in elderly patients with coronary heart disease. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2015;35(2):295-300.
6. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE. Randomized Trial. JACC. 2009;54(6):558-65. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.028.
7. He GX, Tan W. High-dose atorvastatin pretreatment could diminishes microvascular impairment in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. Journal of Geriatric Cardiology. 2013;10(4):355-60. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.04.013.
8. Hoeks S, Welten G. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. Journal of Vascular Surgery. 2008;47(2):478.
9. Briguori C, Visconti G. Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (Naples) II Trial: Impact of a Single High Loading Dose of Atorvastatin on Periprocedural Myocardial Infarction. JACC. 2009;54(23):2157-63. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.005.
10. Ye H, He F, Fei X, et al. High-dose atorvastatin reloading before percutaneous coronary intervention increased circulating endothelial progenitor cells and reduced inflammatory cytokine expression during the perioperative period. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2014;19(3):290-5. doi:10.1177/1074248413513500.
11. Ragozina AS, Petrenko IV, Gor'kov AI, et al. Evaluation of cardiac markers level and myocardium functional state in patients with recanalization of chronic total occlusions of coronary arteries with atorvastatin loading doses. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij. 2018;1:29-35. (In Russ.) Рагозина А.С., Петренко И.В., Горьков А.И. и др. Оценка уровня кардиомаркеров и функционального состояния миокарда у пациентов с реканализацией хронических окклюзий коронарных артерий при применении нагрузочных доз аторвастатина. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;1:29-35. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-1-29-35.
12. Antman EM, Morrow DA. Biomarker Release After Percutaneous Coronary Intervention. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2008;1(1):3-6. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.799858.
13. Gajendragadkar R, Cooper G, Walsh R, et al. Novel uses for statins in surgical patients. International Journal of Surgery. 2009;7(4):285-90. doi:10.1016/j.ijssu.2009.04.016.
14. Ragozina AS, Petrenko IV, Gor'kov AI, et al. Statins protective role in patients with chronic total occlusions of coronary arteries in intracoronary interventions. Ateroskleroz. 2018;14(1):23-31. (In Russ.) Рагозина А.С., Петренко И.В., Горьков А.И. и др. Влияние тяжести атеросклероза на протективный эффект нагрузочной дозы аторвастатина у пациентов с реканализациями хронических окклюзий коронарных артерий. Атеросклероз. 2018;14(1):23-31. doi:10.15372/ATER20180103.

Клинические эффекты годичной программы кардиореабилитации с применением физических тренировок после острого инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста с разным реабилитационным потенциалом

Бубнова М. Г., Аронов Д. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить эффективность кардиореабилитации (КР), основанной на годичных физических тренировках (ФТ) умеренной интенсивности, при разном уровне реабилитационного потенциала (РП) у больных, перенесших острый инфаркт миокарда в трудоспособном возрасте.

Материал и методы. В исследование включены 300 пациентов через 3-8 нед. после острого инфаркта миокарда, рандомизированные в группы: основную “О” (n=155) для физической реабилитации и контрольную “К” (n=145) с последующим разделением каждой группы на три подгруппы в зависимости от уровня РП, классифицируемого по толерантности к физической нагрузке (ТФН) при нагрузочном тесте: высокий уровень — ТФН >100 Вт, средний — >50-≤100 Вт и высокий — ≤50 Вт. Проводились ФТ умеренной интенсивности 3 раза в нед. в течение года. Все пациенты получали стандартную терапию.

Результаты. Под влиянием ФТ повышались мощность и длительность ФН при нагрузочном тесте, соответственно, при низком РП на 87,5% и 62,2% (p<0,001), среднем РП — на 51,1% и 44,9% (p<0,001), высоком РП на 13,9% и 15,0% (p<0,001). В подгруппах “К” эти показатели увеличились в меньшей степени при низком и среднем РП, а при высоком РП достоверно снизились. После ФТ при любом уровне РП уменьшался конечный систолический размер, и увеличилась фракция выброса левого желудочка, а при высоком РП имелось также снижение конечного диастолического размера. У пациентов без ФТ, напротив, размер левого предсердия несколько вырос при низком и высоком РП. После года ФТ индекс массы тела уменьшался при любом РП, с большим эффектом при высоком РП на 4,6% (p<0,001) в отличие от не тренировавшихся пациентов.

Повседневная двигательная активность после года ФТ увеличилась, особенно при низком РП на 28,4% (p<0,05), а при отсутствии ФТ даже снижалась при низком РП на 29,6% (p<0,05). У тренирующихся пациентов с любым РП понизился уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности на фоне повышения холестерина липопротеидов высокой плотности. При отсутствии ФТ наблюдался рост триглицеридов. При любом уровне РП на фоне ФТ сократились частота приступов стенокардии, количество сердечно-сосудистых осложнений и дней временной нетрудоспособности, что улучшало качество жизни.

Заключение. Годовая программа КР, основанная на систематических ФТ умеренной интенсивности, приводит к позитивному клиническому эффекту при любом уровне РП пациента. Особенно заметны клиническая польза от участия в программе КР и выраженный рост ТФН в диапазоне ее исходно низких значений у пациентов с низким РП.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, кардиореабилитация, физические тренировки, реабилитационный потенциал, толерантность к физической нагрузке.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):27–37
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-27-37>

Поступила 06/05-2019

Рецензия получена 10/06-2019

Принята к публикации 18/06-2019



Clinical effects of a one-year cardiac rehabilitation program using physical training after myocardial infarction in patients of working age with different rehabilitation potentials

Bubnova M. G., Aronov D. M.

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the effectiveness of cardiorehabilitation (CR), based on one-year physical training (PT) of moderate intensity, with different levels of rehabilitation potential (RP) in patients of working age after myocardial infarction.

Material and methods. The study included 300 patients having myocardial infarction 3-8 weeks ago. All patients were randomized into groups: the main “M” (n=155) for physical rehabilitation and the control “C” (n=145). Each group were divided into three subgroups depending

on the level of RP, classified by exercise tolerance (ET) during the load test: high level — ET >100 W, medium >50-≤100 W and high ≤50 W. Patients underwent PT of moderate intensity 3 times a week during a year. All patients received standard therapy.

Results. Under the influence of PT, the power and duration of load increased, respectively, with low RP by 87,5% and 62,2% (p<0,001), average RP by 51,1% and 44,9% (p<0,001), high RP by 13,9% and 15,0% (p<0,001). In the C subgroups, these parameters increased to a lesser

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

[Бубнова М. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Аронов Д. М. — д.м.н. профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории кардиологической реабилитации, ORCID: 0000-0003-0484-9805].

extent with a low and medium RP, and significantly increased with a high RP. After PT, in any level of RP, the end-systolic diameter decreased and the ejection fraction of the left ventricle increased. In high RP there was also a decrease in the end-diastolic size. In patients without PT, in contrast, the size of the left atrium increased slightly with low and high RP. After a year of FT, the body mass index decreased with any RP, with higher effect at high RP by 4,6% ($p<0,001$), in contrast to non-trained patients. Daily motor activity after a year of PT increased, especially with low RP by 28,4% ($p<0,05$), and in the absence of PT even decreased with low RP by 29,6% ($p<0,05$). In training patients with any RP, the level of low-density lipoproteins decreased against the background of an increase of high-density lipoproteins. In the absence of PT, triglyceride growth was observed. At any level of RP against PT, the frequency of angina episodes, the number of cardiovascular complications and days of temporary disability decreased, leading to improving of quality of life. **Conclusion.** The one-year CR program, based on systematic PT of moderate intensity, leads to a positive clinical effect at any level of RP of

the patient. Particularly noticeable are the clinical benefits of participating in the CR program and a marked increase in ET in the range of its initially low values in patients with low RP.

Key words: acute myocardial infarction, cardiorehabilitation, physical training, rehabilitation potential, exercise tolerance.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):27–37
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-27-37>

Bubnova M.G. ORCID: 0000-0003-2250-5942, Aronov D.M. ORCID: 0000-0003-0484-9805.

Received: 06/05-2019 **Revision Received:** 10/06-2019 **Accepted:** 18/06-2019

ВН — временная нетрудоспособность, ВЭМ-проба — велоэргометрическая проба, ДА — двигательная активность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечный диастолический размер, КР — кардиореабилитация, КСР — конечный систолический размер, КШ — коронарное шунтирование, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛП — левое предсердие, ОР — относительный риск, ОХС — общий холестерин, ПКТ — первичная конечная точка, РП — реабилитационный потенциал, СН — сердечная недостаточность, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФН — физическая нагрузка, ФР — факторы риска, ФРС — физическая работоспособность, ФТ — физические тренировки, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография.

Ведущей причиной смертности населения в современном мире и России остается ишемическая болезнь сердца (ИБС). В 2015г от ИБС в мире умерли 15 млн человек [1]. Кардиореабилитация (КР) является важной частью медицинской помощи больным ИБС и имеет приоритетное значение, особенно в странах с высокой распространенностью заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Программы КР, основанные на систематических физических тренировках (ФТ), улучшают качество жизни и повышают выживаемость больных ИБС, в первую очередь после острого инфаркта миокарда (ИМ), чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), коронарного шунтирования (КШ), со стенокардией или сердечной недостаточностью (СН) [2].

Мета-анализ 63 рандомизированных клинических исследований с включением 21295 пациентов продемонстрировал под влиянием КР снижение относительного риска (ОР) развития повторного ИМ на 17% в течение 12 мес. и на 47% в последующие 2 года [3]. Последний Cochrane обзор (63 исследования, $n=14486$, наблюдение 12 мес.), выполненный в 2016г у больных после ИМ, ЧКВ или КШ, показал на фоне программы КР с ФТ снижение ОР развития сердечно-сосудистой смерти (ССС) на 26% и повторной госпитализации на 18% [4].

При анализе базы данных пациентов ($n>600$ тыс.), госпитализированных с острым коронарным синдромом и/или для проведения ЧКВ/КШ, обнаружили связь их участия в КР ($n=73049$, 12,2%) с более низкими показателями смертности как в течение года — 2,2% vs 5,3% при отсутствии КР, так и через 5 лет — 16,3% vs 24,6%, соответственно [5]. При этом исследователи выявили дозо-

зависимый эффект КР: пациенты, тренировавшиеся ≥ 25 сессий, имели 5-летнюю смертность на 20% ниже, чем пациенты, проходившие КР < 25 сессий.

Отдаленные (5-летние) эффекты амбулаторной программы КР пациентов ($n=839$) после ИМ с подъемом/без подъема сегмента ST (ИМ $\uparrow$ ST и ИМ $\downarrow$ ST), КШ или планового ЧКВ выражались в меньшей частоте появления первичной конечной точки (ПКТ): ССС+ госпитализации по сердечно-сосудистой причине, при сравнении с пациентами ($n=441$), не участвующими в КР — 18% vs 30% ($p<0,001$), соответственно, а также в меньшем количестве госпитализаций из-за сердечно-сосудистых причин — 15% vs 27% ($p<0,001$), соответственно [6]. Анализ случай-контроль в этом исследовании установил на фоне КР по сравнению с группой без КР более низкие показатели общей смертности — 10% vs 19% ($p=0,002$) и ССС — 2% vs 7% ($p=0,008$).

Доказано, что положительные клинические эффекты ФТ умеренной интенсивности связаны с их прямым влиянием на сердце и коронарные сосуды, включая потребление кислорода (O_2) миокардом, эндотелиальную функцию, факторы свертывания крови, маркеры воспаления, развитие коллатералей и др. [7].

Важнейший эффект регулярных ФТ умеренной интенсивности в программах КР — это повышение показателей физической работоспособности (ФРС) пациента. В мета-анализе [8] была выявлена обратная зависимость между ФРС и частотой развития кардиоваскулярных событий, при этом увеличение ФРС в зоне ее исходно низких значений сопровождалось более значимым снижением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Было пока-

зано, что повышение ФРС на 1 метаболическую единицу (МЕ) связано со снижением ОР смерти от всех причина на 12% [9]. Установлено, что увеличение максимального потребления O_2 ($VO_{2\text{макс.}}$) на $1 \text{ мл кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$ в период ФТ приводит к снижению риска смерти от всех причин на 10% [10].

Согласно действующему “Порядку организации медицинской реабилитации” МЗ РФ № 1705н от 29 декабря 2012г и Российским клиническим рекомендациям “Острый ИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме: реабилитация и вторичная профилактика”, оказание медицинской реабилитационной помощи должно осуществляться у пациентов с достаточным реабилитационным потенциалом (РП) [11]. РП — это обоснованная с медицинских позиций вероятность достижения намеченных целей проводимой реабилитации в определенный отрезок времени. В настоящем исследовании в качестве главной характеристики РП кардиологического пациента был выбран показатель мощности пороговой физической нагрузки (ФН), определяемой при выполнении нагрузочного теста.

Цель исследования — изучение эффективности программы КР, основанной на годичных ФТ умеренной интенсивности, у больных, перенесших острый ИМ в трудоспособном возрасте, при разном уровне РП — толерантности к ФН (ТФН).

Материал и методы

В исследование включали пациентов мужского и женского пола ($n=300$) трудоспособного возраста (средний возраст $50,1 \pm 4,7$ лет), перенесших острый ИМ. Критериями включения были: срок от начала ИМ в диапазоне от 3 до 8 нед., возраст мужчин <60 лет, женщин <55 лет, подписание информированного согласия на участие в исследовании, отсутствие общепринятых противопоказаний для выполнения ФТ: аневризмы левого желудочка (ЛЖ) с тромбозом, инсульта в острой или подострой стадии, серьезных нарушений ритма и проводимости сердца, неконтролируемой артериальной гипертензии с уровнями артериального давления $\geq 180/100$ мм рт.ст., хронической СН III-IV функциональных классов (ФК), тромбоэмболии, аневризмы аорты, синкопальных состояний в анамнезе, тромбофлебита, флеботромбозов, патологии костно-мышечного аппарата, сахарного диабета средней и тяжелой степени, тяжелых сопутствующих заболеваний с развитием хронической дыхательной, печеночной или почечной недостаточности.

Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Пациенты получали общепринятую стандартную терапию, кроме ЧКВ.

Пациентов рандомизировали методом конвертов на две группы: основную “О” группу ($n=155$) с участием в программе ФТ на фоне приема стандартной терапии, и контрольную “К” группу ($n=145$) с получением только стандартной терапии, достоверные различия в терапии между группами отсутствовали.

При анализе результатов исследования пациенты каждой группы разделялись на три подгруппы с учетом уровня РП, соотносимого с мощностью выполняемой ФН при велоэргометрической пробе (ВЭМ-пробе).

Подгруппы пациентов основной “О” группы, участвующие в программе ФТ:

- 1-я подгруппа ($n=32$) — больные с низким РП — ТФН ≤ 50 Вт (“ФТ+/низкий РП”);
- 2-я подгруппа ($n=55$) — больные со средним РП — ТФН >50 Вт ≤ 100 Вт (“ФТ+/средний РП”);
- 3-я подгруппа ($n=68$) — больные с высоким РП — ТФН >100 Вт (“ФТ+/высокий РП”).

Подгруппы пациентов контрольной “К” группы, выписываемые под наблюдение кардиолога по месту жительства:

- 4-я подгруппа ($n=22$) — больные с низким РП — ТФН ≤ 50 Вт (“ФТ-/низкий РП”);
- 5-я подгруппа ($n=64$) — больные со средним РП — ТФН >50 Вт ≤ 100 Вт (“ФТ-/средний РП”);
- 6-я подгруппа ($n=59$) — больные с высоким РП — ТФН >100 Вт (“ФТ-/высокий РП”).

Продолжительность наблюдения за больными составила 12 мес. Программа физической реабилитации состояла из систематических ФТ умеренной интенсивности (50–60% от мощности, достигнутой при ВЭМ-пробе), выполняемых на велотренажере, и комплекса гимнастических упражнений. Программа ФТ стартовала не ранее 3 нед. от начала сосудистого события. Занятия по физической реабилитации проводились в группах (до $n=10-12$) инструктором-методистом по лечебной физической культуре под контролем врача-кардиолога 3 раза в нед. в течение 1 года. Продолжительность каждого физического занятия — 60 мин. Программы физической реабилитации (объем нагрузки, темп их увеличения, виды нагрузок и т.д.) имели свои особенности в зависимости от уровня РП пациента. В течение года у пациентов, участвующих в программе ФТ, для коррекции величины тренирующей нагрузки выполнялись дополнительно еще две нагрузочные пробы. У пациентов подгруппы “ФТ+/низкий РП” уровень тренирующей нагрузки на велотренажере увеличивался с исходного диапазона 20–25 Вт (в среднем $23 \pm 1,3$ Вт) до диапазона 35–45 Вт (в среднем $40 \pm 2,1$ Вт) к концу года, у пациентов подгруппы “ФТ+/средний РП” — с диапазона 30–40 Вт (в среднем $35 \pm 1,4$ Вт) до диапазона 45–55 Вт (в среднем $50 \pm 2,5$ Вт), соответственно, а у пациентов подгруппы “ФТ+/высокий РП” — с диапазона 55–65 Вт (в среднем $60 \pm 2,6$ Вт) до диапазона 65–75 Вт (в среднем $70 \pm 3,7$ Вт), соответственно ($p < 0,05$ — различие между подгруппами по исходному значению и по значению к концу года).

Эффективность лечебного воздействия оценивалась по результатам клинко-инструментальных исследований. Клиническое обследование включало сбор анамнеза, физикальный осмотр с определением артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и индекса массы тела (ИМТ). У пациентов регистрировалась электрокардиограмма покоя по стандартной методике в 12 отведениях. ВЭМ-проба выполнялась на велоэргометре “Schiller SDS 200” в положении больного сидя по непрерывно ступенеобразно возрастающей интенсивности с увеличением на 25 Вт каждые 3 мин от начальной мощности ФН (25 Вт) и до достижения клинических или электрокардиографических критериев прекращения нагрузки или субмаксимальной ЧСС (Andersen KL, 1971) при ско-

Таблица 1

Исходная характеристика больных групп “О” и “К”, перенесших острый ИМ

Показатели, М±SD	“О” группа n=155	“К” группа n=145	p
Мужчин/женщины, %	93,5/6,5	92,4/7,6%	нд
Возраст, лет	49,9±7,2	50,9±6,1	нд
Стабильная стенокардия, %	84,5	83,4	нд
ФК стенокардии	1,5±0,9	1,4±1,1	нд
СН I-II ст., %	41,3	43,4	нд
ИМ в анамнезе, %	51,6	49,0	нд
Сахарный диабет, %	5,2	4,8	нд

Примечание: нд — недостаточно.

рости педалирования 60 об/мин. Анализировались показатели длительности (t; мин) и мощности ФН (W; Вт).

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась по стандартной методике с определением линейных и объемных показателей сердца: максимального поперечного размера левого предсердия (ЛП), конечного диастолического размера (КДР) и конечного систолического размера (КСР) ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки в фазе конечной диастолы, толщины задней стенки ЛЖ в фазе конечной диастолы и систолы, фракции выброса (ФВ) ЛЖ (по методу Симпсона).

У пациентов после 12-часового голодания измеряли в сыворотке крови уровни общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) на автоанализаторе “Mars” (Корея) ферментативными диагностическими наборами, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) тем же методом, что и ОХС в супернатанте после осаждения липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов очень низкой плотности смесью фосфовольфрамом натрия с 0,5М хлоридом магния. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле W. T. Friedwald et al (1972).

Проводился опрос по анкете качества жизни (по Аронову Д. М. и Зайцеву В. П.) [12] и опроснику двигательной активности (ДА) ОДА23+ (разработан в “НМИЦ ПМ” МЗ РФ, патент на изобретение № 2485895, от 27 июня 2013г) [13]. Оценка осуществлялась по бальным шкалам: низкому уровню повседневной ДА соответствовало <62 баллов, среднему — 62–84 балла и высокому >84 баллов. Пациенты вели дневник, в котором фиксировали количество приступов стенокардии и прием нитроглицерина для их купирования.

Комбинированная ПКТ включала все случаи сердечно-сосудистых событий, внезапную сердечную смерть, повторный ИМ, инсульт, тромбоэмболию легочной артерии.

Статистика. Для анализа результатов исследования применялся пакет прикладных программ SAS (Statistical Analysis Systems, SAS Institute. USA). Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определяли интервал вариации (минимум и максимум), среднее групповое значение (М) и среднее квадратичное отклонение (SD). Для всех показателей, измеряемых по номинальной или ранговой шкале, оценивали соответствующие частоты выявления различных градаций в процентах. Проверку соответствия данных нормальному распределению проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Достоверность различий между группами переменных оценивали t-критерием Стьюдента для независимых выборок или парным t-тестом для сравнения зависимых групп пе-

ременных. Для сравнительного анализа результатов, полученных более чем в двух группах, использовался дисперсионный анализ (анализ вариации, ANOVA). Различные пропорции сравнивали с помощью критерия χ^2 . Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые.

Результаты

В исследовании мужчины составляли подавляющее большинство (таблица 1). Все пациенты были трудоспособного возраста, и практически каждый второй до настоящего сосудистого инцидента уже перенес хотя бы один ИМ. В исследовании преобладали пациенты (68%) с острым ИМ $\uparrow$ ST. Стенокардия преимущественно I-II ФК встречалась одинаково у больных “О” и “К” групп. Практически каждый второй пациент после перенесенного ИМ имел признаки СН I-II ФК по NYHA.

Показатели ФРС. Исходно ТФН — мощность ФН при ВЭМ-пробе в исследуемых группах “О” и “К” составляла: у больных с низким РП 43 ± 11 Вт и 48 ± 7 Вт ($p > 0,05$), средним РП — 64 ± 15 Вт и 65 ± 13 Вт ($p > 0,05$), высоким РП — 112 ± 17 Вт и 115 ± 12 Вт ($p > 0,05$), соответственно. Пациенты с низким РП обеих групп исходно выполняли ФН достоверно меньшей мощности, чем пациенты с высоким РП (таблицы 2 и 3). Длительность ВЭМ-пробы исходно также была наименьшей при низком РП в “О” и “К” группах — $5,9 \pm 1,1$ мин и $6,3 \pm 1,0$ мин из группы, соответственно ($p > 0,05$ — разница между группами), при сравнении с подгруппами со средним РП — $7,9 \pm 1,9$ мин и $8,1 \pm 1,6$ мин ($p > 0,05$) и высоким РП — $13,3 \pm 2,0$ мин и $13,4 \pm 2,2$ мин ($p > 0,05$).

Пациенты с разным РП обеих групп исходно достоверно не различались по ЧСС в покое и на пике ФН при ВЭМ-пробе. Через 12 мес. некоторое повышение ЧСС на 5,5% ($p < 0,05$) в покое отмечалось у тренировавшихся пациентов только с высоким РП, тогда как у не тренировавшихся ее рост на 5,4% ($p < 0,05$) произошел при низком РП и среднем РП на 4,2% ($p < 0,05$). В ответ на ВЭМ-пробу через 12 мес. достоверно возросло значение максимальной ЧСС у пациентов групп “О” и “К” при любом уровне РП.

Таблица 2

Показатели ФРС и их динамика через 12 мес. ФТ после острого ИМ
у больных с разным уровнем РП (“О” группа)

Показатели, М±SD	Точка исследования	Подгруппы “О” группы (ФТ+)			Сравнение между подгруппами
		Низкий РП (n=32)	Средний РП (n=55)	Высокий РП (n=68)	
ЧСС покоя, уд./мин	Исходно	76±13	75±13	70±10	нд
	12 мес.	76±13	74±12	73±11*	нд
ЧСС максимальное, уд./мин	Исходно	122±21	127±21	126±19	нд
	12 мес.	135±18**	136±19***	133±19***	нд
Длительность ФН, мин	Исходно	5,9±1,1	7,9±1,9	13,3±2,0	p<0,001
	12 мес.	9,0±3,4***	11,1±3,8***	15,1±3,3***	p<0,001
Мощность ФН, Вт	Исходно	43±11	64±15	112±17	p<0,001
	12 мес.	75±32***	94±33***	126±30***	p<0,001

Примечание: нд — недостоверно; * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 — сравнение значений “Исходно” и “12 мес.” внутри подгрупп.

Таблица 3

Показатели ФРС и их динамика через 12 мес. наблюдения после острого ИМ
у больных с разным уровнем РП (“К” группа)

Показатели, М±SD	Точка исследования	Подгруппы “К” группы (ФТ-)			Сравнение между подгруппами
		Низкий РП (n=22)	Средний РП (n=64)	Высокий РП (n=59)	
ЧСС покоя, уд./мин	Исходно	74±15	72±10	75±15	нд
	12 мес.	78±15*	76±10*	77±13	нд
ЧСС максимальное, уд./мин	Исходно	120±20	129±19	123±21	нд
	12 мес.	127±19*	132±16*	129±19*	нд
Длительность ФН, мин	Исходно	6,3±1,0	8,1±1,6	13,4±2,2	p<0,005
	12 мес.	7,5±3,0*	9,1±3,0**	12,4±3,7*	p<0,05
Мощность ФН, Вт	Исходно	48±7	65±13	115±12	p<0,002
	12 мес.	59±27*	73±26**	105±18*	p<0,002

Примечание: нд — недостоверно; * — p<0,05, ** — p<0,01 — сравнение значений “Исходно” и “12 мес.” внутри подгрупп.

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ и их динамика через 12 мес. наблюдения после острого ИМ
у больных с разным уровнем РП (“О” группа)

Показатели, М±SD	Точка исследования	Подгруппы “О” группы (ФТ+)			Сравнение между подгруппами
		Низкий РП (n=32)	Средний РП (n=55)	Высокий РП (n=68)	
КДР ЛЖ, см	Исходно	5,3±0,5	5,3±0,5	5,5±0,5	нд
	12 мес.	5,2±0,5	5,3±0,5	5,4±0,5*	нд
КСР ЛЖ, см	Исходно	3,8±0,6	3,7±0,6	3,8±0,5	нд
	12 мес.	3,6±0,5*	3,6±0,5**	3,6±0,5**	нд
ФВ ЛЖ, %	Исходно	55,4±9,5	56,9±9,4	56,9±8,6	нд
	12 мес.	57,3±8,8*	59,0±8,2**	61,3±7,9**	нд
Размер ЛП, см	Исходно	3,8±0,5	3,8±0,4	3,9±0,6	нд
	12 мес.	3,8±0,4	3,8±0,4	3,8±0,5	нд

Примечание: нд — недостоверно; * — p<0,05, ** — p<0,001 — сравнение значений “Исходно” и “12 мес.” внутри подгрупп.

Под влиянием ФТ по данным ВЭМ-пробы достоверно увеличилось время нагрузки: у пациентов с низким РП на 62,2% (p<0,001), средним РП на 44,9% (p<0,001) и высоким РП на 15,0% (p<0,001), как и мощность нагрузки на 87,5% (p<0,001), на 51,1% (p<0,001) и на 13,9% (p<0,001), соответственно. Пациенты с высоким РП и после ФТ имели

более высокие показатели ФРС, чем пациенты со средним и низким РП. В то же время обращает на себя внимание факт наибольшего прироста ФРС под влиянием КР у пациентов с низким РП.

У пациентов “К” группы отмечено увеличение длительности выполнения ВЭМ-пробы у пациентов с низким РП на 22,6% (p<0,05) и средним РП

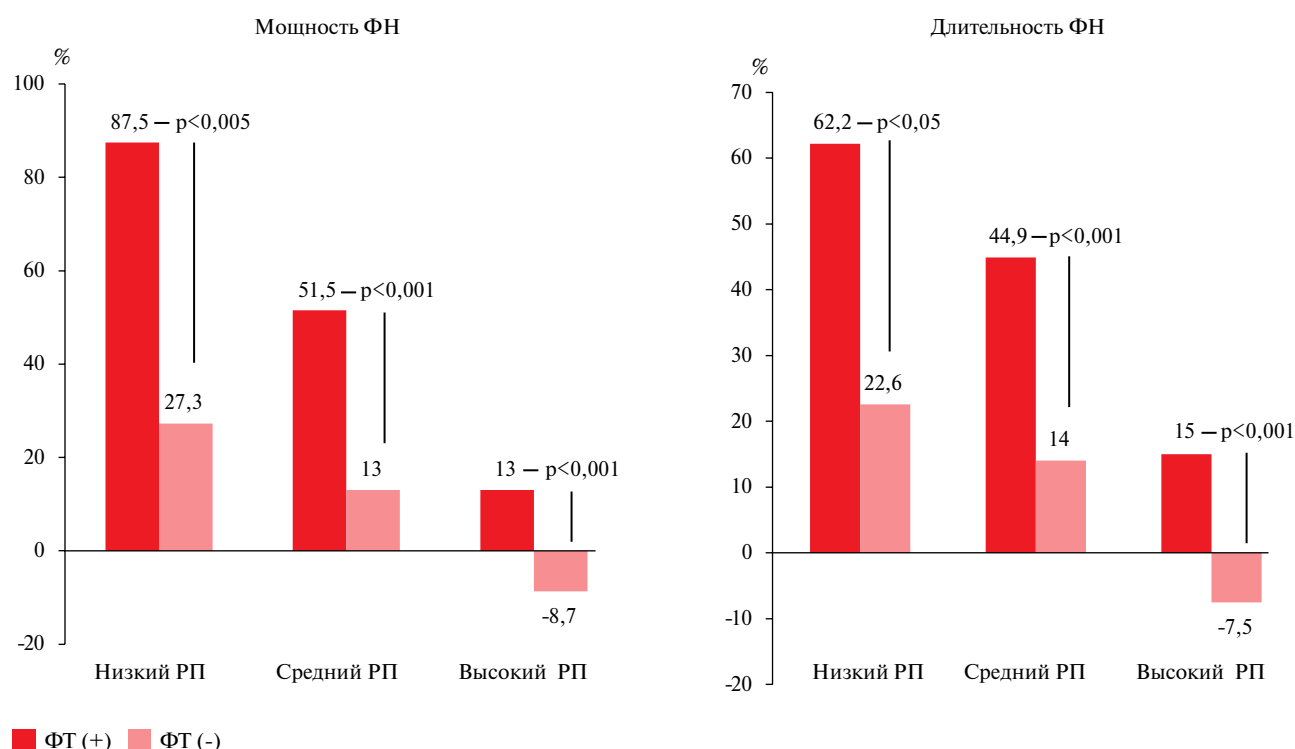


Рис. 1 Динамика (Δ , % от исходного) показателей мощности и длительности ФН при ВЭМ-пробе через 12 мес. ФТ и наблюдения после острого ИМ у больных с разным уровнем РП.

Примечание: p — достоверность различий между группами “О” и “К”.

Таблица 5

Показатели ЭхоКГ и их динамика через 12 мес. наблюдения после острого ИМ у больных с разным уровнем РП (“К” группа)

Показатели, М $\pm$ SD	Точка исследования	Подгруппы “К” группы (ФТ-)			Сравнение между подгруппами
		Низкий РП (n=22)	Средний РП (n=64)	Высокий РП (n=59)	
КДР ЛЖ, см	Исходно	5,2 $\pm$ 0,6	5,2 $\pm$ 0,6	5,4 $\pm$ 0,4	нд
	12 мес.	5,2 $\pm$ 0,6	5,2 $\pm$ 0,5	5,4 $\pm$ 0,4	нд
КСР ЛЖ, см	Исходно	3,6 $\pm$ 0,7	3,6 $\pm$ 0,6	3,7 $\pm$ 0,5	нд
	12 мес.	3,6 $\pm$ 0,7	3,6 $\pm$ 0,6	3,7 $\pm$ 0,4	нд
ФВ ЛЖ, %	Исходно	56,4 $\pm$ 10,7	57,9 $\pm$ 9,3	58,1 $\pm$ 8,5	нд
	12 мес.	57,1 $\pm$ 9,1	58,6 $\pm$ 8,1	58,5 $\pm$ 7,9	нд
Размер ЛП, см	Исходно	3,7 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,4	3,9 $\pm$ 0,5	нд
	12 мес.	3,8 $\pm$ 0,3*	3,8 $\pm$ 0,4	4,0 $\pm$ 0,4*	нд

Примечание: нд — недостоверно; * — $p < 0,05$ — сравнение значений “Исходно” и “12 мес.” внутри подгрупп.

на 14,0% ($p < 0,01$), а у пациентов с высоким РП, наоборот, уменьшение этого показателя на 7,5% ($p < 0,05$). Такая же динамика имела место и со стороны мощности ФН, которая увеличилась у пациентов с низким на 27,3% ($p < 0,05$) и средним на 13,0% ($p < 0,01$) РП, но снизилась у пациентов с высоким РП на 8,7% ($p < 0,05$). Сравнение через 12 мес. показателей ФРС пациентов с одним уровнем РП групп “О” и “К” показало явные преимущества от воздействия систематических ФТ (рисунок 1).

Показатели ЭхоКГ. Исходно пациенты обеих групп “О” и “К” не различались по показателям ЭхоКГ. Под влиянием ФТ произошло улучшение

линейных и объемных параметров сердца: уменьшение КСР у пациентов с низким РП на 3,5% ($p < 0,05$), средним РП на 3,2% ($p < 0,001$) и высоким РП на 5,4% ($p < 0,001$), а также повышение ФВ ЛЖ на 5,7% ($p < 0,05$), на 6,6% ($p < 0,001$) и на 8,2% ($p < 0,001$), соответственно (таблица 4). Причем у пациентов с высоким РП отмечено и уменьшение КДР на 2,0% ($p < 0,05$) vs отсутствия динамики показателя у пациентов с низким и средним РП.

У пациентов, не участвующих в программе годичных ФТ, показатели ЭхоКГ не изменялись, напротив, размер ЛП несколько увеличился при

Таблица 6

Концентрация липидов, глюкозы и фибриногена крови и их динамика через 12 мес. ФТ после острого ИМ у больных с разным уровнем РП ("О" группа)

Показатели, М±SD	Точка исследования	Подгруппы "О" группы (ФТ+)			Сравнение между подгруппами
		Низкий РП (n=32)	Средний РП (n=55)	Высокий РП (n=68)	
ОХС, ммоль/л	Исходно	5,3±1,3	5,5±1,3	5,6±1,2	нд
	12 мес.	4,9±0,9	5,2±1,0	5,2±1,0	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	Исходно	3,5±1,3	3,7±1,2	3,7±1,3	нд
	12 мес.	3,0±0,9*	3,3±0,9*	3,2±0,9*	нд
ТГ, ммоль/л	Исходно	1,7±0,8	1,8±0,9	1,8±1,0	нд
	12 мес.	1,7±0,9	1,6±0,9	1,6±0,8	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	Исходно	1,1±0,2	1,0±0,2	1,1±0,5	нд
	12 мес.	1,2±0,2*	1,2±0,2*	1,2±0,4*	нд
ХС ЛНП/ХС ЛВП, усл. ед.	Исходно	3,4±1,5	3,8±1,5	3,5±1,5	нд
	12 мес.	2,7±1,0*	3,0±1,2*	2,7±1,6*	нд
Глюкоза, ммоль/л	Исходно	4,9±1,2	4,8±0,8	5,3±1,5	нд
	12 мес.	4,8±0,7	4,8±0,7	5,4±1,7	нд
Фибриноген, г/л	Исходно	3,7±1,3	3,6±1,2	3,6±1,3	нд
	12 мес.	3,4±1,2	3,4±0,9	2,9±1,1*	нд

Примечание: нд — недостоверно; * — $p<0,05$ — сравнение значений "Исходно" и "12 мес." внутри подгрупп.

Таблица 7

Концентрация липидов, глюкозы и фибриногена крови и их динамика через 12 мес. наблюдения после острого ИМ у больных с разным уровнем РП ("К" группа)

Показатели, М±SD	Точка исследования	Подгруппы "К" группы (ФТ-)			Сравнение между подгруппами
		Низкий РП (n=22)	Средний РП (n=64)	Высокий РП (n=59)	
ОХС, ммоль/л	Исходно	5,5±1,2	5,7±1,1	5,7±1,5	нд
	12 мес.	5,7±0,9	5,7±1,0	5,6±1,2	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	Исходно	3,6±1,0	3,8±1,0	3,9±1,6	нд
	12 мес.	3,7±0,9	3,7±1,1	3,8±1,0	нд
ТГ, ммоль/л	Исходно	1,6±0,7	1,6±0,7	1,7±0,8	нд
	12 мес.	2,0±0,6*	1,9±0,8*	1,9±1,1*	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	Исходно	1,1±0,4	1,1±0,3	1,1±0,3	нд
	12 мес.	1,1±0,3	1,1±0,2	1,0±0,3	нд
ХС ЛНП/ХС ЛВП, усл. ед.	Исходно	3,3±1,3	3,6±1,5	3,5±1,4	нд
	12 мес.	3,4±1,2	3,5±1,6	3,9±1,2*	нд
Глюкоза, ммоль/л	Исходно	4,9±0,7	4,7±0,6	5,1±1,3	нд
	12 мес.	4,7±0,9	4,8±1,1	5,1±1,1	нд
Фибриноген, г/л	Исходно	3,7±1,0	3,6±0,9	3,6±1,1	нд
	12 мес.	3,7±1,1	3,7±1,2	3,4±0,8	нд

Примечание: нд — недостоверно; * — $p<0,05$ — сравнение значений "Исходно" и "12 мес." внутри подгрупп.

низком РП на 2,6% ($p<0,05$) и высоком РП на 4,1% ($p<0,05$) (таблица 5).

Факторы риска (ФР). Исходных различий между группами "О" и "К" по величине ИМТ не наблюдалось: у больных с низким РП он был $27,8\pm3,8$ кг/м² и $27,2\pm4,0$ кг/м² ($p>0,05$), соответственно, со средним РП $27,0\pm3,4$ кг/м² и $27,2\pm3,8$ кг/м² ($p>0,05$) и с высоким РП $27,9\pm3,0$ кг/м² и $28,0\pm3,8$ кг/м² ($p>0,05$). Под влиянием ФТ снижение ИМТ произошло во всех исследуемых группах, с более заметным эффектом у пациентов

с высоким РП на 4,6% ($p<0,001$) vs пациентов с низким РП на 1,4% ($p<0,05$) и средним РП на 1,5% ($p<0,01$).

При отсутствии ФТ величина ИМТ не изменялась у пациентов с низким и средним РП, но несколько увеличилась у пациентов с высоким РП на 1,2% ($p<0,05$). Через год в группе "О" средняя величина ИМТ была достоверно ниже, чем в группе "К": при среднем РП — $26,4\pm3,4$ кг/м² и $27,5\pm4,1$ кг/м² ($p<0,05$), и при высоком РП — $26,7\pm2,6$ кг/м² и $27,5\pm3,6$ кг/м² ($p<0,05$), соответственно.

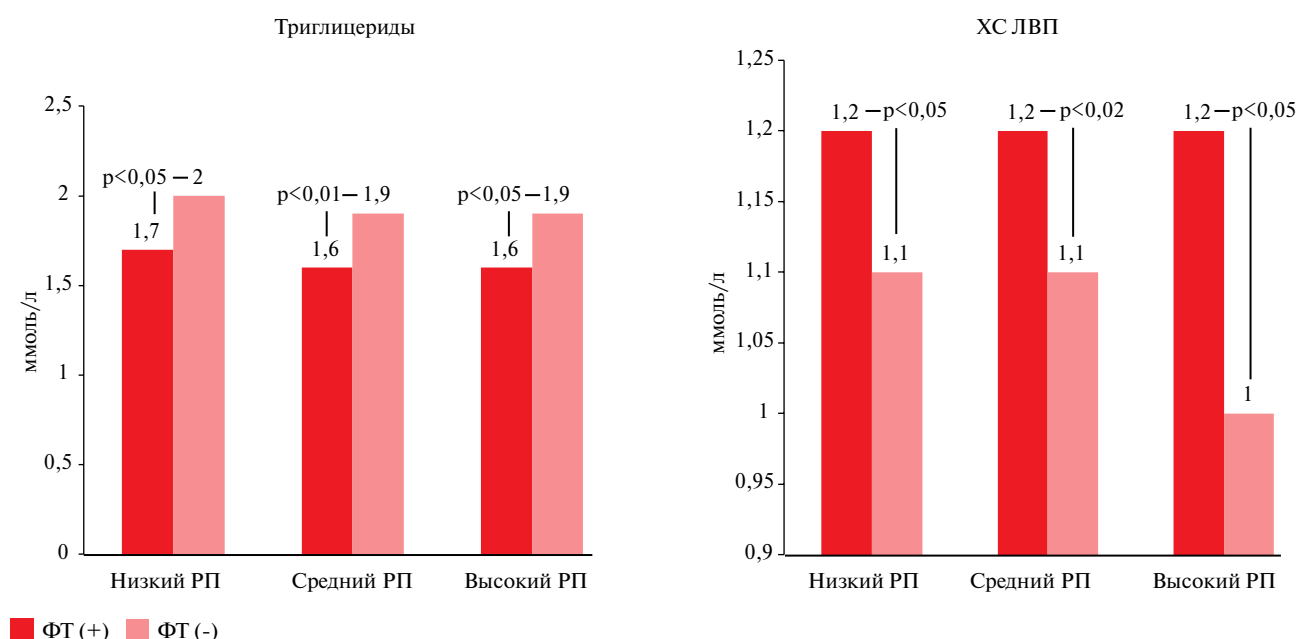


Рис. 2 Уровни триглицеридов и ХС ЛВП в крови через 12 мес. ФТ и наблюдения после острого ИМ у больных с разным уровнем РП. Примечание: p — достоверность различий между группами “О” и “К”.

Таблица 8

Показатели клинического состояния больных, перенесших острый ИМ, и их динамика через 12 мес. ФТ и наблюдения при разном уровне РП

Показатели, М±SD	Категория РП	Подгруппы “О” группы (ФТ+)		Подгруппы “К” группы (ФТ-)	
		Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.
Число приступов стенокардии в нед.	Низкий	2,2±2,3	1,3±1,4**	2,9±3,7	4,6±2,4*#
	Средний	3,2±3,6	1,6±2,8***	3,6±4,9	5,1±4,2*#
	Высокий	2,0±3,6	0,9±1,9**	2,9±3,7	3,6±4,4
Число таблеток нитроглицерина в нед.	Низкий	1,6±2,0	0,7±1,0*	2,3±8,5	4,4±3,3*#
	Средний	2,8±4,4	1,3±2,8**	2,9±3,6	5,6±2,9*#
	Высокий	2,0±2,6	0,8±1,7**	2,1±5,9	2,5±12,2
Качество жизни, баллы	Низкий	-9,7±4,6	-4,9±4,5***	-8,6±3,5	-7,8±3,1#
	Средний	-8,3±4,7	-5,0±3,2**	-7,8±4,1	-7,4±4,3#
	Высокий	-7,3±4,7	-4,3±3,9***	6,0±4,1	-5,6±4,3#

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 — сравнение значений “Исходно” и “через 12 мес.” внутри подгрупп; # — p<0,05 — сравнение значений “через 12 мес.” между группами “О” и “К”.

Повседневная ДА, оцениваемая в баллах по опроснику ОДА23+, в начале исследования находилась в пределах низкой величины во всех подгруппах. Под влиянием регулярных годичных ФТ она достигла критерия умеренной ДА, увеличившись у пациентов с низким РП на 28,4% (p<0,05), средним РП на 16,9% (p<0,01) и высоким РП на 13,3% (p<0,01). Продолжительность ходьбы пешком (км/день) также достоверно выросла во всех подгруппах тренировавшихся больных — на 1,8 км/день (p<0,05), на 1,4 км/день (p<0,01) и на 0,9 км/день (p<0,05), соответственно.

У пациентов с разной величиной РП группы “К” уровень повседневной ДА не изменялся: при высоком РП исходно 54±18 баллов и через 12 мес. — 54±19 балла (p>0,05), при среднем РП — 50±12 баллов и 50±18 баллов (p>0,05) или снижался на 29,6%

у пациентов с низким РП с 50±11 балла до 39±19 балла (p<0,05).

Положительные изменения антиатерогенной направленности в липидном спектре крови под влиянием ФТ отмечались при любом уровне РП. Они выражались в небольшом, но достоверном снижении концентрации ХС ЛНП на 14,3% при низком РП, на 10,8% среднем РП и на 13,5% при высоком РП (p<0,05 для всех подгрупп) и повышении ХС ЛВП на 9,1%, 20% и 9,9%, соответственно (p<0,05 для всех подгрупп) (таблица 6). Это привело к заметному уменьшению атерогенного потенциала сыворотки крови — величины отношения ХС ЛНП/ХС ЛВП на 20,6% при низком РП, на 21,1% при среднем РП и на 22,9% при высоком РП (p<0,05 для всех подгрупп).

В подгруппах не тренировавшихся больных, напротив, через 12 мес. повысилось содержание в крови ТГ на 25% при низком РП, на 18,8% при среднем РП и на 11,8% при высоком РП ($p < 0,05$ для всех подгрупп), а также величины отношения ХС ЛНП/ХС ЛВП на 11,4% ($p < 0,05$) при высоком РП (таблица 7). Такие изменения привели к достоверным различиям в средних уровнях ТГ и ХС ЛВП между тренировавшимися и не тренировавшимися пациентами (рисунок 2).

В группах “О” и “К” через 12 мес. концентрация глюкозы оставалась стабильной, а уровень фибриногена достоверно снижался на 19,4% ($p < 0,05$) именно под воздействием годовых ФТ и только у пациентов с высоким РП.

Клиническое состояние, качество жизни и исходы. Под влиянием ФТ сократилось количество приступов стенокардии и таблеток принимаемого нитроглицерина в нед. у пациентов с низким РП на 40,9% и на 56,3% ($p < 0,01$), соответственно, со средним РП на 50% ($p < 0,001$) и 57,4% ($p < 0,01$), с высоким РП на 55% и на 65% ($p < 0,01$) без достоверных различий между подгруппами (таблица 8). При отсутствии ФТ наблюдался противоположный эффект в виде учащения приступов стенокардии и частоты приема нитроглицерина для их купирования в нед. у пациентов с низким и средним РП (таблица 8). У пациентов с высоким РП динамики этих показателей не отмечено.

Показатели качества жизни пациентов заметно улучшались только под влиянием годовых систематических ФТ: у пациентов с низким РП общий балл вырос на 49,5% ($p < 0,001$), средним РП — на 24,1% ($p < 0,01$) и высоким РП — на 41,1% ($p < 0,001$).

После года ФТ развитие комбинированной ПКТ наблюдали: у пациентов с низким РП — 3 (9,5%) события vs 9 (40,9%) при отсутствии ФТ ($p < 0,01$), средним РП — 16 (16,4%) событий vs 26 (40,6%), соответственно ($p < 0,05$) и высоким РП — 9 (13,2%) vs 19 (32,2%) событий, соответственно ($p < 0,05$).

На фоне ФТ в течение года произошло сокращение дней временной нетрудоспособности (ВН). Общее количество дней ВН на фоне ФТ составило: у пациентов с высоким РП — $102 \pm 4,2$ дней (при пересчете на одного пациента — 1,5 дней) vs пациентов без ФТ — $329 \pm 10,4$ дней (при пересчете на одного пациента — 5,6 дней ($p < 0,01$) сравнение подгрупп), средним РП — $251 \pm 7,5$ дней (при пересчете на одного пациента 2,9 дней) vs пациентов без ФТ — $274 \pm 5,4$ дней (при пересчете на одного пациента — 3,9 дней ($p < 0,05$) сравнение подгрупп), низким РП — $85 \pm 2,8$ дней (при пересчете на одного пациента 2,7 дней) vs пациентов без ФТ — $125 \pm 3,7$ дней (при пересчете на одного пациента — 5,7 дней ($p < 0,01$) сравнение подгрупп). Сокращение дней ВН на одного пациента под влиянием ФТ при срав-

нении с их отсутствием произошла: у пациентов с высоким РП на 4,1 день, средним РП на 1 день и низким РП на 3 дня.

При сравнении в целом групп “О” и “К” развитие ПКТ произошло в 28 (16,1%) и 54 (37,2%) случаях, соответственно ($p < 0,01$). Общее количество дней ВН за год в группе тренирующихся было $438 \pm 14,6$ дней (при пересчете на 1 больного — 2,83 дней) и в группе не тренирующихся — $728 \pm 19,8$ дней (при пересчете на 1 больного — 5,02 дней, $p < 0,01$), т.е. разница составляла 2,19 дней в пользу ФТ.

Обсуждение

РП — важный показатель, вводимый в клиническую практику на современном этапе, для определения целесообразности проведения реабилитационных мероприятий у конкретного пациента. В представленном исследовании в качестве основной характеристики РП для кардиологического больного был выбран показатель “ТФН”, определяемый при ВЭМ-пробе. Пациенты с ТФН < 50 Вт относились к подгруппе с низким уровнем РП, а пациенты с ТФН > 100 Вт — к подгруппе с высоким уровнем РП.

Участие пациентов в программе годовых ФТ умеренной интенсивности продемонстрировало положительные клинические эффекты, выражающиеся в повышении показателей ФРС, улучшении клинического течения болезни и качества жизни пациента, при любом уровне РП, в отличие от не тренировавшихся.

Результаты исследования показали обоснованность вовлечения в контролируемые систематические ФТ как пациентов с низким РП, так и с высоким РП. Это важный вывод, поскольку высказывается мнение, что пациентов, перенесших острый ИМ и сохранивших хорошую переносимость ФН, не следует включать в программы КР. С другой стороны, имеются сложности в широком применении ФТ у пациентов с низкой переносимостью ФН, в первую очередь, из-за опасений развития у них нежелательных явлений.

В исследовании пациенты с высоким РП продемонстрировали возможность повышения порога переносимости ФН в среднем до 126 ± 30 Вт, хотя у них степень повышения мощности ФН была меньше, чем у пациентов с исходно низкой и средней ТФН. У не тренировавшихся пациентов с высокой ТФН показатели ФРС, напротив, достоверно снизились — мощность ФН при ВЭМ-пробе на 7,5% и длительность ФН на 8,7%. Участие пациентов с высоким РП в программе контролируемых ФТ благоприятно отразилось на коррекции сопутствующих кардиоваскулярных ФР: за год заметно снизился ИМТ на 4,6%, увеличилась повседневная ДА на 13,3%, уменьшились концентрации фибриногена

на 19,4% и атерогенного ХС ЛНП на 13,5% на фоне роста уровня антиатерогенного ХС ЛВП на 9,9%.

У тренировавшихся больных с низким РП продемонстрировано значимое повышение в сравнении с двумя другими подгруппами больных мощности ФН на 87,5% и времени ее выполнения на 62,2%, что позволило перевести этих пациентов в зону среднего РП. Повышение ТФН у тренирующихся пациентов при любой величине РП — важный критерий эффективного воздействия регулярных ФТ. При оценке изменения ФРС (по критерию $VO_{2\text{макс.}}$) под воздействием КР и ФТ в течение 136 ± 65 дней на выживаемость пациентов ИБС [10], оказалось, что у пациентов, у которых под влиянием ФТ $VO_{2\text{макс.}}$ увеличился на $>2,5 \text{ мл кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$, смертность была достоверно самая низкая (8%) vs пациентов с увеличением $VO_{2\text{макс.}} \leq 2,5 \text{ мл кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$ (17%) или отсутствием какой-либо динамики показателя (22%, $p < 0,001$). Кроме того установлено, что более заметное увеличение $VO_{2\text{макс.}}$ в ответ на КР происходило именно у пациентов с исходно более низким значением этого параметра.

Положительный рост ФРС в ответ на регулярную ФТ пациентов с низким РП сочетался с достоверным и сравнимым с пациентами со средним и высоким РП уменьшением КСР и увеличением ФВ ЛЖ. В то же время, у пациентов с высоким РП, тренирующихся с нагрузкой большей величины — в диапазоне 55–75 Вт, vs пациентов, тренирующихся с нагрузкой меньшей величины <55 Вт, отмечалось дополнительное снижение КДР. У пациентов без тренировок при разном уровне РП сократительная способность миокарда не улучшалась, напротив, произошло некоторое увеличение размеров ЛП.

У пациентов со средним и низким РП под влиянием ФТ наблюдалось достоверное снижение ИМТ, но менее выраженное, чем у пациентов с высоким РП. При отсутствии ФТ величина ИМТ осталась в прежних пределах или даже возрастала.

В работе подтвердилась способность систематических ФТ умеренной интенсивности несколько снижать уровень ХС ЛНП и заметно повышать ХС ЛВП у всех пациентов независимо от уровня РП, иными словами, при любой величине тренирующей нагрузки. В отсутствии ФТ, напротив, отмечался рост содержания в крови ТГ, особенно, у пациентов с низким РП — на 25% vs 18,8% при среднем РП и 11,8% при высоком РП. Данный факт можно объяснить малоподвижным образом жизни пациентов с низким РП; их повседневная ДА через 12 мес. уменьшилась на 29,6%, а переносимость ФН оставалась в низкой зоне (в среднем 59 ± 27 Вт).

У тренировавшихся пациентов повседневная ДА в течение года увеличилась, но особенно заметно при низком РП на 28,4% vs 16,9% при среднем РП и на 13,3% при высоком РП, достигнув критерия умеренной ДА. Повседневная ДА рассматривается

в качестве важного фактора, влияющего на прогноз пациента с ИБС [14].

В настоящем исследовании под влиянием регулярных и длительных ФТ у пациентов с разным РП имела позитивная модификация уровней кардиоваскулярных ФТ. На такую благоприятную способность систематических ФТ указывают и другие исследователи [15].

Выраженными оказались клинические эффекты ФТ, связанные с предупреждением появления приступов стенокардии у пациента. Антиангинальные эффекты ФТ появлялись в равной степени у пациентов с любым уровнем РП — от низкого до высокого. Это привело к достоверному улучшению параметров качества жизни пациента, что является решением одной из важных задач в лечении пациентов с ИБС. Напротив, при отсутствии ФТ частота приступов стенокардии увеличивалась, в первую очередь, у пациентов с низким и средним РП. Известно, что приступы стенокардии сопряжены с ухудшением прогноза жизни пациента с ИБС. По данным регистра CLARIFY (The Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease), включающего 20400 пациентов со стабильной ИБС, у пациентов с приступами стенокардии неблагоприятные ССО развивались чаще, чем у пациентов только с асимптомной ишемией миокарда: риск развития ПКТ (ССС + нефатальный ИМ) составил 1,46 (1,09–1,96) vs 0,90 (0,68–1,20), соответственно, а риск ИМ — 1,66 (1,18–2,33) vs 0,93 (0,65–1,32) [16].

Под воздействием ФТ в течение года после острого ИМ вероятность развития ССО достоверно снизилось у пациентов с любым уровнем РП. Особенно заметное снижение в 3 раза появления ССО на фоне заметного роста ФРС происходило в диапазоне ее исходно низких значений — у пациентов с низким РП. Это согласуется с данными других авторов [8]. Доказано, что регулярная кардиальная ФТ может снижать риск развития повторного ИМ в ближайший год у мужчин на 35% [17]. Такой позитивный клинический эффект отразился положительно на сокращении дней ВН пациентов в течение года.

В представленной работе показана целесообразность коррекции величины тренирующей нагрузки у больных в течение физической реабилитации, поскольку ее увеличение дает дополнительные преимущества в отношении клинических эффектов. Именно в условиях применения тренирующей нагрузки большей величины — в диапазоне 55–75 Вт vs нагрузки наименьшей величины — в диапазоне 20–45 Вт, у больных наблюдались более выраженная коррекция кардиоваскулярных ФР (снижение ИМТ, фибриногена) и улучшение большего спектра параметров ЭхоКГ. Установлено, что на каждое одно стандартное увеличение ($1SD=15\%$) максимальной мощности ФН, достигаемой при

нагрузочном тесте, уменьшение риска развития ИМ в последующие годы после инцидента составляет 18% (ОР=0,82, 95% доверительный интервал 0,80-0,85) [17].

Заключение

Таким образом, под влиянием систематических годичных ФТ показатели ФРС повышаются у пациентов при любом уровне РП, при этом наиболее выраженный эффект наблюдается при низком РП (исходной ТФН ≤ 50 Вт). Исследование доказало эффективность применения персонализированных программ физической реабилитации у пациентов в диапазоне от низкого до высокого РП. При этом установлено, что увеличение уровня тренирующей нагрузки в течение года ФТ дает дополнительные клинические эффекты.

Литература/References

- World Health Organisation. Top 10 causes of death worldwide- Fact Sheet. 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (accessed 29 May 2017).
- Mampuya WM. Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2012;2(1):38-49. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2012.01.02.
- Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, et al. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 2005;143:659-72.
- Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016 Issue 1. Art. No.: CD001800. doi:10.1002/14651858.CD001800.pub3.
- Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, et al. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation.* 2010;121:63-70.
- Doimo S, Fabris E, Piepoli M, et al. Impact of ambulatory cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes: a long-term follow-up study. *Eur Heart J.* 2019;40:678-85. doi:10.1093/eurheartj/ehy417.
- Schuler G, Adams V, Goto Y. Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. *Eur Heart J.* 2013;34:1790-9. doi:10.1093/eurheartj/ehy111.
- Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:754-61.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002;346:793-801.
- De Schutter A, Kachur S, Lavie CJ, et al. Cardiac rehabilitation fitness changes and subsequent survival. *European Heart Journal — Quality of Care and Clinical Outcomes.* 2018;4:173-9. doi:10.1093/ehjqcco/qcy018.
- Aronov DM, Bubnova MG, Barbarash OL, et al. Russian clinical guidelines "Acute ST-segment elevation myocardial infarction: rehabilitation and secondary prevention. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;(1):6-52. (In Russ.) Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и др. Российские клинические рекомендации "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ: реабилитация и вторичная профилактика". *Российский кардиологический журнал.* 2015;(1):6-52. doi:10.15829/1560-4071-2015-01-6-52.
- Aronov DM, Zaitsev VP. Assessment of quality of life of patients with cardiovascular diseases. *Kardiologiya.* 2002;42:92-5. (In Russ.) Аронов Д.М., Зайцев В.П. Оценка качества жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология.* 2002;42:92-5.
- Krasnitskiy VB, Aronov DM, Dzhanchotov SO. Study of physical activity in the patients with ischemic heart disease by special questionnaire "QPHA-23+". *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(8):90-7. (In Russ.) Красницкий В.Б., Аронов Д.М., Джанчотов С.О. Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного Опросника Двигательной Активности "ОДА-23+". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(8):90-7.
- Tiberi M, Piepoli MF. Regular physical activity only associated with low sedentary time increases survival in post myocardial infarction patient. *Eur J Prev Cardiol.* 2019. 26(1):94-5. doi:10.1177/2047487318811180.
- Houle J, Valera B, Gaudet-Savard T, et al. Daily Steps Threshold to Improve Cardiovascular Disease Risk Factors During the Year After an Acute Coronary Syndrome. *J Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention.* 2013;33:406-10. doi:10.1097/HCR.000000000000021.
- Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, et al, for the Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease (CLARIFY) Investigators. Prevalence of Anginal Symptoms and Myocardial Ischemia and Their Effect on Clinical Outcomes in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease. Data From the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med.* 2014;174(10):1651-9. doi:10.1001/jamainternmed.
- Högström G, Nordström A, Nordström P. High aerobic fitness in late adolescence is associated with a reduced risk of myocardial infarction later in life: a nationwide cohort study in men. *Eur Heart J.* 2014;35:3133-40. doi:10.1093/eurheartj/ehy527.

Показано, что пациенты с низким РП имеют абсолютные показания для вовлечения в программы КР после острого ИМ с целью повышения переносимости ФН, уменьшения выраженности симптомов болезни (приступов стенокардии), предупреждения появления ССО и модификации атеротромбогенных ФР. Важным установленным фактом является безопасность разработанных программ КР с применением ФТ у больных с низким уровнем РП (низкой переносимости ФН), что дает основание для более активного вовлечения таких пациентов в программы физической реабилитации в клинической практике.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Анализ аритмических эпизодов у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами и высоким риском внезапной сердечной смерти

Постол А.С.¹, Неминуший Н.М.², Иванченко А.В.¹, Ляшенко В.В.¹, Мишанин С.А.¹, Выговский А.Б.¹, Шнейдер Ю.А.¹

¹ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Минздрава России. Калининград;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Анализ аритмических событий, по данным программирования имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), с целью минимизации шоковых воздействий.

Материал и методы. В исследовании включены материалы обследования 207 пациентов с ИКД/устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии-дефибрилляторами (СРТ-Д). Пациенты разделены по типам имплантированных устройств — 65 (31%) пациентов с СРТ-Д, 75 (36%) больных с однокамерными ИКД, 67 (33%) двухкамерными ИКД. В структуре пациентов — 168 (81%) с первичной и 39 (19%) больных с вторичной профилактикой внезапной сердечной смерти (ВСС). С целью минимизации количества наносимых шоковых воздействий применены следующие приемы программирования дефибрилляторов: пролонгирование от номинальных параметров длительности детекции тахикардии в зоне фибрилляции желудочков (ФЖ) и изменение схемы нанесения антитахикардийной стимуляции (АТС) в зоне ФЖ (увеличено количество стимулов в пачке воздействия и укорочен интервал стимуляции на 10-20% от исходных параметров). Для купирования гемодинамически незначимых монотормальных желудочковых тахикардий отключены шоки в схеме купирования и активирована только АТС. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы "IBM SPSS Statistics 20".

Результаты. Вероятность нанесения шоковых и АТС-воздействий у пациентов из группы первичной профилактики ВСС значимо возрастает при наличии: ишемической кардиомиопатии ($p=0,006$) и желудочковых экстрасистол высоких градаций ($p=0,029$), отсутствие терапии амиодароном — значимо повышает вероятность нанесения шоковых воздействий у пациентов с имплантированными ИКД для первичной ($p=0,002$) и вторичной профилактики ВСС ($p=0,02$). В подавляющем большинстве случаев, обоснованные шоковые воздействия нанесены больным ишемической болезни сердца и перенесенным инфарктам миокарда в анамнезе. Напротив, у пациентов с дилатационной кардиомиопатией в струк-

туре воздействий преобладают клинически неоправданные шоки, чаще на фибрилляцию предсердий ($p<0,001$). Во всех случаях жизнеугрожающих желудочковых аритмий, воздействия ИКД и СРТ-Д оказались эффективными для их купирования. Внезапно умерших пациентов в исследовании нет. Негативных эффектов предложенных приемов программирования нет. На фоне удлинения времени детекции тахикардии 48% всех аритмий купировались самостоятельно без ухудшения состояния пациентов. У пациентов с СРТ-Д устройствами, обоснованные и необоснованные срабатывания встречались достоверно реже, чем среди пациентов с ИКД. Основными причинами необоснованных срабатываний явились: предсердные аритмии в зоне детекции ФЖ ($p<0,001$), стандартное время детекции в зоне ФЖ ($p<0,001$), ограничения в использовании дискриминаторов предсердно-желудочковых аритмий ($p<0,018$).

Заключение. Пролонгирование длительности детекции тахикардии в зоне ФЖ и оптимизация антитахикардийной стимуляции — приводят к уменьшению шоковых ИКД-воздействий. Имеются существенные различия по количеству эпизодов аритмий в зависимости от типа устройства и нозологии пациента.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, устройство для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибрилляции, антитахикардийная стимуляция, обоснованный шок, необоснованный шок, детекция тахикардии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):38–46
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-38-46>

Поступила 22/07-2019

Рецензия получена 15/08-2019

Принята к публикации 04/09-2019



Analysis of arrhythmic episodes in patients with implanted cardioverter defibrillators and a high risk of sudden cardiac death

Postol A. S.¹, Neminushchi N. M.², Ivanchenko A. V.¹, Lyashenko V. V.¹, Mishanin S. A.¹, Vygovsky A. B.¹, Schneider Yu. A.¹

¹Federal Center of High Medical Technologies. Kaliningrad; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: postol-75@mail.ru

[Постол А. С. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-0983-3773, Неминуший Н. М. — профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии № 2, ORCID: 0000-0002-8209-3313, Иванченко А. В. — зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5501-4926, Ляшенко В. В. — врач сердечно-сосудистой хирургии отделения, ORCID: 0000-0002-8501-4801, Мишанин С. А. — врач рентгенэндоваскулярный хирург отделения, ORCID: 0000-0001-9073-6457, Выговский А. Б. — заместитель главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0003-4832-2028, Шнейдер Ю. А. — Заслуженный врач России, д.м.н., профессор, главный врач центра, ORCID: 0000-0002-5572-3076].

Aim. To analyze arrhythmic events, according to the programming data of implanted cardioverter defibrillators (ICD), with the view of minimizing shock effects.

Material and methods. The study included examination materials of 207 patients with implanted ICD/cardiac resynchronization therapy (CRT) devices. Patients were divided according to the types of implanted devices: 65 patients (31%) — CRT, 75 patients (36%) — single-chamber ICD, 67 patients (33%) — dual-chamber ICD. In the patient structure there were 168 patients (81%) with primary and 39 patients (19%) with secondary prevention of sudden cardiac death (SCD). In order to minimize the amount of shock effects applied, the following defibrillator programming techniques were used: prolongation of the duration of tachycardia detection in the ventricular fibrillation (VF) zone from the nominal parameters and changing the plan of applying antitachycardia stimulation (ATS) in VF zone (the number of stimuli in the exposure pack was increased and the stimulation interval was shortened by 10-20% in comparison with the initial parameters). To stop hemodynamically insignificant monomorphic ventricular tachycardia, shocks in the stopping pattern were disabled and only ATS was activated. Statistical processing of the obtained data was carried out using the "IBM SPSS Statistics 20" software.

Results. The probability of shock and ATS effects in patients from the primary SCD prophylaxis group significantly increases in the presence of: ischemic cardiomyopathy ($p=0,006$) and severe ventricular extrasystoles ($p=0,029$). The absence of amiodarone therapy significantly increases the risk of shock effects in patients with implanted ICD for primary ($p=0,002$) and secondary prevention of SCD ($p=0,02$). In the vast majority of cases, appropriate shock effects were inflicted on patients with coronary artery disease and a history of myocardial infarction. On the contrary, in patients with dilated cardiomyopathy, clinically inappropriate shocks prevailed, most often performed on atrial fibrillation ($p<0,001$). In all cases of life-threatening ventricular

arrhythmias, the effects of ICD and CRT were effective for their relief. There were no suddenly dead patients in the study. There were no negative effects of the proposed programming techniques. Against the background of increased tachycardia detection time, 48% of all arrhythmias stopped on their own without worsening. In patients with CRT devices, founded and unfounded responses were significantly less common than among patients with ICD. The main causes of inappropriate responses were: atrial arrhythmias in the VF detection zone ($p<0,001$), standard detection time in the VF zone ($p<0,001$) restrictions on the use of atrial ventricular arrhythmias discriminator ($p<0,018$).

Conclusion. The prolongation of the tachycardia detection duration in the VF zone and the optimization of ATS lead to a decrease in shock ICD effects.

Key words: sudden cardiac death, implantable cardioverter-defibrillator, cardiac resynchronization therapy devices with defibrillation function, antitachycardia stimulation, founded shock, unfounded shock, detection of tachycardia.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(5):38–46
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-38-46>

Postol A. S. ORCID: 0000-0003-0983-3773, Nemishchuk N. M. ORCID: 0000-0002-8209-3313, Ivanchenko A. V. ORCID: 0000-0001-5501-4926, Lyashenko V. V. ORCID: 0000-0002-8501-4801, Mishanin S. A. ORCID: 0000-0001-9073-6457, Vygovsky A. B. ORCID: 0000-0003-4832-2028, Schneider Yu. A. ORCID: 0000-0002-5572-3076.

Received: 22/07-2019 **Revision Received:** 15/08-2019 **Accepted:** 04/09-2019

АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, АТС — антитахикардийная стимуляция, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, СРТ-Д — устройство для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибрилляции, УМ — удаленное мониторирование, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Введение

Смертность, основной причиной которой являются сердечно-сосудистые заболевания, несмотря на успехи и достижения современной кардиологии, кардиохирургии, продолжает оставаться на высоком уровне. В структуре общей смертности, смерть внезапная — проблема, занимающая особое место на пересечении ряда специальностей медицины, психологии, социологии и реабилитации.

К настоящему времени завершены серии рандомизированных исследований по изучению эффективности применения имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии-дефибрилляторами (СРТ-Д) у пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [1-5]. Исследования показали высокую эффективность применения ИКД в профилактике ВСС и значительные преимущества нанесения ИКД-воздействий при сравнительном анализе с лекарственной терапией. Однако нанесение шокового воздействия часто негативно сказывается на физическом и эмоциональном статусе больного. Разряды явля-

ются болезненными для пациента, снижают сократительную способность миокарда, могут приводить к депрессии, вплоть до отказа от терапии [6]. Частые срабатывания ИКД поднимают проблему программирования устройств, комплексного ведения таких пациентов, изучения возможности радикального устранения аритмии. У части пациентов могут встречаться необоснованные разряды, вызванные, например, синусовой тахикардией, фибрилляцией предсердий (ФП), электромагнитными помехами. Необходимо отметить, что только 15-20% всех возникающих тахикардий требуют нанесения шоковых воздействий ИКД [7]. Большую часть шоков можно либо избежать совсем, либо заменить антитахикардийной стимуляцией (АТС) [6, 8]. Рекомендованные подходы к программированию ИКД в различных клинических ситуациях были разработаны и опубликованы экспертами в представленной области [9, 10]. При этом необходимость подбора врачом параметров программирования дефибриллятора в зависимости от клинического состояния больного продолжает сохранять актуальность.

Таким образом, вопрос повышения эффективности функционирования ИКД продолжает изучаться. Речь идет о дальнейшем поиске алгоритмов снижения количества шоковых воздействий без повышения риска ВСС. Минимизация количества шоков и изменение тактики программирования устройств с целью спонтанного купирования тахикардии — вопросы, рассмотренные в работе.

Цель исследования — анализ эпизодов аритмических событий по результатам ИКД у пациентов при первичной и вторичной профилактике ВСС.

Материал и методы

Наблюдение за пациентами проводилось с ноября 2012г до октября 2017г (средний срок — 28,3 мес.) на базе ФГБУ “Федеральный центр высоких медицинских технологий” Министерства здравоохранения РФ, Калининград. Под наблюдением находились 207 пациентов с ИКД/СРТ-Д. Устройства были имплантированы по показаниям первичной 81% (n=168) и вторичной 19% (n=39) профилактики ВСС.

Наблюдение осуществлялось при удаленном мониторингировании (УМ) и визитах пациентов в клинику 64% (n=132) пациентов, а также только во время визитов у 36% (n=75) пациентов (таблица 1). Примененные методы исследования, условно можно разделить на стандартные и специальные. К стандартным относятся: клиническое обследование пациента, объективный осмотр, электрокардиография в 12 отведениях, нагрузочные пробы, по показаниям — коронарография. К специальным для этой работы методам исследования относились: первичное программирование аппаратов, последующий анализ событий по записанным в устройствах электрограммам, изменение параметров программирования ИКД.

Пациентам были имплантированы устройства, функция которых проанализирована в исследовании: Lumax 340 VR-52 (25,1%) устройства, Lumax CRTD-1 (0,5%) устройство, Lumax 540 VR-3 (1,5%) устройства, производство компании Biotronik, Германия; Teligen 100-26 (12,5%) устройств, производство компании Boston Scientific, США; Protecta CRTD-58 (28%) устройств, Protecta DR-32 устройств (15,4%), Protecta VR-14 (6,7%) устройств, Maximo II CRTD-6 (2,9%) устройств, Maximo II DR-9 (4,3%) устройства, Maximo II VR-6 (2,9%) устройств, производство компании Medtronic, США.

Критерии включения в исследование:

— Для пациентов с первичной профилактикой ВСС — фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$.

— Для пациентов с вторичной профилактикой ВСС — эпизод остановки кровообращения или документированный эпизод наличия желудочковой аритмии, если причина аритмии не была преходящей.

— Желудочковые нарушения ритма сердца — желудочковая экстрасистолия градации по Lown не менее 3 класса в анамнезе.

— Оптимальная медикаментозная терапия.

Критериями исключения являлись:

• Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака в сроки < 3 мес. до включения в исследование.

• Аутоиммунные и активные воспалительные заболевания миокарда.

• Тиреотоксикоз, диагностированный перед включением в исследование.

• Заболевания, ограничивающие продолжительность жизни сроком < 1 года.

• Перенесенный инфаркт миокарда в срок < 40 сут.

Средний возраст пациентов в исследовании — $62,7 \pm 10,9$ лет (9-89 лет). Из 207 пациентов — 168 (81,2%) мужчин, 39 (18,8%) женщин. ФВ ЛЖ была в среднем $32,2 \pm 11,2\%$ (15-72%). При анализе сердечно-сосудистой патологии, преобладала ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) — 121 (58,4%) пациент, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — 79 (38,1%) пациентов. Синдром удлиненного интервала QT — 4 (2%) пациента. Синдром Бругада — 1 (0,5%) пациент. Гипертрофическая кардиомиопатия — 1 (0,5%) больной. Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) — 1 (0,5%) пациент (рисунок 1).

В структуре пациентов “ответивших” на кардиоресинхронизирующую терапию — 59 (89,3%) пациентов. Не “ответивших” на кардиоресинхронизирующую терапию — 5 (10,7%) пациентов.

Критерии включения пациентов в группу “ответившие” на проводимую кардиоресинхронизирующую терапию (необходимы все 3 критерия):

— Улучшение в течении хронической сердечной недостаточности (ХСН) — переход в функциональный класс (ФК) ХСН на 1 ФК.

— Эхокардиоскопическая динамика — ФВ% увеличение на $\geq 10\%$, уменьшение конечно-диастолического объема, клапанной дисфункции.

— Положительная динамика в клиническом статусе пациента.

Стратегия программирования ИКД в исследовании, для минимизации шоков (таблица 2):

• Пролонгирована длительность детекции тахикардии в зоне фибрилляции желудочков (ФЖ).

• Шоки в зоне желудочковой тахикардии (ЖТ) включены при гемодинамически незначимых тахикардиях.

• При мономорфной тахикардии, купированной шоком — программирование ИКД для эффективной АТС. Изменение схем воздействия проведено по АТС-воздействиям, не купировавшим мономорфную ЖТ.

В исследовании 193 (93%) пациентам при первичном программировании от номинальных настроек пролонгирована длительность детекции тахикардии в зоне ФЖ.

Методика пролонгирования реализована в следующих случаях:

— У пациентов с вторичной профилактикой ВСС — наличие результатов хорошей переносимости желудочковой аритмии.

— Для пациентов с первичной профилактикой ВСС. Тактика программирования: активированы 2 зоны: зона монитора с 110-140 в мин и зона ФЖ с частоты 188 в мин. В зоне ФЖ единственная АТС, модифицированная от номинальных параметров: только Burst с увеличенными параметрами воздействий в пачке до 11-13 стимулов и декремент воздействия не менее 84% от цикла тахикардии. Минимальный цикл тахикардии, для нанесения АТС — не менее 240 мс. После получения информации об аритмии и сопоставлении данных о самочувствии больного, цикле ЖТ и ее купировании — программирование схемы детекции и терапии. Если желудочковая аритмия моно-

Таблица 1

Характеристика пациентов в исследовании

	Все пациенты, n=207	Пациенты с первичной профилактикой, n=168	Пациенты с вторичной профилактикой, n=39	Достоверность различий (p)
Возраст, лет	62,7 ($\pm 10,3$)	63,5 ($\pm 9,8$)	59,8 ($\pm 14,5$)	0,782
Муж./жен., n (%)	168 (81,2)/39 (18,8)	138 (82,1)/30 (17,9)	28 (73,7)/11 (26,3)	0,114
ИБС/неИБС, n (%)	121 (58,4)/86 (41,6)	101 (60,1)/67 (39,91)	20 (51,3)/19 (48,7)	0,895
МЖТ, n (%)	33 (15,9)	0	33 (84,6)	0,0001
ПЖТ, n (%)	31,4	0	3 (7,6)	0,0001
Неустойчивая ЖТ, n (%)	78 (37,8)	68 (40,4)	10 (26)	0,0001
ЖЭС, n (%)	166 (80,2)	132 (78,5)	34 (87,1)	0,219
ФЖ, n (%)	3 (1,4)	0	3 (7,6)	0,0001
ФП, n (%)	77 (37,2)	53 (31,5)	24 (61,5)	0,0005
ХСН по NYHA, n (%)	151 (73)	140 (83,3)	11 (28,2)	0,0005
II ФК, n (%)	100 (65,5)	99 (99)	1 (1)	0,0001
III ФК, n (%)	47 (22,7)	39 (82,9)	8 (17,1)	0,0001
IV ФК, n (%)	4 (3,4)	2 (50)	2 (50)	0,5
Артериальная гипертензия, n (%)	169 (81,6)	140 (83,3)	29 (74,3)	0,019
Диабет, n (%)	72 (34,7)	55 (32,7)	17 (43,5)	0,043
Кордарон, n (%)	48 (23,2)	16 (9,5)	32 (82)	0,001
ИАПФ/сартаны, n (%)	178 (86)	147 (87,5)	31 (79,4)	0,078
β -адреноблокаторы, n (%)	193 (93,2)	159 (82,3)	34 (17,7)	0,0005
Статины, n (%)	154 (74,4)	118 (70,2)	24 (61,5)	0,203
Дигиталис, n (%)	91 (44)	78 (85,7)	13 (14,3)	0,0001
АКШ, n (%)	75 (36)	63 (83,4)	12 (16)	0,004
ЧКВ, n (%)	46 (22,2)	28 (60,8)	18 (39,2)	0,042
ИКД/СРТ-Д, n (%)	142 (68,6)/65 (31,4)	105 (62,5)/63 (37,5)	37 (94,9)/2 (5,1)	0,0001
ФВ ЛЖ%, n (%)	32,2% ($\pm 11,2$)	29,7% ($\pm 8,9$)	42,6% ($\pm 13,9$)	0,0001
УМ, n (%)	126 (3,2)	100 (62,5)	26 (71,8)	0,275
СРТ-Д, n (%)	65 (31,4)	63 (37,5)	2 (5,1)	0,0001
ИКД DR, n (%)	67 (32,3)	41 (24,4)	26 (66,6)	0,0001
ИКД VR, n (%)	75 (36,2)	64 (38,0)	11 (28,2)	0,0001
Детекция ФЖ пролонгированная, n (%)	193 (93,2)	155 (92,2)	38 (97,4)	0,246

Примечание: ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, МЖТ — мономорфная желудочковая тахикардия, ПЖТ — полиморфная желудочковая тахикардия.

морфная (только такую аритмию можно купировать АТС) и является гемодинамически незначимой (нет синкопального, пресинкопального состояний) — шоки исключаются для воздействия, активируется только АТС. В случае, когда АТС-воздействие не купировало тахикардию — изменение параметров воздействия (увеличение количества комплексов стимуляции, укорочение декремента и интервала уменьшения цикла стимуляции на 10–20%). Следует отметить индивидуальный подход в программировании каждого дефибриллятора, обязательно проводилась оценка состояния пациента, анализ тяжести структурной патологии сердца, ФВ ЛЖ (%), возраста пациента, сопутствующих состояний, их тяжести. При терапии β -адреноблокаторами (n=193; 93,2%), больные получали метопролола сукцинат 12,5–200 мг/сут., биспролола фумарат 1,25–10 мг/сут.

Статистическая обработка. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы “IBM SPSS Statistics 20”. Для оценки различий между группами по непрерывным показателям при-

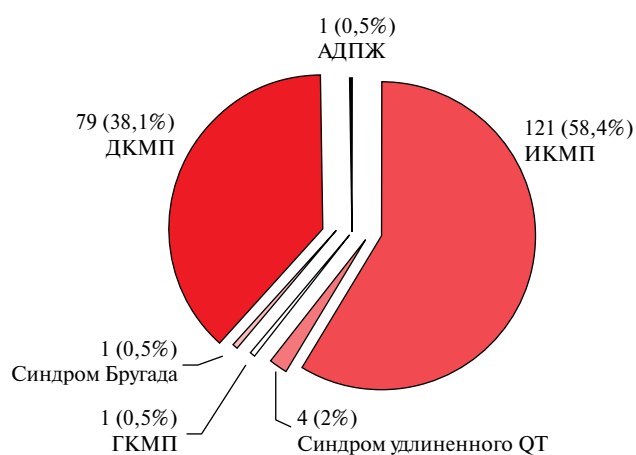


Рис. 1 Распределение пациентов по нозологиям. Примечание: АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия.

Таблица 2

Стратегия программирования ИКД реализованная в исследовании

Параметры программирования	Стандартное программирование на основе номинальных параметров	Параметры программирования с целью минимизации электротерапии
Зона ФЖ, детекция:	1-2 сек.	3-12 сек.
Длительность детекции тахикардии в зоне ФЖ	14 (7%) пациентов	193 (93%) пациента
Зона ФЖ, терапия: АТС-воздействие перед шоком	8 комплексов Burst с декрементом 88%, 14 (7%) пациентов	11-13 комплексов Burst с декрементом 84-80%, 193 (93%) пациента
Зона ЖТ, терапия:	Включены*	Отключены, только АТС
Шоковые воздействия в зоне терапии гемодинамически устойчивой ЖТ	11 пациентов (28% больных из группы, 5,3% от всех больных)	28 пациентов (13,5% больных из группы и 72% всех пациентов)
Зона ЖТ, терапия:	Не проводилась:	Проводилась модификация:
Модификация* схемы АТС-воздействий в случаях, когда мономорфная тахикардия не купирована	7 больных (30% больных в группе, 3,3% от всех больных)	последовательность АТС, декремент, количество стимулов — 16 больных (70% больных в группе и 7,7% всех больных)
АТС		

Примечание: * — настройки подбирались индивидуально в зависимости от клинической ситуации.



Рис. 2 Структура детектированных и купированных различными видами электротерапии событий.

Примечание: АТС — антитахикардийная стимуляция, ФЖ — фибрилляция желудочков.

менялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с использованием критерия Шеффе для Post-hoc сравнений между подгруппами. При анализе качественных показателей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для оценки корреляций между количественными показателями применяли коэффициент корреляции Пирсона. Различия при одиночных сравнениях — значимы при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений учитывался принцип Бонферрони и порог значимости снижался до 0,01. Характеристики подгрупп по непрерывным показателям приведены в виде «среднее $\pm$ стандартное отклонение»; по качественным показателям приведены численности и доли в процентах.

Результаты

За 28 мес. наблюдения у 126 (61%) пациентов были детектированы аритмические эпизоды.

Всего детектированы 3799 эпизодов. ИКД воздействий: 722 (19% детектированных событий). Из них: АТС воздействий — 439 (11,5% всех событий). Шоков всего: 283 (7,4%), клинически необоснованных — 125 (44% всех шоков и 3,3% всех событий). Спонтанно купированных предсердных арит-

мий в зоне ФЖ — 1253 (33%) события. Спонтанно купированных желудочковых событий — 1842 (48%) (рисунок 2). Внезапно умерших больных в исследовании нет, все желудочковые аритмии, детектированные у пациентов, эффективно купированы, негативных эффектов от предложенных методов программирования нет.

Определено, что 19% от всех событий потребовали проведения электротерапии. Различными типами АТС купировано 439 (11,5%) событий. Нанесением шоков купировано 7,5% желудочковых аритмий.

Проводя сравнение детектированных дефибрилляторами событий в группах пациентов с первичной и вторичной профилактикой ВСС при пересчете на 1 пациента количество событий (общее, купированных АТС и шоками, спонтанно купированных) превалирует в группе больных с вторичной профилактикой ВСС (таблица 3).

При анализе пациентов с первичной профилактикой ВСС получены данные — за 28 мес. наблюдения у 33% пациентов с ИКД различных типов, устройства наносили воздействия. У 42 (25%) больных купированы ЖТ различной длительности цикла, 14 (8%) пациентов имели ФЖ и быстрые тахикардии в зоне ФЖ. Вероятность нанесения шоковых и АТС-воздействий у пациентов из группы первичной профилактики ВСС значительно возрастает при наличии: ИКМП ($p=0,006$) и желудочковых экстрасистол высоких градаций ($p=0,029$), отсутствие терапии амиодароном — значительно повышает вероятность нанесения шоковых воздействий у пациентов с ИКД для первичной ($p=0,002$) и вторичной профилактики ВСС ($p=0,02$). При анализе связи нозологии пациентов и проведенных обоснованных и необоснованных шоков определено, что обоснованные шоковые разряды нанесены пациентам с ИКМП, АДПЖ и синдромом удлиненного интервала QT. Большая же часть необоснованных шоков проведена пациентам с ДКМП в стадии сердечной недостаточности (рисунок 3). При пересчете

Таблица 3

Сравнительный анализ событий в группах пациентов с первичной и вторичной профилактикой ВСС

Детектированные события	Пациентов в исследовании, n=162	Первичная профилактика ВСС, n=168	Вторичная профилактика ВСС, n=39	Пересчет на 1 больного: перв./вторич. профилактика	Достоверность различий (p)
Общее количество событий, n (%)	3799 (100)	2510 (66)	1289 (34)	15/33	0,03
Купировано АТС, n (%)	439 (11,5)	31 (1,2)	408 (31)	0,18/10,4	0,0001
Обоснованный шок, n (%)	158 (4,1)	102 (4,0)	56 (4,3)	0,6/1,4	0,003
Необоснованный шок, n (%)	125 (3,2)	123 (4,9)	2 (0,1)	0,7/0,05	0,927
Предсердные аритмии в зоне детекции, n (%)	1611 (42)	1551 (62)	60 (4,6)	9,2/1,5	0,014
Спонтанно купированные желудочковые аритмии, n (%)	2638 (69,4)	1878 (74,8)	760 (59)	11,2/19,5	0,006

Таблица 4

Характеристика пациентов с ДКМП в исследовании

Критерии	Все пациенты	Пациенты с ДКМП
Количество, n (%)	207 (100)	79 (38,1)
Муж./жен., n (%)	168 (81,2)/39 (18,8)	56 (70,8)/23 (29,2)
Возраст, лет	62,7 ($\pm 10,3$)	58,8 ($\pm 1,5$)
Первичная/вторичная профилактика ВСС, n (%)	168 (81,2)/39 (18,8)	77 (97,4)/2 (2,6)
СРТ-Д, n (%)	65 (31,4)	38 (48,1)
ИКД VR, n (%)	75 (36,2)	22 (27,8)
ИКД DR, n (%)	67 (32,3)	19 (24,0)
ФВ, %	32,2% ($\pm 11,2$)	31,5 ($\pm 1,5$)
ХСН по NYHA, n (%)*	151 (73)	70 (88,6)
II ФК, n (%)*	100 (65,5)	3 (3,8)
III ФК, n (%)*	47 (22,7)	43 (67)
IV ФК, n (%)*	4 (3,4)	14 (17,7)
Детекция ФЖ пролонгированная, n (%)*	193 (93,2)	77 (97)
Артериальная гипертензия, n (%)*	169 (81,6)	32 (40,5)
Амиодарон, n (%)*	48 (23,2)	12 (15)
ИАПФ/сартаны, n (%)*	178 (86)	57 (72)
β -адреноблокаторы, n (%)*	193 (93,2)	69 (87,3)
Дигиталис, n (%)*	91 (44)	52 (65,8)
Статины, n (%)*	154 (74,4)	40 (50,6)
ФП, n (%)*	77 (37,2)	47 (59,4)
Количество пациентов с событиями, n (%)*	126 (61)	42 (53,1)
Всего событий, n	3799	1936 (51)
Всего шоков, n	283	125 (44)
Обоснованный шок, n	158	0
Купировано АТС, n	439	1 (0,22)
Необоснованный шок, n (%)	125 (7,4)	110 (88)
Предсердные аритмии в зоне ФЖ, n (%)	1253 (33)	980 (78,0)
Неустойчивых желудочковых событий, n (%)	1842 (48)	845 (45,8)
ВСС	0	0

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; * — процентное соотношение высчитано от количества пациентов с ДКМП, в остальных случаях от общего количества пациентов в исследовании.

на 1 больного: необоснованных шоков ДКМП — 12,2, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 1,5 воздействия. Обоснованных шоков: ИБС — 7,5, канналопатии — 10,6 воздействий. Характеристика пациентов с ДКМП приведена ниже (таблица 4).

Проведение АТС, нанесение обоснованных и клинически необоснованных шоков (необосно-

ванных шоков при СРТ-Д нет совсем) и количество спонтанно купированных желудочковых аритмий значительно меньше у пациентов с СРТ-Д (рисунок 4), но следует учитывать, что характеристики пациентов с ИКД и СРТ-Д отличались. К примеру, среди пациентов с СРТ-Д практически всем устройства были имплантированы для первичной профилак-

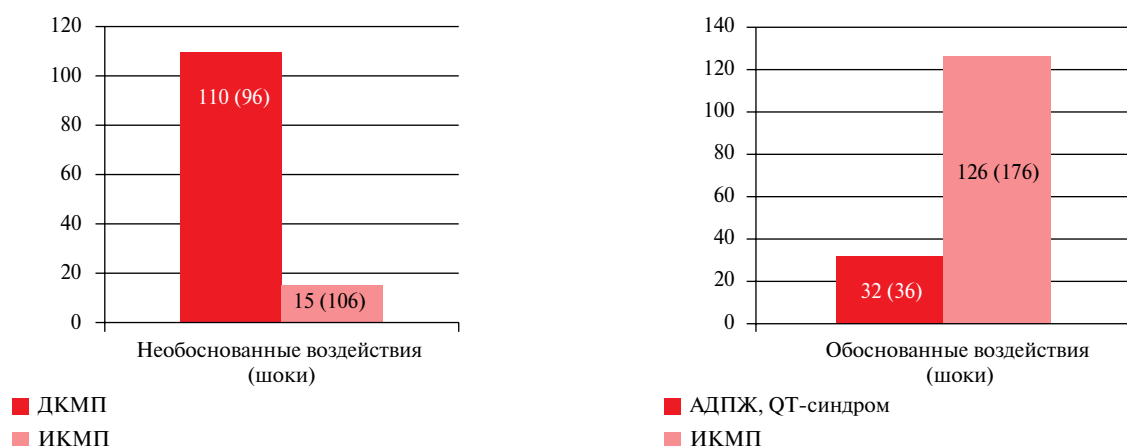


Рис. 3 Связь количества проведенных шоковых воздействий с нозологией.

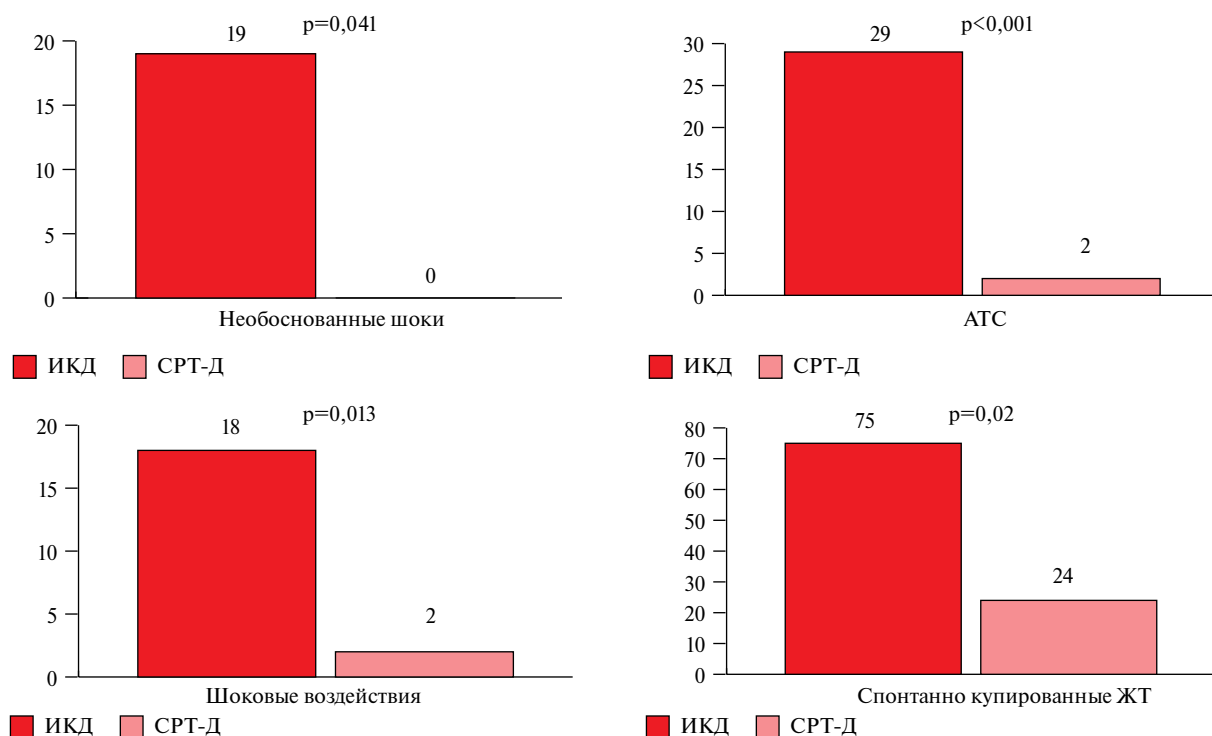


Рис. 4 Связь вида имплантированного устройства и различных детектированных событий.

тики ВСС. Другая причина — наличие позитивного лечебного эффекта от СРТ-Д среди подавляющего большинства пациентов.

В проведенном исследовании у 5 пациентов из обеих групп (2,6% в группе пролонгированной детекции и 35,7% из группы стандартной детекции) тахикардия явилась гемодинамически значимой. Пациенты из групп с пролонгированной (n=193; 93%) и стандартной детекцией (n=14; 7%) в зоне ФЖ в исследовании испытали одинаковое количество синкопальных состояний. У пациентов, имеющих цикл тахикардии >330 мс и при пролонгировании детекции (средний показатель R-R 338,0 мс ($\pm 57,9$ мс)), аритмии явились гемодинамически устойчивыми. Желудочковые аритмии с циклом

тахикардии 293,5 мс ($\pm 55,9$ мс) и также с удлинением продолжительности детекции в зоне ФЖ сопровождались синкопе. Значимым критерием (p=0,005) вероятности синкопального состояния определен цикл тахикардии. Наличия негативного влияния пролонгирования детекции на возникновение синкопальных состояний в исследовании не получено.

Оценка выживаемости пациентов в исследовании

Всего за время исследования умерли 12 (5,8%) пациентов. Внезапно умерших пациентов в исследовании нет. Умерших больных из группы первичной профилактики ВСС — 9 (4,3% и 75% от всех

умерших) пациентов и 3 (1,4% от всех больных и 25% категории умерших) пациента из группы вторичной профилактики ВСС. Средний срок наблюдения в исследовании умерших пациентов — 20,2 мес. ($\pm 9,8$), средний возраст умерших больных — 66,5 лет ($\pm 8,3$). Выживаемость по результатам работы — 94,2%. При анализе причин смертности определено, что причиной смерти в 6 (50%) случаях стало прогрессирование ХСН. По одному случаю смерти: острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз стента ствола левой коронарной артерии, прогрессирование почечной недостаточности, внебольничная пневмония, желудочное кровотечение, рак легкого. Стратегия удлинения детекции тахикардии в категории умерших больных реализована в 11 (92%) случаях. Изучение причин смерти среди погибших пациентов в исследовании не показало негативного влияния пролонгирования детекции тахикардии.

Необоснованные воздействия ИКД и СРТ-Д

В исследовании необоснованных шоков — 125 воздействий, 3,3% от всех детектированных событий дефибрилляторами и 17% всех воздействий, нанесенных ИКД. Предикторы клинически необоснованных шоков: мужской пол ($p=0,041$), наличие ФП различных форм ($p<0,001$), вид ИКД — однокammerный дефибриллятор ($p=0,048$), наличие ДКМП в стадии проявлений ХСН ($p=0,001$), ограничения применения комплекса дискриминаторов предсердно-желудочковых аритмий ($p<0,018$), стандартное время детекции в зоне ФЖ ($p<0,001$). Основные причины клинически необоснованных воздействий: предсердные аритмии в зоне детекции ФЖ, значительно чаще ФП (соотношение ФП/синусовая тахикардия в исследовании составляет 119/6); наличие ограничений в работе дискриминаторов предсердно-желудочковых аритмий.

Известно, что одним из главных факторов вероятного ошибочного шока является избыток восприятия сигналов по желудочковому каналу или оверсенсинг. У 4 пациентов отмечался оверсенсинг вследствие перелома электрода, что повлекло возникновение ложной детекции тахикардии в зоне ФЖ (рисунок 5). При этом необоснованных шоков у пациентов с ошибочной детекцией ФЖ нет. Отсутствие шоков связано с использованием УМ и тактикой реагирования на информацию об оверсенсинге. В кратчайшие сроки — до 3 сут. после получения информации о переломе электрода пациенты госпитализированы, проведена замена электрода, наблюдение за функцией ИКД не выявило повторения событий.

Обсуждение

Полученные результаты исследования продемонстрировали позитивное влияние ИКД-терапии

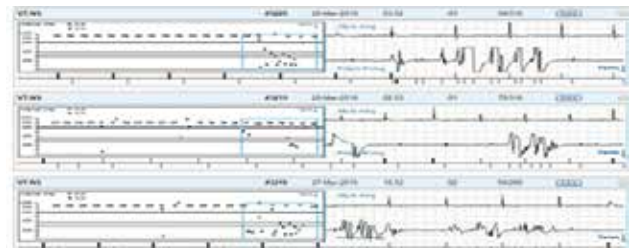


Рис. 5 Пример ложной детекции ФЖ при переломе правожелудочкового электрода.

на ВСС у пациентов с первичной и вторичной профилактикой, в исследовании нет внезапно умерших пациентов. Выявлена взаимосвязь между видом имплантированного пациенту устройства и количеством аритмических событий, а также значительно меньшее количество детектированных событий и всех типов воздействий (АТС, обоснованные и необоснованные шоки) у пациентов с имплантированными СРТ-Д, чем у пациентов с ИКД. Вероятно, это связано с улучшением статуса пациентов при проводимой терапии СРТ-Д — наличие «ответа» на СРТ-Д снижает риск злокачественных желудочковых аритмий [5, 11-13].

Пролонгирование детекции не продемонстрировало негативного влияния на клиническое состояние пациентов в исследовании. Ранее проведенные исследования возможности пролонгирования времени детекции изучали спонтанное купирование аритмий и минимизацию клинически необоснованных шоковых воздействий [14, 15].

Количество шоковых воздействий имеет прямую связь с запрограммированными параметрами лечения тахикардии.

Результаты, полученные в исследовании, соотносятся с данными из серии исследований PAIN FREE (Implantable cardioverter defibrillator shock reduction using new antitachycardia pacing therapies) [16], в которых продемонстрирована позитивная роль обязательного программирования возможности нанесения АТС в различных клинических ситуациях.

Получена взаимосвязь вида кардиомиопатии с количеством аритмических эпизодов. У пациентов с ДКМП нет обоснованных шоков, в сравнении с пациентами с ИКМП. При этом необоснованные шоки преобладают у пациентов с ДКМП. Вероятно, указанные факты связаны с высокой вероятностью возникновения злокачественных аритмий у пациентов с ДКМП в первые годы от начала заболевания, в последующем «аритмогенные» риски уменьшаются и начинает преобладать ХСН, что является причиной смерти. Считаем, что риск умереть внезапно у пациентов с ДКМП более выражен в начальной стадии болезни, в последующем, по мере прогрессирования структурной патологии

сердца, возможность сердца поддерживать аритмию уменьшается, а тяжесть ХСН увеличивается [17].

Заключение

Во всех случаях жизнеугрожающих желудочковых аритмий, воздействия ИКД и СРТ-Д оказались эффективными для их купирования. Смертей пациентов в результате аритмий в исследовании не зарегистрировано.

Удлинение времени детекции тахикардии в зоне детекции ФЖ увеличивает вероятность спонтанного купирования аритмий. По данным исследования 48% детектированных аритмий купированы.

Литература/References

- Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102(7):748-54. doi:10.1161/01.cir102.7.748.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction (MADIT II). *New Engl J Med*. 2002;346(12):877-83. doi:10.1056/NEJMoa013474.
- Bardy GH, Gust H, Mark D, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *New Engl J Med*. 2005;352(3):225-37. doi:10.1056/NEJMoa043399.
- Russo RJ, Silva PD, Teirstein PS, et al. A randomized controlled trial of angiography versus intravascular ultrasound-directed bare-metal coronary stent placement (the AVID Trial). *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(2):113-23. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.778647.
- Stockburger M, Moss AJ, Olshansky B, et al. Time-dependent risk reduction of ventricular tachyarrhythmias in cardiac resynchronization therapy patients: a MADIT-RIT sub-study. *EP Europace*. 2015;17(7):1085-91. doi:10.1093/europace/euv008.
- Bokeriya LA, Revishvili AS, Neminushchij NM. Sudden cardiac death. М.: GEOTAR-Media. 2011: 267р. (In Russ.) Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Неминуший Н.М. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011: 267 с. ISBN 978-5-9704-2450-6.
- Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *New Engl J Med*. 2008;359(10):1009-17. doi:10.1056/NEJMoa071098.
- Postol AS, Vygovskij AB, Neminushchij NM, et al. Contemporary ICD-therapy: possibilities of reducing inadequate shocks. *Medical almanac*. 2018;1(52):88-95. (In Russ.) Постол А.С., Выговский А.Б., Неминуший Н.М. и др. ИКД-терапия на современном этапе: возможности в снижении неадекватных шоков. Медицинский альманах. 2018;1(52):88-95. doi:10.21145/2499-9954-2018-1-88-95.
- Stiles MK, Fauchier L, Morillo CA, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *EP Europace*. 2019;21(9):1442-3. doi:10.1093/europace/euz065.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Postol AS, Neminushchij NM, Ivanchenko AV, et al. Alternative method of programming cardiac devices for an effective therapy. *Annals of arithmology*. 2018;15(3):185-90. (In Russ.) Постол А.С., Неминуший Н.М., Иванченко А.В. и др. Альтернативный метод программирования кардиоресинхронизирующих устройств для эффективной терапии. Анналы аритмологии. 2018;15(3):185-90. doi:10.15275/annaritm.2018.3.7.
- Boven NV, Bogaard K, Ruiter J, et al. Functional response to Cardiac Resynchronization Therapy is associated with Improved Clinical Outcome and absence of appropriate Shocks. *J Cardiovasc Electrophys*. 2013;24(3):316-22. doi:10.1111/jce.12037.
- Franke J, Keppler J, Abadei AK, et al. Long-term outcome of patients with and without super-response to CRT-D. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;105(4):341-9. doi:10.1007/s00392-015-0926-0.
- Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, et al. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(18):1903-11. doi:10.1001/jama.2013.4598.
- Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming (MADIT RIT). *New Engl J Med*. 2012;367(24):2275-83. doi:10.1056/NEJMoa1211107.
- Mark Wathen. Implantable cardioverter defibrillator shock reduction using new antitachycardia pacing therapies. *Am Heart J*. 2007;153(4):44-52. doi:10.1016/j.ahj.2007.01.020.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Prediction of mode of death in heart failure. *Circulation*. 2007;116(4):392-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.687103.

У пациентов с СРТ-Д устройствами обоснованные и необоснованные срабатывания встречались достоверно реже, чем среди пациентов с ИКД.

Основными причинами необоснованных срабатываний явились: предсердные аритмии в зоне детекции ФЖ, ограничения в использовании дискриминаторов предсердно-желудочковых аритмий, невозможность программирования длинного времени детекции в связи с наличием гемодинамически значимых желудочковых тахикардий.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Динамика показателей качества жизни и эхокардиографии в зависимости от приверженности лечению у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца при 5-летнем наблюдении

Петров В. С.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. Рязань, Россия

Цель. Оценить динамику показателей качества жизни (КЖ) и эхокардиографии в зависимости от приверженности лечению у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) при 5-летнем наблюдении.

Материал и методы. Обследованы 180 пациентов с ХРБС (30 мужчин и 150 женщин). По данным теста Мориски-Грина 60,0% пациентов были не привержены лечению; 28,9% недостаточно привержены; 11,1% — привержены. Эхокардиографию выполняли на аппарате Philips Affinity 50, КЖ оценивалось по шкалам SF-36, KCCQ, MHFLQ.

Результаты. Максимальные значения линейных размеров левого предсердия — 4,90 [4,62;5,22] см, конечного диастолического — 5,55 [4,39;6,69] см и конечного систолического — 3,70 [4,63;5,23] см размеров левого желудочка исходно и через 5 лет наблюдения были в группе пациентов, приверженных лечению. У не приверженных отмечались максимальные размеры правого предсердия — 4,80 [4,55;5,15] см и правого желудочка — 2,70 [2,40;2,94] см, сохранявшиеся через 5 лет наблюдения. Разницы по площади митрального отверстия между группами не получено. По шкалам КЖ исходно наилучшее значение было у недостаточно приверженных лечению: MHFLQ — 34,29 [26,97;40,3]; функциональный статус KCCQ — 25,20 [19,28;31,18], суммарный клинический показатель KCCQ — 55,00 [47,0;67,0]; физический компонент здоровья SF-36 — 34,26 [26,05;45,36], психический компонент здоровья SF-36 — 43,36 [37,49;48,60]. В группе приверженных лечению были наилучшие значения физического компонента здоровья SF-36 — 33,62 [32,5;36,92] и суммарный клинический показатель

KCCQ — 37,50 [21,5;56,5]. Через 5 лет у недостаточно приверженных лечению сохранялись наилучшие значения КЖ: MHFLQ — 30,50 [11,5;48,5]; физический компонент здоровья SF-36 — 37,81 [31,5;45,91], функциональный статус KCCQ — 24,85 [18,55;33,95]. Приверженные лечению имели наилучшие показатели КЖ только по психическому компоненту здоровья SF-36 — 44,29 [30,47;58,33] и суммарному клиническому показателю KCCQ — 67,50 [48,8;87,5].

Заключение. У исследуемых с ХРБС не обнаружено однозначного влияния приверженности медикаментозной терапии на показатели ремоделирования сердца и КЖ. Полученные данные о большей выраженности дилатации левых отделов сердца у приверженных лечению и дилатации правых у не приверженных требуют проведения сравнения с пациентами, не получавшими медикаментозной терапии и, возможно, более длительного периода наблюдения за пациентами.

Ключевые слова: ревматическая болезнь сердца, приверженность, качество жизни, эхокардиография.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):47–54
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-47-54>

Поступила 15/07-2019

Рецензия получена 19/08-2019

Принята к публикации 09/09-2019



Dynamics of quality of life parameters and echocardiography depending on adherence to treatment in patients with chronic rheumatic heart disease at 5-year follow-up

Petrov V. S.

Ryazan State Medical University. Ryazan, Russia

Aim. To assess the dynamics of quality of life indicators and echocardiography parameters depending on adherence to treatment in patients with chronic rheumatic heart disease at 5-year follow-up.

Material and methods. A total of 180 patients with RHD were examined. According to the Morisky-Green test 60% were not adherent to treatment; 28,9% are not sufficiently adherent; 11,1% — adherent to treatment. Echocardiography was performed on a Philips Affinity 50 machine, the quality of life was assessed using SF-36, KCCQ, MHFLQ.

Results. Both at baseline and after 5 years of observation, the maximum linear dimensions of left atrium — 4,90 [4,62;5,22] cm, left ventricle end-diastolic dimension — 5,55 [4,39;6,69] cm and left ventricle end-systolic

dimension 3,70 [4,63;5,23] cm were in a group of adherent to treatment patients. The maximum dimensions of the right atrium (4,80 [4,55;5,15] cm) and of the right ventricle (2,70 [2,40;2,94]) cm at baseline and, after 5 years, were observed in group not adherent to treatment. Differences in the area of mitral valve between groups are not received. On the scales of quality of life, initially, the best value was in group of not sufficiently adherent: MHFLQ — 34,29 [26,97;40,3]; KCCQ functional status — 25,20 [19,28;31,18], KCCQ clinical summary score — 55,00 [47,0;67,0]; SF-36 physical health — 34,26 [26,05;45,36], SF-36 mental health — 43,36 [37,49;48,60]. In the group of treatment adherents, the worst values of physical health SF-36 were 33,62 [32,5;36,92] and KCCQ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (910) 642-58-96

e-mail: dr.vspetrov@gmail.com

[Петров В. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-8631-8826].

clinical summary score was 37,50 [21,5;56,5]. After 5 years, in group of not sufficiently adherent patients maintained the best quality of life values: MHFLQ — 30,5 [11,5;48,5]; SF-36 physical health is 37,81 [31,51;45,91], KCCQ overall summary score — 24,85 [18,55;33,95]. Group of adherents to treatment had the best indicators of quality of life only for SF-36 mental health — 44,29 [30,47;58,33] and KCCQ clinical summary score — 67,50 [48,8;87,5].

Conclusion. In the study with RHD, there was no unambiguous effect of adherence to drug therapy on indicators of heart remodeling and quality of life. The data obtained on the greater severity of dilatation of left heart in adherents to treatment and dilatation of right in non-adherents require a comparison with patients who did not receive drug therapy and, possibly, a longer follow-up period.

Key words: rheumatic heart disease, adherence, quality of life, echocardiography.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):47–54
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-47-54>

Petrov V. S. ORCID: 0000-0001-8631-8826.

Received: 15/07-2019 **Revision Received:** 19/08-2019 **Accepted:** 09/09-2019

БАШ — визуальная аналоговая шкала, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, КДР — конечный диастолический размер, КЖ — качество жизни, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФК — функциональный класс, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, β-АБ — β-адреноблокаторы, SMO — площадь митрального отверстия, EQ-5D — EuroQol Group-5D, KCCQ — Kansas questionnaire for patients with cardiomyopathy (Канзасский опросник для больных кардиомиопатией), MHFLQ — Minnesota questionnaire for the quality of life of patients with CHF (Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН), MMAS-4 — 4-item Morisky Medication Adherence Scale, SF-36 — Short Form Medical Outcomes Study.

Контроль за приемом лекарственной терапии и комплаентностью пациента является актуальной проблемой современной медицины, особенно, в случае хронических заболеваний. Неприверженность терапии приводит к более быстрому ухудшению состояния пациента, развитию осложнений, снижению качества жизни (КЖ) и, нередко, повышению стоимости лечения [1]. Неудовлетворительная комплаентность в медикаментозной терапии является ключевым препятствием в лечении хронических неинфекционных заболеваний и улучшению прогноза пациентов [2]. Поэтому и способы повышения приверженности лечению, и оценка комплаентности пациента являются актуальными клиническими задачами. Важно разделять потенциальную приверженность, которую оценивают до назначения больному терапии, и фактическую приверженность, оценивающую реальное соблюдение пациентом режима лекарственной терапии [3].

Вариантов оценки приверженности терапии существует достаточно много, но все они имеют те или иные недостатки. Например, использование клинических, фармакологических и физических методов нередко трудоемко и затратно. Поэтому чаще применяют различные способы анкетирования для изучения комплаентности пациента, как наиболее простой способ оценки регулярности приема препаратов. Нередко используется простой и удобный тест Мориски-Грина [4], включающий в себя четыре вопроса — MMAS-4 (4-item Morisky Medication Adherence Scale). Тест используют и в качестве стандартного исследования у лиц с хроническими заболеваниями, и для валидации новых опросников и шкал, как эталон [5, 6]. Несмотря на достоинства в виде удобства и простоты использования шкала Мориски-Грина имеет и недостатки: чувствительность метода составляет

только 44%, специфичность — 47%, а прогностическая ценность только 39,6% [7]. В 2008г был апробирован новый тест, состоящий уже из 8 вопросов — MMAS-8 [8, 9]. Оценка опроса по новой шкале MMAS-8 коррелирует с MMAS-4, коэффициент корреляции Пирсона=0,64 ($p<0,05$). Чувствительность нового теста составляет уже 93%, а специфичность 53% [9].

Работ, посвященных изучению приверженности терапии у исследуемых с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), немного, но они показывают, что приверженностью лечению можно управлять, и можно повышать, например, через проведение “школ” по ХСН, индивидуальных бесед с пациентом. В свою очередь, повышение приверженности при хронических неинфекционных заболеваниях приводит к улучшению клинического состояния, КЖ, снижает смертность [10, 11].

Единичные работы по комплаенсу у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) показывают низкую приверженность лечению — до 27% [12]. Частыми причинами низкой комплаентности называют страх перед привыканием — 38,0%; забывчивость — 27,0%; социально-экономические факторы — 22,0%; недоверие к врачу — 17%. Работ, посвященных оценке динамики изменений КЖ и показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) при ХРБС [13] в зависимости от приверженности терапии, практически нет.

Целью работы была оценка динамики показателей КЖ и ЭхоКГ в зависимости от приверженности лечению у пациентов с ХРБС при 5-летнем наблюдении.

Материал и методы

В исследование включены 180 пациентов с ХРБС, подписавших информированное согласие и проходивших

Таблица 1

Характеристика обследуемых групп пациентов

Показатель	Не приверженные по MMAS-4, Ме [25;75], n=108	Недостаточно приверженные по MMAS-4, Ме [25;75], n=52	Приверженные по MMAS-4, Ме [25;75], n=20	p
Возраст, лет	61,0 [56,0;67,0]	60,0 [53,0;68,0]	52,0 [47,0;61,0]	0,010
Женщины/мужчины, n (%)	94 (87,0)/14 (13,0)	42 (80,8)/10 (19,2)	14 (70,0)/6 (30,0)	0,144
Рост, м	1,62 [1,58;1,68]	1,63 [1,58;1,68]	1,61 [1,57;1,67]	0,593
Масса тела, кг	75,5 [69,0;85,0]	76,0 [66,0;90,0]	75,0 [70,0;92,5]	0,947
Дистанция теста 6-минутной ходьбы исходно (через 5 лет), м	329,1 [258,9;419,1] (358,8 [274,6;465,9])	345,5 [255,3;405,9] (341,7 [293,5;400,9])	397,6 [326,7;476,6] (351,4 [337,2;368,4])	0,500 (0,117)

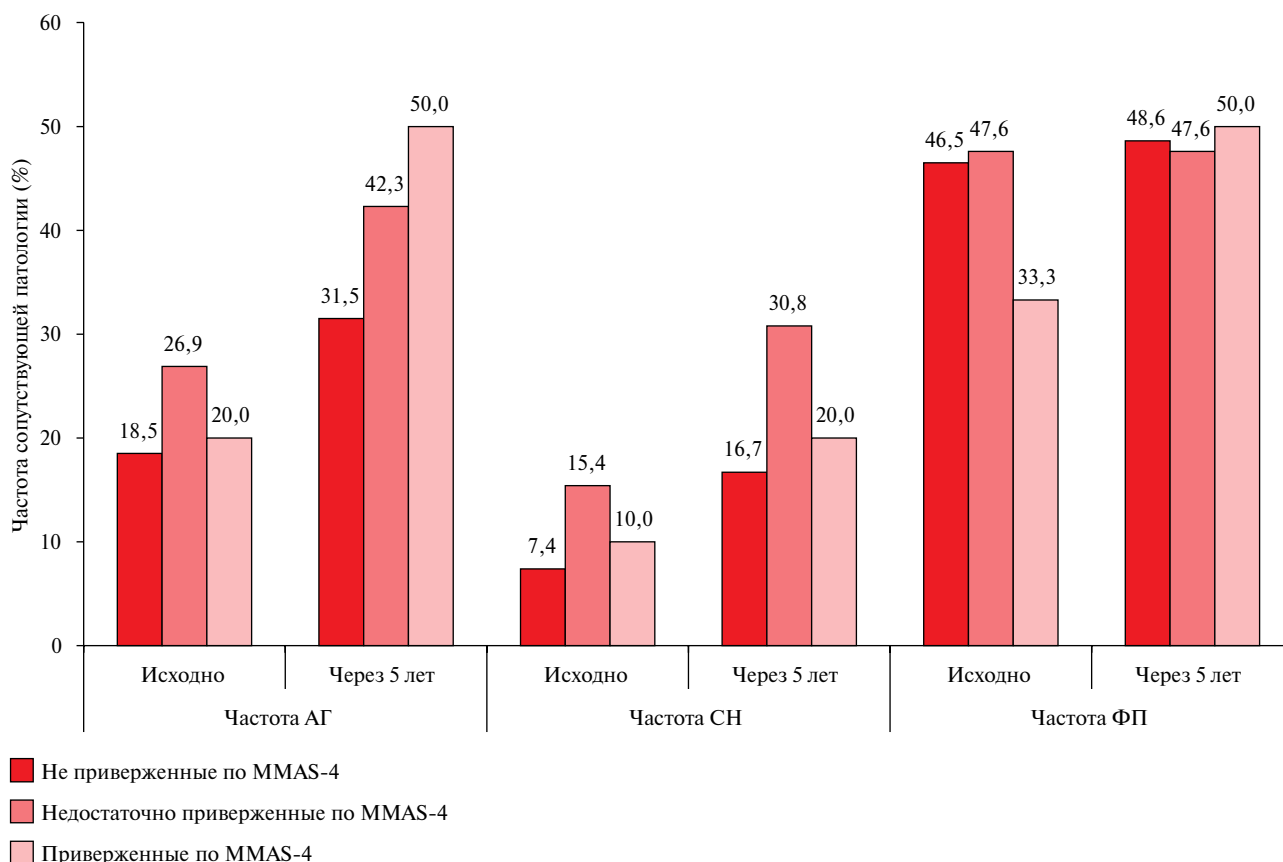


Рис. 1 Сопутствующая патология у пациентов с ХРБС.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, СН — стенокардия напряжения, ФП — фибрилляция предсердий.

стационарное лечение в кардиологических отделениях областного кардиологического диспансера. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения. Критерием включения в исследование являлось наличие митрального стеноза (как достоверного признака ревматического порока сердца); назначение по поводу ХСН ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и β-адреноблокатора (β-АБ). Критериями исключения, как исходно, так и при оценке через 5 лет наблюдения, были: отсутствие митрального стеноза на ЭхоКГ; оперативное вмешательство на клапанах или имплантация кардиостимулятора; установленный диагноз бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета; назначение сартанов, отмена ИАПФ или β-АБ; изменение приверженности терапии по тесту Мориски-Грина через 5 лет.

Для оценки приверженности исследуемых лечению применялся тест Мориски-Грина, который включал 4 вопроса, MMAS-4. Каждый вопрос предлагает положительный или отрицательный ответ, последний оценивается в 1 балл. Приверженными терапии считаются пациенты, набравшие 4 балла; недостаточно приверженными — 3 балла; не приверженными лечению, набравшие 1-2 балла. В связи с тем, что отбор пациентов с ХРБС начат в 2008г, а активная апробация нового MMAS-8 проводилась в 2012-2015гг, было решено использовать MMAS-4. По результатам оценки выявлено 60,0% (n=108) не приверженных лечению исследуемых; 28,9% (n=52) недостаточно приверженных лечению; 11,1% (n=20) приверженных лечению. Пациенты в группах статистически значимо различались по возрасту (таблица 1), различия по полу, росту и массе тела отсутствовали. Для оценки

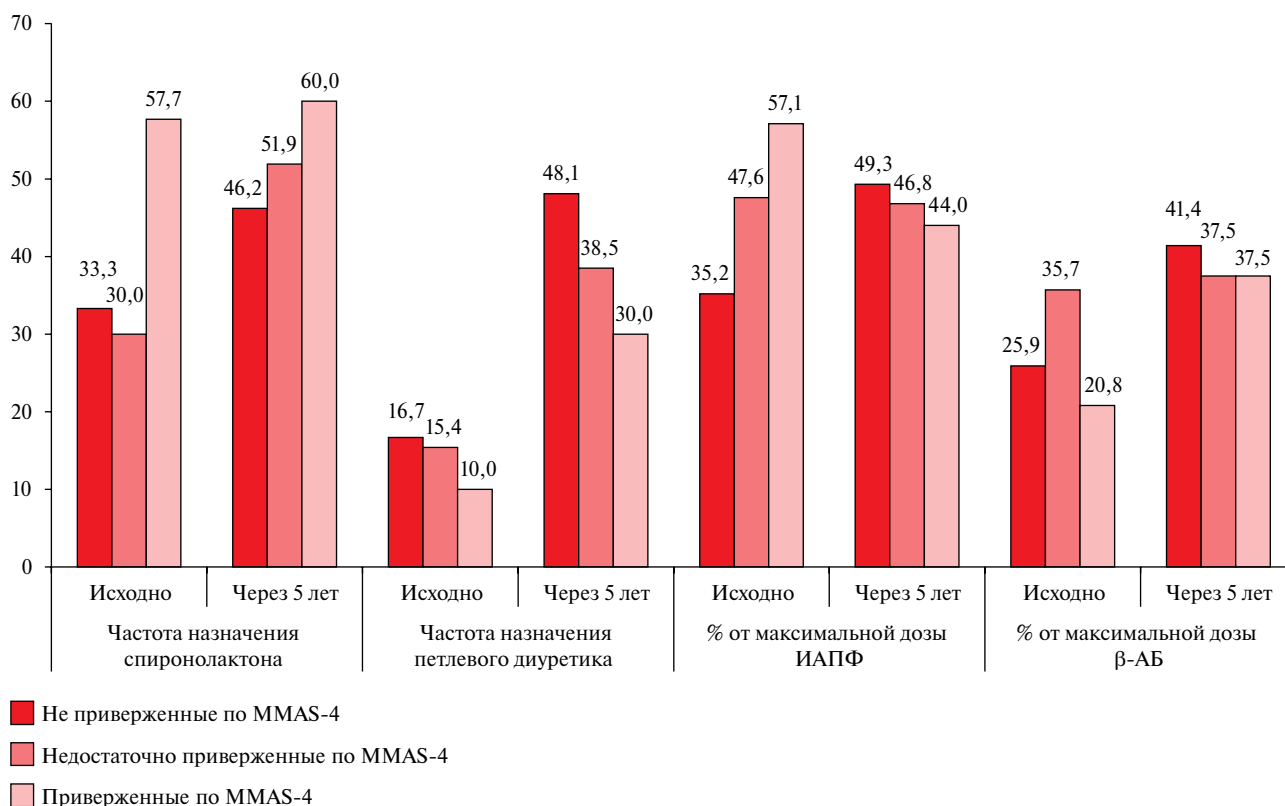


Рис. 2 Частота назначения диуретиков и % от максимально рекомендованной дозы ИАПФ и β-АБ.

функционального класса (ФК) ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы по стандартной методике, разницы между группами ни исходно, ни через 5 лет наблюдения не было; исследуемые соответствовали II ФК ХСН. Группы исследуемых также не различались по частоте распространения артериальной гипертензии, стенокардии напряжения, фибрилляции предсердий (рисунок 1). Исходно назначались ИАПФ: эналаприл — 37,2%, лизиноприл — 34,4%, периндоприл — 12,8%, фозиноприл — 9,4%, рамирипир — 6,1%; через 5 лет: периндоприл — 43,3%, лизиноприл — 35,0%, рамирипир — 16,1%, фозиноприл — 5,6%. Частота применения β-АБ: исходно метопролол — 56,1%, бисопролол — 36,1%, карведилол — 7,8%; через 5 лет бисопролол — 59,4%, карведилол — 21,7%, метопролол — 18,9%. По проценту максимально рекомендуемых при ХСН доз различий между группами не было (рисунок 2). Частота назначения третьего основного препарата для лечения ХСН — спиронолактона, а также петлевых диуретиков (торасемида и фуросемида) в группах не различалась. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики не назначались.

ЭхоКГ исследуемым выполнялась на аппарате Philips Affinity 50 с оценкой линейных размеров сердца и градиентов давления на клапанах: конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР) левого желудочка (ЛЖ), левое предсердие (ЛП), правое предсердие (ПП), правый желудочек (ПЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), площадь митрального отверстия (SMo). Для объективизации оценки ФК ХСН использовали тест 6-минутной ходьбы.

КЖ оценивалось по общему опроснику SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study) (v.1), оценивающий КЖ за последние 4 нед. с обработкой баллов по 8 шкалам, формирующим два суммарных измерения: физический и психический компоненты здоровья. Также применялся KCCQ (Kansas questionnaire for patients with cardiomyopathy, Канзасский опросник для больных кардиомиопатией) с оценкой шести показателей (доменов) и двух суммарных показателей: функционального статуса и суммарного клинического показателя. Третьим выбранным опросником был MHFLQ (Minnesota questionnaire for the quality of life of patients with CHF, Миннесотский опросник КЖ больных ХСН), который состоит из 21 пункта с оценкой ограничения в физической активности, социально-экономической и психологической сферах. Еще использовалась шкала оценки КЖ опросника EQ-5D (EuroQol Group-5D). Дополнительно оценивалась одышка по ВАШ (визуальной аналоговой шкале) в 100 мм, являющаяся не только проявлением ХСН, но и симптомом, влияющим на КЖ.

Для статистической обработки результатов использована программа IBM SPSS Statistics 23.0 с определением медианы и 25-го, 75-го квартиля (Me [25;75]); p — достигнутый уровень значимости и критерия Краскала-Уоллиса. Качественные переменные сравнивались с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнение результатов теста 6-минутной ходьбы в исследуемых группах (таблица 1) показала,

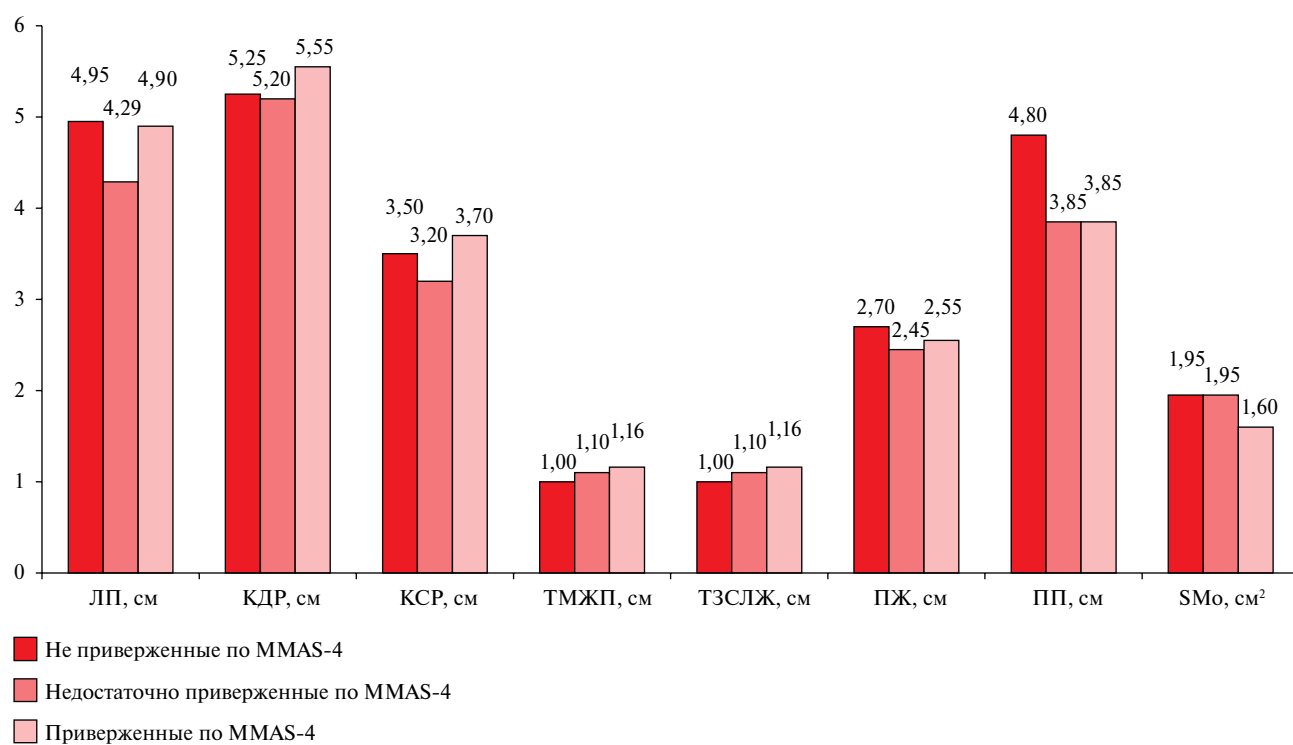


Рис. 3 Исходные значения ЭхоКГ.

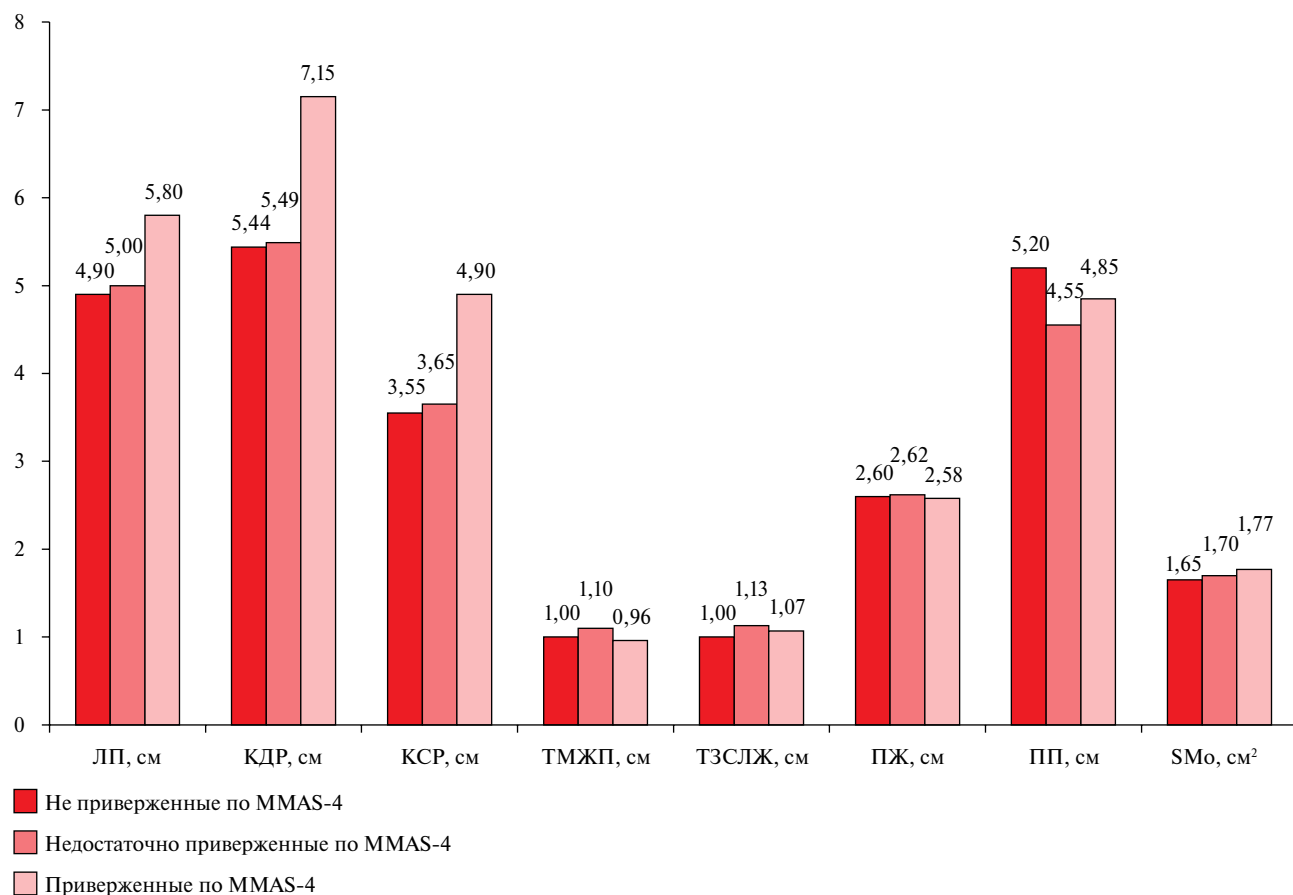


Рис. 4 Значения ЭхоКГ через 5 лет.

Таблица 2

Показатели КЖ (исходно)

Опросник	Не приверженные по MMAS-4, Ме [25;75], n=108	Недостаточно приверженные по MMAS-4, Ме [25;75], n=52	Приверженные по MMAS-4, Ме [25;75], n=20	p
EQ-5D шкала	50,00 [44,0;60,0]	58,00 [49,0;71,0]	50,50 [27,0;77,0]	0,166
ВАШ одышки, мм	47,00 [36,0;59,0]	47,00 [38,0;58,0]	41,50 [37,0;46,0]	0,018
Физический компонент здоровья SF-36	34,13 [30,89;38,53]	34,26 [26,05;45,36]	33,62 [32,5;36,92]	0,001
Психический компонент здоровья SF-36	35,82 [31,90;40,23]	43,36 [37,49;48,60]	35,29 [22,22;50,42]	0,026
Функциональный статус KCCQ	22,40 [17,47;30,07]	25,20 [19,28;31,18]	23,10 [15,74;32,54]	0,001
Суммарный клинический показатель KCCQ	50,00 [38,5;63,5]	55,00 [47,0;67,0]	37,50 [21,5;56,5]	0,001
MHFLQ	45,71 [37,67;56,72]	34,29 [26,97;40,3]	52,86 [43,03;63,98]	0,001

Таблица 3

Показатели КЖ (через 5 лет)

Опросник	Не приверженные по MMAS-4, Ме [25;75], n=108	Недостаточно приверженные по MMAS-4, Ме [25;75], n=52	Приверженные по MMAS-4, Ме [25;75], n=20	p
EQ-5D шкала	50,00 [40,5;61,5]	70,00 [57,0;86,0]	45,00 [28,5;63,25]	0,001
ВАШ одышки, мм	59,00 [38,0;81,0]	42,50 [29,5;58,5]	70,00 [65,5;76,0]	0,017
Физический компонент здоровья SF-36	31,15 [27,91;33,65]	37,81 [31,51;45,91]	32,57 [25,66;40,6]	0,065
Психический компонент здоровья SF-36	35,34 [27,28;44,44]	43,99 [37,85;52,49]	44,29 [30,47;58,33]	0,037
Функциональный статус KCCQ	18,90 [28,09;24,95]	24,85 [18,55;33,95]	18,55 [08,75;26,78]	0,001
Суммарный клинический показатель KCCQ	45,00 [32,5;62,5]	60,00 [45,5;75,5]	67,50 [48,8;87,5]	0,001
MHFLQ	52,00 [41,0;65,0]	30,50 [11,5;48,5]	46,50 [21,5;72,5]	0,140

что и исходно и через 5 лет наблюдения дистанция теста статистически значимо не различалась.

Оценка показателей ЭхоКГ (рисунок 3) продемонстрировала наименьшие значения линейных размеров ЛЖ и ПЖ в группе недостаточно приверженных лечению: КДР 5,20 [4,82;5,56] см; КСР 3,20 [4,63;5,23] см; ПЖ 2,45 [2,35;2,75] см. В группе приверженных лечению значения показателей гипертрофии ЛЖ и его линейные размеры были наибольшими: КДР 5,55 [4,39;6,69] см; КСР 3,70 [4,63;5,23] см; ТМЖП 1,12 [1,03;1,20] см; ТЗСЛЖ 1,16 [1,07;1,19] см. Пациенты, не приверженные лечению, имели наибольшие показатели правых отделов сердца — ПЖ 2,70 [2,40;2,94] см; ПП 4,80 [4,55;5,15] см.

Через 5 лет наблюдения оценка показателей ЭхоКГ (рисунок 4) продемонстрировала наименьшие значения линейных размеров ЛЖ, ЛП у приверженных лечению: ЛП 5,80 [4,78;6,23] см; КДР 7,15 [5,15;8,05] см; КСР 4,90 [3,40;6,10] см. У пациентов, не приверженных лечению, сохранялись наибольшие показатели правых отделов сердца — ПЖ 2,60 [2,40;2,9] см; ПП 5,20 [4,90;5,70] см, и минимальные значения линейных размеров ЛЖ, ЛП и показатели гипертрофии: ЛП 4,90 [4,65;5,17] см; КДР 5,44

[5,24;5,84] см; КСР 3,55 [3,15;4,05]; ТЗСЛЖ 1,00 [0,90;1,12] см. По значениям SМо ни исходно, ни спустя 5 лет между группами значимой разницы не было.

По основным шкалам КЖ исходно (таблица 2) статистически значимо наилучшее КЖ отмечалось у пациентов, недостаточно приверженных лечению: MHFLQ — 34,29 [26,97;40,3]; функциональный статус KCCQ — 25,20 [19,28;31,18], суммарный клинический показатель KCCQ — 55,00 [47,0;67,0]; физический компонент здоровья SF-36 — 34,26 [26,05;45,36], психический компонент здоровья SF-36 — 43,36 [37,49;48,60] и шкале КЖ EQ-5D — 58,00 [49,0;71,0] (статистически незначимо). В группе приверженных лечению были наихудшие значения физического компонента здоровья SF-36 — 33,62 [32,5;36,92] и суммарный клинический показатель KCCQ — 37,50 [21,5;56,5]. По показателю ВАШ одышки, наибольшая выраженность симптома исходно отмечалась в группе не приверженных лечению — 47,00 [36,0;59,0] мм, а спустя 5 лет наибольшая выраженность оказалась в группе приверженных лечению — 70,00 [65,5;76,0] мм.

Через 5 лет более высокие показатели КЖ (таблица 3) в группе недостаточно приверженных лече-

нию сохранялись по шкале КЖ EQ-5D — 70,00 [57,0;86,0]; MHFLQ — 30,50 [11,5;48,5]; физическому компоненту здоровья SF-36 — 37,81 [31,51;45,91] и функциональному статусу KCCQ — 24,85 [18,55;33,95]. В группе исследуемых, не приверженных лечению, наихудшие значения КЖ были по психическому компоненту здоровья SF-36 — 35,34 [27,28;44,44] и суммарному клиническому показателю KCCQ — 45,00 [32,5;62,5], а по MHFLQ показатель был наилучший — 52,00 [41,0;65,0], но различия в последнем случае с другими группами были статистически незначимы. Группа приверженных лечению имела наилучшие показатели КЖ только по психическому компоненту здоровья SF-36 — 44,29 [30,47;58,33] и суммарному клиническому показателю KCCQ — 67,50 [48,8;87,5].

Обсуждение

С учетом того, что пациенты из группы не приверженных лечению были старше на 9 лет, следовало ожидать большие значения дилатации полостей и гипертрофии ЛЖ в сравнении с исследуемыми из группы приверженных лечению. Однако максимальные значения линейных размеров ЛЖ (КДР и КСР) и исходно, и через 5 лет наблюдения были в группе пациентов, приверженных лечению. У не приверженных лечению отмечались и минимальные показатели гипертрофии ЛЖ по ТМЖП и сохранявшиеся минимальными и через 5 лет. Вышеперечисленные изменения были на фоне отсутствия статистической значимой разницы между группами по SМо исходно и через 5 лет. С другой стороны, в группе не приверженных лечению были максимальные размеры ПП и ПЖ, которые сохранялись и через 5 лет наблюдения. В ряде работ отмечается, что, например, достижение целевых уровней АД не коррелирует с опросниками приверженности лечению и с количеством принимаемых таблеток, что может свидетельствовать о разнице между представлениями о цели терапии и оценке комплаентности лечению [14].

Обычно, в случае ХСН на фоне артериальной гипертензии или коронарного атеросклероза компенсаторная активация нейрогуморальной системы краткосрочно повышает перфузию органов. В дальнейшем на фоне сохранения активности симпатической нервной системы развивается гипертрофия ЛЖ с последующей дилатацией полостей, как и на фоне активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Поэтому применение терапии ИАПФ и β -АБ приводит к снижению активности этих систем [10]. Дополнительно происходит периферическая артериовенозная вазодилатация за счет терапии ИАПФ с уменьшением гемодинамической перегрузки сердца, сопровождающаяся снижением давления в желудочках сердца. Однако в случае ХРБС основной причиной ХСН является медленно

прогрессирующий митральный стеноз, ФВ сохранена, и нет потери массы функционирующего миокарда, как, например, у постинфарктных больных. Следовательно, будет ли в этом случае положительным эффектом подавление образования ренина, ангиотензина II, альдостерона, эндотелина-1 и накопление брадикинина, оксида азота и простагландинов E2 и I2 на фоне медикаментозной терапии? Возможно, с учетом относительной однородности групп с ХРБС по сопутствующим заболеваниям и проводимой терапии, изменения левых отделов у приверженных пациентов связано с избыточным для них подавлением активности нейрогуморальной системы. С другой стороны, это могло являться и причиной большей дилатации правых отделов у не приверженных терапии исследуемых.

По данным опросников КЖ у не приверженных лечению исследуемых худшие показатели по функциональному статусу KCCQ и психическому компоненту здоровья SF-36. При этом значения SF-36 и KCCQ в группе приверженных терапии пациентов мало отличались от не приверженных исследуемых, а по MHFLQ КЖ было наилучшим. Максимальные показатели КЖ по физическому и психическому компоненту здоровья SF-36, функциональному статусу и суммарному клиническому показателю KCCQ, данным MHFLQ оказались в группе недостаточно приверженных лечению.

Спустя 5 лет КЖ в группе недостаточно приверженных сохранялись высокие показатели КЖ по функциональному статусу KCCQ, физическому компоненту здоровья SF-36, шкале EQ-5D. Как и у приверженных терапии исследуемых были максимальные значения по суммарному клиническому показателю KCCQ и психическому компоненту здоровья SF-36. У пациентов, не приверженных терапии, через 5 лет начали отмечаться худшие значения опросников КЖ. Вероятно, на результаты влиял генез ХСН, которая у пациентов с ХРБС развивается медленно, по мере прогрессирования митрального стеноза, а состояние сердечной мышцы длительно остается нормальным. В отличие от работ, в основе которых был Q-инфаркт миокарда при ХСН, высокая приверженность пациентов лечению улучшала КЖ и снижала количество госпитализаций, обусловленных декомпенсацией ХСН [15].

Заключение

У исследуемых с ХРБС не обнаружено однозначного положительного влияния приверженности медикаментозной терапии на показатели ремоделирования сердца и КЖ. Полученные данные о большей выраженности дилатации и гипертрофии левых отделов сердца у приверженных лечению и дилатации правых отделов у не приверженных терапии требуют проведения сравнения с пациентами, не получавшими медикаментозной терапии и, воз-

можно, более длительного периода наблюдения за пациентами из-за медленного прогрессирования митрального стеноза. По показателям КЖ в целом наилучшие значения были в группе исследуемых, недостаточно приверженных лечению.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Lukina YuV, Martsevich SYu, Kutishenko NP. The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(1):63-5. (In Russ.) Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(1):63-5. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65.
2. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Research International*. 2015;2015:217047. doi:10.1155/2015/217047.
3. Martsevich SY, Navasardyan AR, Kutishenko NP, et al. Experience the study of atrial fibrillation based on the register PROFILE. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(2):35-9. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П. и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(2):35-9. doi:10.15829/1728-8800-2014-2-35-39.
4. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
5. Kalashnikova MF, Bondarev IB, Lihodey NV. Adherence to treatment with type 2 diabetes: the definition, the modern methods of assessing patient treatment. *Lechashchiy Vrach*. 2015;3:27-33. (In Russ.) Калашникова М.Ф., Бондарева И.Б., Лиходей Н.В. Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения. *Лечащий Врач*. 2015;3:27-33.
6. Lukina YuV, Ginzburg ML, Smirnov VP, et al. Adherence to treatment, prior hospitalization for patients with acute coronary syndrome. *Klinitsist*. 2012;2:45-53. (In Russ.) Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и др. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиницист*. 2012;2:45-53. doi:10.17650/1818-8338-2012-6-2-41-49.
7. Pineiro F, Gil V, Donis M, et al. The validity of 6 indirect methods for assessing drug treatment compliance in arterial hypertension. *Aten Primaria*. 1997;19(7):372-4.
8. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-54.
9. Cuevas C, Peñate W. Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting. *Internat J Clinical and Health Psychol*. 2015;18(2):121-9.
10. Shishkin AN, Pilevina YuV. Impact of compliance on effectiveness of therapy in patients with chronic heart failure. *Vestnik St. Petersburg University*. 2011;11(4):3-10. (In Russ.) Шишкин А.Н., Пилевина Ю.В. Влияние комплаенса на эффективность терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2011;11(4):3-10.
11. Zotova LA, Petrov VS, Vuleh VM, et al. Case restrictive cardiomyopathy in real clinical practice. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2018;1:74-86. (In Russ.) Зотова Л.А., Петров В.С., Вулев В.М. и др. Случай рестриктивной кардиомиопатии в реальной клинической практике. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018;1:74-86. doi:10.23888/HMJ2018174-86.
12. Kalyagin AN. Estimation of complains of patients with chronic heart failure and rheumatic heart disease and factors defining it. *The Siberian Medical Journal*. 2008;8:56-9. (In Russ.) Калягин А.Н. Оценка COMPLAINTS больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматических пороков сердца и факторы ее определяющие. *Сибирский медицинский журнал*. 2008;8:56-9.
13. Petrov VS. Result of 5-year observation for patients with rheumatic heart disease. *IP Pavlov Medical Biological Herald*. 2015;(3):83-7. (In Russ.) Петров В.С. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами с ревматическими пороками сердца. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015;3:83-7. doi:10.17816/pavlovj2015383-87.
14. Fofanova NV, Ageev FT, Smirnova MD, et al. National questionnaire of treatment compliance: testing and application in outpatient practice. *Systemic Hypertension*. 2014;2:13-6. (In Russ.) Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. и др. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике. *Системные гипертензии*. 2014;2:13-6.
15. Kosheleva NA, Rebrov AP. Quality of life and prognosis at various approaches to conducting of patients with chronic heart failure. *Modern problems of science and education*. 2011; 5: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4850>. (In Russ.) Кошелева Н.А., Ребров А.П. Качество жизни и прогноз при различных подходах к ведению больных хронической сердечной недостаточностью. *Современные проблемы науки и образования*. 2011; 5: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4850>.

Клинический случай ретроградной эндоваскулярной реканализации хронической окклюзии коронарного русла

Васильев Д. К., Руденко Б. А., Фомин В. Н., Шаноян А. С., Шукуров Ф. Б., Власов В. Ю.,
Фещенко Д. А., Чигидинова Д. С.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава
России. Москва, Россия

Хронические окклюзии коронарных артерий (ХОКА) встречаются в ~20% случаев при выполнении коронарографии у пациентов с ишемической болезнью сердца. По данным больших наблюдательных исследований и регистров известно, что большинство пациентов с ХОКА получают лишь медикаментозную терапию. Хирургической реваскуляризации миокарда подвергается лишь 20-22% пациентов с ХОКА. Такой низкий процент можно объяснить низкой частотой успеха и большим количеством осложнений при реканализации ХОКА на этапе развития эндоваскулярной хирургии. Накопление опыта и улучшение технического оснащения позволило значительно увеличить успех эндоваскулярной реваскуляризации ХОКА и снизить количество осложнений. С течением времени все больше появляется научных данных в пользу реканализации ХОКА. Известно, что миокард в области окклюзированной артерии находится в состоянии ишемии. Наличие развитой системы коллатерального кровообращения позволяет обеспечить достаточный кро-

воток в миокарде лишь в покое, но при нагрузке коллатерального кровоснабжения недостаточно. Реканализация ХОКА позволяет устранить ишемию миокарда, улучшить систолическую функцию миокарда левого желудочка, увеличить толерантность к физическим нагрузкам и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, хронические окклюзии коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):55–59
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-55-59>

Поступила 22/05-2019

Рецензия получена 10/06-2019

Принята к публикации 10/06-2019



Clinical case of retrograde endovascular recanalization of chronic coronary occlusion

Vasiliev D. K., Rudenko B. A., Fomin V. N., Shanoyan A. S., Shukurov F. B., Vlasov V. Yu., Feshchenko D. A., Chigidinova D. S.
National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Coronary chronic occlusion (CCO) occurs in ~20% of cases when coronary angiography is performed in patients with coronary artery disease. According to large observational studies and registries, it is known that most patients with CCO receive only drug therapy. Only 20-22% of patients with CCO undergo surgical myocardial revascularization. Such a low percentage can be explained by a low success rate and a large number of complications during recanalization of CCO at the development stage of endovascular surgery. The accumulation of experience and the improvement of technical equipment has significantly increased the success rate of endovascular revascularization of CCO and reduced the number of complications. More and more scientific evidence has appeared in favor of the recanalization of CCO. It is known that the myocardium in the area of the occluded artery is in ischemia. The presence of a developed system of collateral circulation allows us to ensure sufficient blood flow in the myocardium only at rest, but with a load of collateral blood supply is not enough. Recanalization of CCO can eliminate myocardial ischemia, improve systolic function of the left ventricular myocardium, increase exercise tolerance and improve the quality of life of patients.

Key words: percutaneous coronary intervention, coronary chronic occlusion, coronary artery disease.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):55–59
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-55-59>

Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Fomin V. N. ORCID: 0000-0001-6988-579X, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-3119-6758, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Vlasov V. Yu. ORCID: 0000-0002-0338-3217, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Chigidinova D. S. ORCID: 0000-0002-1464-4339.

Received: 22/05-2019 **Revision Received:** 10/06-2019 **Accepted:** 10/06-2019

ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 684-39-12

e-mail: vasilyevdk@gmail.com

[Васильев Д. К. — м.н.с. отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Руденко Б. А. — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Фомин В. Н. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница имени С. П. Боткина", ORCID: 0000-0001-6988-579X, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3119-6758, Шукуров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Власов В. Ю. — м.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-0338-3217, Фещенко Д. А. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Чигидинова Д. С. — м.н.с. отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-1464-4339].

Введение

Ишемическая болезнь сердца, несмотря на активное внедрение инновационных методов лечения, остается ведущей причиной смертности во всем мире. Патогенетической основой ишемической болезни сердца служит атеросклеротическая бляшка, суживающая просвет коронарных артерий и вызывающая ишемию миокарда [1, 2]. Хроническая окклюзия коронарных артерий (ХОКА) характеризуется полной закупоркой просвета сосуда атеросклеротическими массами в течение 3 мес. Как правило, этот процесс протекает медленно, и пациент ничего не ощущает. В кардиологическом сообществе до сих пор нет единой концепции в отношении лечения пациентов с ХОКА [3, 4]. Часть кардиологов считает, что вмешательство при ХОКА клинически не выгодно и предпочитают медикаментозную терапию. Однако за последние несколько лет появилось большое количество научных данных, подтверждающих, что реканализация ХОКА приводит к улучшению систолической функции миокарда, увеличению толерантности к физической нагрузке, повышению качества жизни пациентов, а также к улучшению отдаленного прогноза [5-7].

Клиническое наблюдение

Пациент П., 50 лет, находился на стационарном лечении в НМИЦ Профилактической Медицины в июне 2018г с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения II функциональный класс (Одышка как эквивалент?). Гиперлипидемия 2а типа. Хронический гастродуоденит вне обострения. Дискинезия желчевыводящих путей. Функциональный перегиб желчного пузыря. Гипербилирубинемия. Нарушение толерантности к глюкозе.

При поступлении жалобы на одышку при физической нагрузке, без четкой связи с физической нагрузкой и проходящей в покое и при приеме нитроглицерина; на выраженную слабость, перебои в работе сердца.

Из анамнеза известно, что с ноября 2017г пациент отметил появление одышки и снижение толерантности к физической нагрузке. За несколько нед. до госпитализаций, пациент отметил выраженную слабость и перебои в работе сердца, что послужило поводом для обращения к кардиологу с последующей госпитализацией в кардиологическое отделение НМИЦ профилактической медицины.

При объективном обследовании: состояние средней степени тяжести. На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении: синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений 50 уд./мин. Промежуточное положение электрической оси сердца. Признаки очагово-рубцовых изменений миокарда переднее-перегородочной, передне-боковой стен-

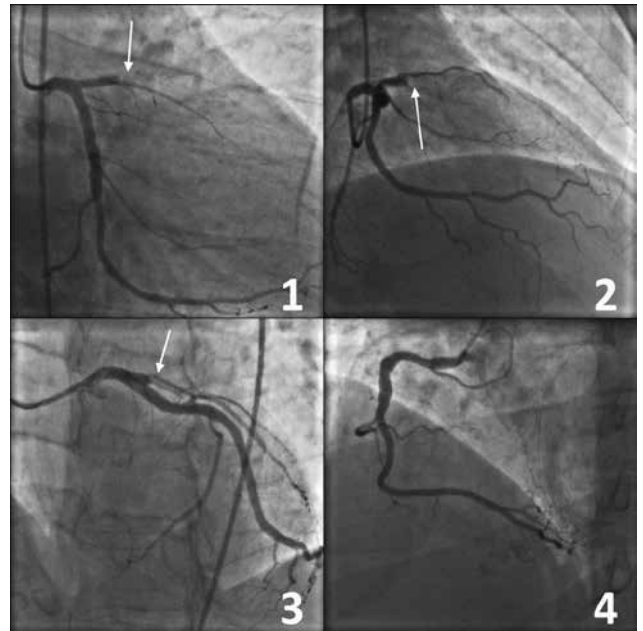


Рис. 1 Основной ствол левой коронарной артерии и огибающая ветвь не изменены. В проксимальном сегменте ПМЖВ окклюзия (белая стрелка), постокклюзионные отделы заполняются за счет межсистемных коллатералей из системы ПКА. В ПКА без значимого стенозирования визуализируются коллатерали в систему ПМЖВ.

кам левого желудочка. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) — атеросклероз аорты и створок аортального клапана. Нарушение локальной сократимости миокарда левого желудочка в области передней стенки. Митральная регургитация 2 степени. Нарушение диастолической функции левого желудочка по 1 типу. Фракция выброса по методу Simpson — 45%.

В общем и биохимическом анализах крови — без значимых отклонений. В липидном спектре: холестерин общий 2,7 ммоль/л (норма до 5,0 ммоль/л), холестерин липопротеинов очень низкой плотности 0,87 ммоль/л (норма до 0,9 ммоль/л), холестерин липопротеинов низкой плотности 0,80 ммоль/л (норма до 3,0 ммоль/л), холестерин липопротеинов высокой плотности 1,03 ммоль/л (норма >1,0 ммоль/л), триглицериды 1,89 ммоль/л (норма до 1,7 ммоль/л), индекс атерогенности 1,6 (норма до 3).

Пациенту проведена стресс-ЭхоКГ. Результат нагрузочной пробы — сомнительный. На пике нагрузки пациент отметил развитие типичной для него одышки, однако новых нарушений локальной сократимости левого желудочка на максимуме нагрузки и в восстановительный период не выявлено. Реакция на нагрузку нормотензивная, толерантность к нагрузке низкая.

Учитывая жалобы пациента, косвенные признаки перенесенного ранее инфаркт миокарда (ЭКГ, ЭхоКГ) и сомнительный результат нагруз-

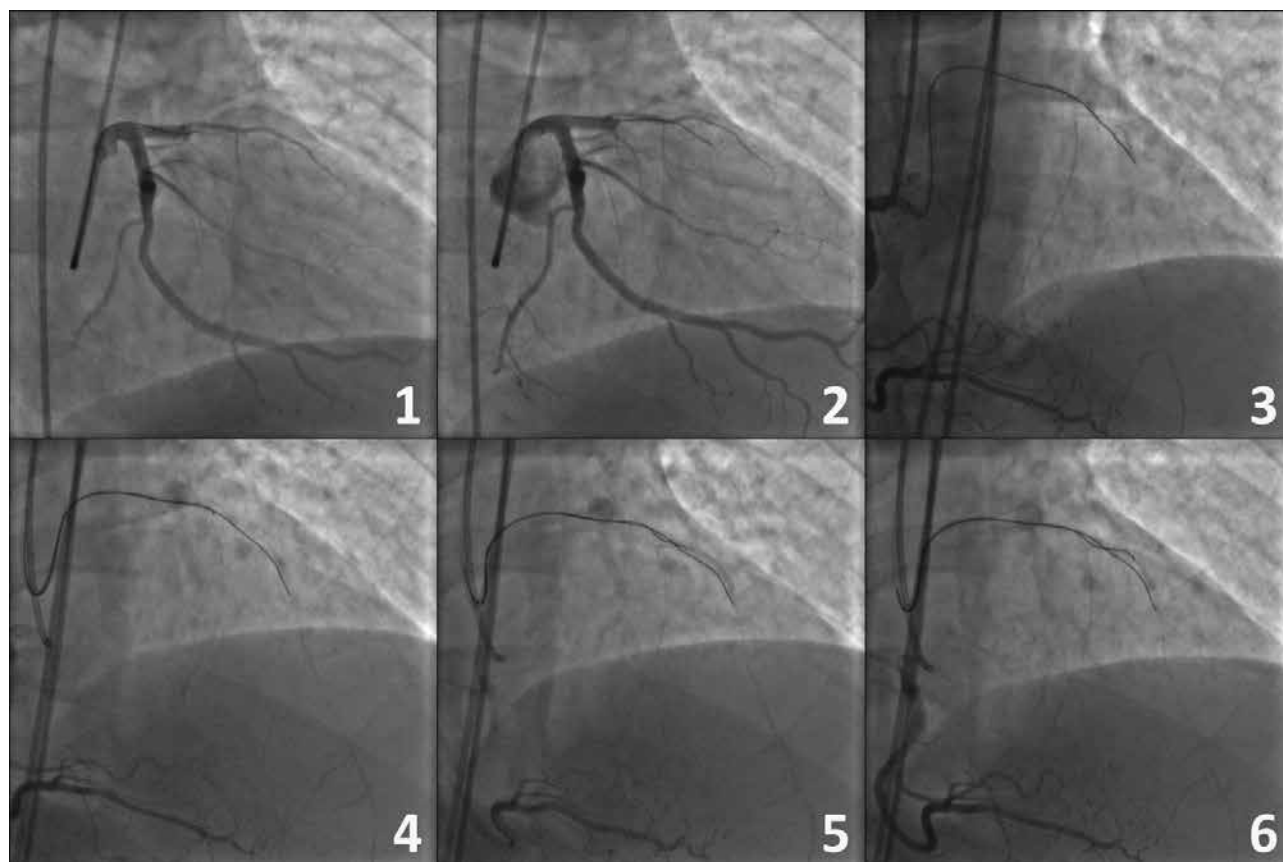


Рис. 2 Проводник прошел за зону окклюзии ПМЖВ. Однако при контрастировании из системы ПКА видно, что проводник находится не в истинном просвете ПМЖВ.

зочного теста, было принято выполнить коронароангиографию. Под местной анестезией пунктирована правая общая бедренная артерия. Произведена селективная ангиография коронарного русла, данные которой представлены на рисунке 1.

Интраоперационно проведен консилиум. Принято решение выполнить антеградную эндоваскулярную реваскуляризацию окклюзии передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ). Выполнены многочисленные попытки реканализации окклюзии проводниками различной жесткости и с использованием разных техник, в т.ч. с поддержкой баллонного катетера. Однако, несмотря на многочисленные попытки, антеградно завести проводник за зону окклюзии не удалось (рисунок 2).

Учитывая безуспешность антеградной реваскуляризации окклюзии ПМЖВ, принято решение выполнить ретроградную реканализацию окклюзии ПМЖВ через систему коллатералей из правой коронарной артерии (ПКА).

Проводник заведен в дистальный сегмент ПКА с последующим его заведением в коллатеральную ветвь к ПМЖВ. Для лучшей поддержки был использован микрокатетер. На контрольной ангиографии видно, что проводник находится в истинном просвете ПМЖВ. После этого проводник заведен

в катетер, установленный в левой коронарной артерии, и выводится наружу (рисунок 3).

Затем, по этому же проводнику антеградно заводится баллонный катетер для дилатации зоны окклюзии. На контрольной ангиографии появляется антеградный кровоток по ПМЖВ. Коронарный проводник через катетер-гид в ЛКА антеградно заведен в верхушечный сегмент ПМЖВ. Выполнена серия баллонных дилатаций на всем протяжении ПМЖВ. На контрольной ангиографии определяется антеградный кровоток. Финальным этапом пациенту имплантированы два стента с лекарственным покрытием в ПМЖВ с достижением хорошего ангиографического результата (рисунок 4).

Послеоперационный период протекал без осложнений, и пациент был выписан на 4 сут. после операции.

Через год после вмешательства, пациент был повторно госпитализирован в “НМИЦ профилактической медицины” для оценки функционального статуса. По результатам ЭхоКГ: фракция выброса 52% (до операции ФВ составляла 45%), зоны локального нарушения сократимости не выявлено. С целью исключения коронарной недостаточности проведена стресс-ЭхоКГ — проба отрицательная. Для оценки безопасности проводимой терапии проведено суточное монитори-

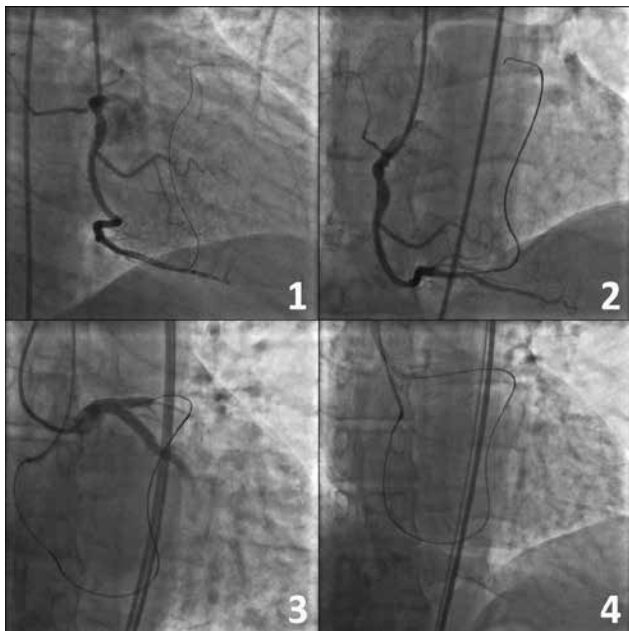


Рис. 3 1 — проводник проведен через коллатераль из ПКА к ПМЖВ. 2 — для лучшей поддержки по проводнику заведен микрокатетер. 3 — проводник проведен через дистальную капсулу окклюзии в проксимальный сегмент ПМЖВ. 4 — проводник проведен в просвет катетера-гида и выведен наружу.

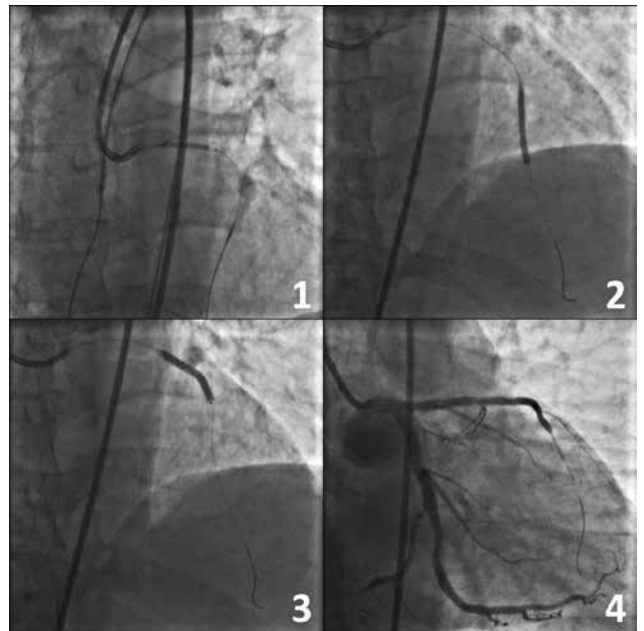


Рис. 4 1 — выполнена серия баллонных дилатаций; 2, 3 — последовательно имплантированы 2 стента с лекарственным покрытием; 4 — достигнут хороший ангиографический результат.

вание артериального давления, в ходе которого средний уровень артериального давления составил 110/75 мм рт.ст. Проведено холтеровское мониторирование ЭКГ, по результатам которого жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано.

Пациенту выполнена контрольная коронароангиография, по данным которой стенты в ПМЖВ проходимы, в остальных артериях без значимого стенозирования (рисунок 5).

Пациент был выписан в удовлетворительном стабильном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства.

Заключение

Жизнеспособный миокард в зоне окклюзии находится в состоянии ишемии, несмотря на наличие развитой сети коллатералей, что было показано в исследованиях с использованием фракционного резерва кровотока. Реканализация ХОКА в таких случаях улучшает перфузию миокарда в ишемизированной зоне. В клиническом статусе пациента это выражается в уменьшении стенокардии, улучшении качества жизни, функционального статуса и увеличении толерантности к физической нагрузке.

Всем пациентам с ХОКА показано выполнение ЭхоКГ. У пациентов с нормокинезией и гипокинезией в зоне ХОКА всегда предполагается наличие жизнеспособного миокарда. Реканализация ХОКА должна быть выполнена у этой группы пациентов в случае сохраняющейся клиники стенокардии

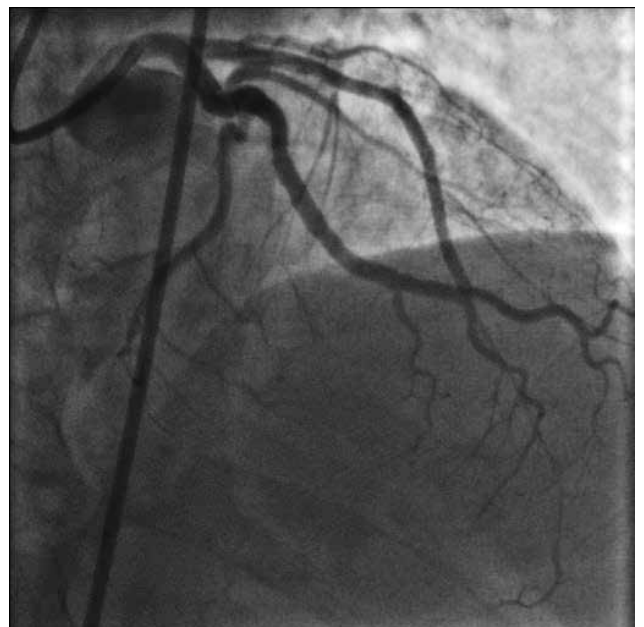


Рис. 5 Ранее имплантированные стенты в ПМЖВ проходимы, без признаков тромбоза и рестеноза. Остальные артерии без значимых изменений.

на фоне оптимальной медикаментозной терапии. У асимптомных пациентов реканализация ХОКА должна быть выполнена, если зона ишемии превышает 10% от массы левого желудочка. В случае акинезии и/или дискинезии реканализация ХОКА показана при наличии жизнеспособного миокарда в зоне окклюзии и наличием симптомов стенокардии.

На заре становления интервенционной кардиологии успех первых реканализаций ХОКА составлял 50%, что отразилось на клинической рекомендации о противопоказании реканализации окклюзий. Накопление опыта и изучение гистопатологии хронических окклюзий позволили модернизировать технические приемы и создать новые проводники и микрокатетеры, что привело к увеличению частоты успеха операции.

Дополнительным скачком для успеха реканализации ХОКА послужил ретроградный подход в лечении ХОКА, который впервые был применен в 2000г. С момента внедрения ретроградной эндоваскулярной реканализации ХОКА, успех подобных операций значительно вырос. Применение этой техники позволило увеличить частоту реканализаций на 15-20%. Особенно эта техника успешна при окклюзии в устье коронарной артерии, пролонгированной окклюзии, выраженном кальцинированном поражении, отсутствии явной

проксимальной покрышки и неудачной попытки антеградной реканализации. Согласно результатам исследований вмешательства при ХОКА не сопряжены с увеличением стоимости процедуры, интраоперационными расходами и процедуральным рискам по сравнению с неокклюзирующими поражениями.

Данное клиническое наблюдение показывает, что выполнение эндоваскулярной реканализации ХОКА, в т.ч. ретроградным способом, является безопасным и эффективным методом лечения. Успешная реваскуляризация окклюзии ПМЖВ привела к значимому увеличению фракции выброса левого желудочка, снижению класса стенокардии, увеличению толерантности к физическим нагрузкам и повышению качества жизни пациента.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Wilson WM, Walsh SJ, Yan AT, et al. Hybrid approaches improve the success of chronic total occlusion angioplasty: The UK experience. *Heart*. 2016;102:1486-93. doi:10.1136/heartjnl-2015-308891. Epub 2016 May 10.
2. Maeremans J, Spratt JC, Knappen P, et al. Towards a contemporary, comprehensive scoring system for determining technical outcomes of hybrid percutaneous chronic total occlusion treatment: The RECHARGE Score. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017. doi:10.1002/ccd.27092.
3. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circul Cardiovasc Interv*. 2012;5:476-90. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954. Epub 2012 Aug 7.
4. Michael TT, Mogabgab O, Alomar M, et al. Long-term outcomes of successful chronic total occlusion percutaneous coronary interventions using the antegrade and retrograde approach. *J Interv Cardiol*. 2014;27:465-71. doi:10.1111/joic.12149. Epub 2014 Aug 26.
5. Suzuki Y, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Outcomes of percutaneous coronary interventions for chronic total occlusion performed by highly experienced Japanese specialists: The first report from the Japanese CTO-PCI expert registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:2144-54. doi:10.1016/j.jcin.2017.06.024. Epub 2017 Oct 18.
6. Di Serafino L, Borgia F, Maeremans J, et al. Periprocedural myocardial injury and long-term clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary interventions of coronary chronic total occlusion. *J Invasive Cardiol*. 2016;28:410-4.
7. El Sabbagh A, Patel VG, Jeroudi OM. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing retrograde percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 3482 patients from 26 studies. *Int J Cardiol*. 2014;174:243-8. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.004. Epub 2014 Apr 12.

Особенности течения мозгового инсульта у больных сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М

Воронина В. П.¹, Загребельный А. В.¹, Лукина Ю. В.¹, Кутишенко Н. П.¹, Дмитриева Н. А.¹, Лерман О. В.¹, Лукьянов М. М.¹, Окшина Е. Ю.¹, Благодатских С. В.¹, Иванова Л. П.², Бойцов С. А.³, Драпкина О. М.¹, Марцевич С. Ю.¹ от имени рабочей группы РЕГИОН-М[#]

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия последипломного образования” Минздрава России. Москва; ³ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить особенности течения мозгового инсульта у больных сахарным диабетом (СД) в рамках регистра острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) РЕГИОН-М (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар).

Материал и методы. В регистр РЕГИОН-М с 2012 по 2017гг включены 900 больных, последовательно поступавших в одну из клиник г. Москвы, у которых при госпитализации установлен диагноз мозгового инсульта или транзиторной ишемической атаки.

Результаты. Пациенты с СД были старше больных без СД и нарушения толерантности к глюкозе: 73,7±11,1 года vs 69,6±14,7лет ($p<0,05$), чаще имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца — 74,2% vs 52,3%, соответственно ($p<0,05$), перенесенный инфаркт миокарда — 29,6% и 16,6%, соответственно ($p<0,05$). Артериальная гипертензия встречалась у большинства больных с ОНМК, однако у больных СД была достоверно чаще — 98,1% и 94,2%, соответственно ($p<0,05$). Ожирение, анемия, заболевания почек и хронические заболевания легких достоверно чаще встречались у пациентов с СД, чем без него. Наличие СД в 2,1 раза увеличивало риск смерти (отношение шансов =2,1, 95% доверительный интервал, 1,5-3,0 ($p<0,05$). При введении поправок на другие факторы, оказывавшие отрицательное влияние на больничную летальность (пожилой возраст, наличие ишемической болезни сердца, фибрилляция предсердий и наличие тромбозов в анамнезе), СД сохранял отрицательное прогностическое влияние.

Заключение. Наличие СД существенно утяжеляет течение ОНМК и является независимым предиктором госпитальной летальности.

Ключевые слова: мозговой инсульт, сахарный диабет, регистр, факторы риска, госпитальная летальность.

Конфликт интересов: не заявлен.

***Рабочая группа регистра РЕГИОН-М:** Акимов А. В., Арутюнов Г. П., Белова Е. Н., Благодатских С. В., Бойцов С. А., Вернохаева А. Н., Висков Р. В., Воронина В. П., Гладилкина М. П., Деев А. Д., Дмитриева Н. А., Драпкина О. М., Загребельный А. В., Квитивадзе Г. К., Кляшторный В. Г., Кокарева И. В., Кудряшов Е. В., Кутишенко Н. П., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Матвеева А. Д., Мацкевич Л. А., Митичкин А. Е., Никитина Г. И., Никошнова Е. С., Овсепян М. А., Окшина Е. Ю., Паламарчук В. Н., Парсаян Н. Э., Порезанова М. В., Семенов Д. П., Стаховская Л. В., Степина Е. В., Столбоушкина Е. А., Хапаева М. А., Чернышова М. И., Шамалов Н. А.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):60–65
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-60-65>

Поступила 27/08-2019

Рецензия получена 28/08-2019

Принята к публикации 30/08-2019



Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register

Voronina V. P.¹, Zagrebelskiy A. V.¹, Lukina Yu. V.¹, Kutishenko N. P.¹, Dmitrieva N. A.¹, Lerman O. V.¹, Lukyanov M. M.¹, Okshina E. Yu.¹, Blagodatskikh S. V.¹, Ivanova L. P.², Boytsov S. A.³, Drapkina O. M.¹, Martsevich S. Yu.¹ on behalf of the working group REGION-M[#]

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow; ²Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Moscow; ³National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To assess the features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus (DM) within the framework of the register of acute cerebrovascular event (ACVE) REGION-M.

Material and methods. From 2012 to 2017, the REGION-M register includes 900 patients who were admitted to one of the clinics in Moscow and had a stroke or transient ischemic attack.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vica-doctor2017@yandex.ru; VVoronina@gnicpm.ru

Тел.: +7 (916) 594-21-72, +7 (499) 553-66-39

[Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Окшина Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7891-3721, Благодатских С. В. — к.б.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8445-0153, Иванова Л. П. — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0001-8420-4462, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362].

Results. Patients with diabetes were older than patients without diabetes and impaired glucose tolerance ($73,7 \pm 11,1$ years vs $69,6 \pm 14,7$ years ($p < 0,05$)), more often had a history of coronary artery disease ($74,2\%$ vs $52,3\%$, respectively ($p < 0,05$)) myocardial infarction ($29,6\%$ and $16,6\%$, respectively ($p < 0,05$)). Arterial hypertension was found in most patients with stroke, but in patients with diabetes it was significantly more frequent ($98,1\%$ and $94,2\%$, respectively ($p < 0,05$)). Obesity, anemia, kidney disease and chronic lung diseases were significantly more common in patients with diabetes than without it. The presence of diabetes was a factor that increased the risk of death by 2,1 times (odds ratio = 2,1, 95% confidence interval, 1,5-3,0 ($p < 0,05$)). When adjusting for other factors that had a negative effect on the hospital mortality (elderly age, coronary artery disease, atrial fibrillation and history of thrombosis), diabetes retained a negative prognostic effect.

Conclusion. The presence of diabetes significantly complicates the course of stroke and is an independent predictor of hospital mortality.

Key words: cerebral stroke, diabetes mellitus, register, risk factors, hospital mortality.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

***Region-M register working group:** Akimova A. V., Arutyunov G. P., Belova E. N., Blagodatskikh S. V., Boytsov S. A., Vernokhaeva A. N., Viskov R. V., Voronina V. P., Gladilkina M. P., Deev A. D., Dmitrieva N. A.,

Drapkina O. M., Zagrebelnyi A. V., Kvitvadze G. K., Klyashtorny V. G., Kokareva I. V., Kudryashov E. V., Kutishenko N. P., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Matveeva A. D., Matkevich L. A., Mitichkin A. E., Nikitina G. I., Nikoshnova E. S., Ovsepyan M. A., Okshina E. Yu., Palamarchuk V. N., Parsadanyan N. E., Porezanova M. V., Sementsov D. P., Stakhovskaya L. V., Stepina E. V., Stolboushkina E. A., Hapaeva M. A., Chernyshova M. I., Shamalov N. A.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):60–65
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-60-65>

Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Zagrebelnyi A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Blagodatskikh S. V. ORCID: 0000-0001-8445-0153, Ivanova L. P. ORCID: 0000-0001-8420-4462, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362.

Received: 27/08-2019 **Revision Received:** 28/08-2019 **Accepted:** 30/08-2019

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХЗЛ — хронические заболевания легких, РЕГИОН-М — РЕГИСтр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар.

Введение

Высокий уровень цереброваскулярной патологии является актуальной медико-социальной проблемой в силу значительного уровня смертности и ранней инвалидизации [1]. Артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП), дислипидемия, являются общепринятыми факторами риска (ФР) острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Сахарный диабет (СД) может серьезно осложнить течение и повлиять на возможности реабилитации пациентов, перенесших мозговой инсульт (МИ) [2, 3]. Во Фрамингемском исследовании, на основе 10-летнего наблюдения, показано повышение риска возникновения первого МИ в 4 раза при наличии у больных 55-84 лет СД [4, 5].

Однако исследования по изучению особенностей течения ОНМК у больных СД немногочисленны [6], крупные российские работы, посвященные изучению этой проблемы, практически отсутствуют.

Целью настоящего исследования было изучение особенностей течения МИ у больных СД. Это исследование было выполнено в рамках регистра ОНМК “РЕГИОН-М” (РЕГИСтр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар).

Материал и методы

Подробно протокол всего госпитально-поликлинического ретроспективно-проспективного регистра РЕГИОН и отдельных его частей был опубликован ранее [7, 8]. В представленной статье описана часть исследования, проводившаяся в г. Москва (регистр РЕГИОН-М). В регистр РЕГИОН-М включены пациенты, проходившие стационарное лечение в ГБУЗ г. Москвы “Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ” в 2012-2017гг с подтвержденным диагнозом “Острое нарушение мозгового кровообращения” (ишемический и/или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака), прикрепленные к ГБУЗ г. Москвы “Городская поликлиника № 64 ДЗМ” по адресу регистрации, указанному пациентом или его родственниками при поступлении в стационар.

На основании электронной базы данных больницы был сформирован список пациентов в который вошли 900 человек, госпитализированных за период с 01 января 2014г по 30 апреля 2017г в ГБУЗ г. Москвы “Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ” с подтвержденным диагнозом “Острое нарушение мозгового кровообращения” (ишемический и/или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) в отделении анестезиологии-реанимации.

В представленную часть исследования включали больных СД, и сравнивали их анамнестические данные и особенности течения ОНМК у больных без СД. Первоначально в исследование включены больные ($n=181$) с диагнозом СД, установленным при поступлении больного в стационар. Однако впоследствии стало понятно, что у части больных диагноз СД не был установлен при по-



Рис. 1 Количество пациентов с диагнозом СД в анамнезе и впервые выставленным в ГКБ им. Ф. И. Иноземцева по данным регистра РЕГИОН-М.

ступлении: об этом свидетельствовали показатели анализов крови в стационаре, более детальный сбор анамнеза, выявивший факт догоспитального приема гипогликемических препаратов. У нескольких больных, получавших в стационаре гипогликемические препараты, диагноз СД отсутствовал даже при выписке. Все эти больные ($n=32$) были добавлены к группе больных с первоначальным диагнозом СД. Всего больных без СД оказалось 687 человек (рисунок 1).

Кроме того, была выделена группа пациентов с диагнозом нарушение толерантности глюкозы (НТГ) в анамнезе и впервые выставленным в стационаре. Общее число пациентов с диагнозом НТГ увеличилось до 87 человек за счет 8 пациентов, диагноз которым впервые был выставлен в стационаре.

Статистический анализ. Для статистической обработки результатов применялся пакет статистических программ SPSS Statistics version 23.0, IBM, США. В связи с нормальным распределением, количественные показатели представлены в виде M (среднее значение) $\pm \sigma$ (среднеквадратичное отклонение), номинальные и порядковые переменные представлены в виде абсолютного количества и % от общего числа. Различия между группами пациентов с и без СД определялись при помощи критерия χ^2 Пирсона, с поправкой Йетса. Для определения влияния различных факторов на показатели летальности выполнялось построение бинарной модели логистической регрессии с пошаговым включением независимых переменных в уравнение. Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены данные о поле и возрасте всех включенных в регистр РЕГИОН-М 900 больных в зависимости от наличия или отсутствия СД. Средний возраст пациентов с наличием СД был достоверно больше — $73,7 \pm 11,1$ лет для пациентов с СД и $69,6 \pm 14,7$ лет для пациентов без СД и НТГ. Доля женщин в когорте больных СД была существенно выше, чем в когорте больных без СД (с наличием СД женщин 70,9%, мужчин с СД — 29,1%; без диагноза СД и НТГ — 44,1% мужчин, 55,9% женщин).

Таблица 1

Гендерно-возрастные данные пациентов с ОНМК с наличием и отсутствием СД по данным регистра РЕГИОН-М ($n=900$)

Показатель	С наличием СД ($n=213$)	Без СД и НТГ ($n=687$)	p
Пол, n (%)			
м/	62 (29,1%)/	303 (44,1%)/	$p < 0,05$
ж	151 (70,9%)	384 (55,9%)	$p < 0,05$
Возраст, лет	$73,7 \pm 11,1$	$69,6 \pm 14,7$	$p < 0,05$

В таблице 2 представлена информация, отражающая клинично-анамнестические показатели о наличии сердечно-сосудистых заболеваний и их ФР, а также ряда сопутствующих заболеваний у включенных в регистр РЕГИОН-М. Больные СД в сравнении с больными без СД чаще имели в анамнезе ИБС (74,2% и 52,3%, соответственно), чаще имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) чем пациенты без СД — 29,6% и 16,6%, соответственно. Артериальная гипертензия (АГ) имела место у большинства больных с ОНМК, однако у больных СД достоверно чаще — 98,1% и 94,2%, соответственно.

Из таблицы 2 также следует, что ожирение (36,6%), анемия (13,1%), хронические болезни почек (ХБП) (12,2%) и хронические заболевания легких (ХЗЛ) (12,2%) достоверно чаще встречались у пациентов с СД, чем без него.

В таблице 3 представлена информация о больничной летальности в двух подгруппах (без СД и с СД). Из таблицы следует, что больные с СД умирали существенно чаще, чем пациенты без СД.

На рисунке 2 представлена больничная летальность больных СД, больных без СД, а также в подгруппе больных с установленным диагнозом НТГ. Очевидно, что выделение подгруппы больных с НТГ в анамнезе не выявило у них достоверных различий в летальности с больными без НТГ.

Таким образом, наличие СД в 2,1 раза увеличивает вероятность смерти — отношение шансов = 2,1, 95% доверительный интервал: 1,5–3,0 ($p < 0,05$). Проведенный анализ в отношении влияния других факторов на больничную летальность показал, что неблагоприятное влияние на больничную летальность, наряду с СД, оказывали пожилой возраст, наличие ИБС, фибрилляция предсердий (ФП), наличие тромбозов в анамнезе.

При последовательном включении в модель логистической регрессии факторов, которые ассоциировались с увеличением больничной летальности (см. выше), было подтверждено значимое независимое влияние СД на летальность больных с ОНМК (отношение шансов = 1,7, 95% доверительный интервал: 1,2–2,6 ($p = 0,007$)).

Таблица 2

**Сравнительная характеристика больных ОНМК
с наличием и отсутствием СД по данным регистра РЕГИОН-М**

Признак, n (%)	Пациенты без СД (n=687)	Пациенты с СД (n=213)	p
Тип ОНМК: ТИА	103 (15,0%)	15 (7,0%)	нд
Тип ОНМК: ишемический	505 (73,5%)	164 (77,0%)	нд
Тип ОНМК: геморрагический	64 (9,3%)	29 (13,6%)	нд
Тип ОНМК: ишемический + геморрагический	15 (2,2%)	5 (2,3%)	нд
ИБС (анамнез)	359 (52,3%)	158 (74,2%)	0,0001
ИМ (ранее перенесенный)	114 (16,6%)	63 (29,6%)	0,0001
ИМ (повторный)	12 (1,7%)	8 (3,8%)	нд
ХСН (анамнез)	104 (15,1%)	60 (28,2%)	0,0001
ФП	196 (28,5%)	72 (33,8%)	нд
АГ	647 (94,2%)	209 (98,1%)	0,0001
Порок сердца	19 (2,8%)	8 (3,8%)	нд
ГХС	40 (5,8%)	18 (8,5%)	нд
Ожирение	115 (16,7%)	78 (36,6%)	0,0001
ХБЛ	94 (13,7%)	26 (12,2%)	нд
Анемия	46 (6,7%)	28 (13,1%)	0,0001
Массивные кровотечения	2 (0,3%)	1 (0,5%)	нд
Онкология	72 (10,5%)	18 (8,5%)	нд
Наличие тромбозов в диагнозе	23 (3,3%)	8 (3,8%)	нд
ХБП	54 (7,9%)	26 (12,2%)	0,0001

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ГХС — гиперхолестеринемия, нд — недостаточно.

Таблица 3

**Сравнительная характеристика больничной летальности у больных с ОНМК
с наличием и отсутствием СД по данным регистра РЕГИОН-М**

Исходы, n (%)	Больные без СД	Больные СД	Всего
Выжившие	546 (79,5%)	138 (64,8%)	684 (76,0%)
Умершие	141 (20,5%)	75 (35,2%)	216 (24,0%)
Всего	687 (76,3%)	213 (23,7%)	900 (100%)

В таблице 4 представлена частота назначения лекарственных препаратов различных классов на догоспитальном этапе (перед развитием ОНМК) у больных СД и без него. Кроме гипогликемических препаратов различия выявлены только в отношении статинов: эти препараты достоверно чаще назначались больным СД, чем без СД, хотя абсолютные цифры частоты назначения этого класса препаратов были крайне низки.

Обсуждение

Прежде чем приступить к анализу основной цели этой работы — оценке особенностей течения ОНМК в зависимости от наличия СД, пришлось решить ряд методических задач. Поскольку госпитальная часть регистра РЕГИОН-М была ретроспективной, возникли определенные трудности с трактовкой информации, указанной в историях болезни. У некоторых больных, получавших гипогликемические препараты, в диагнозе при посту-

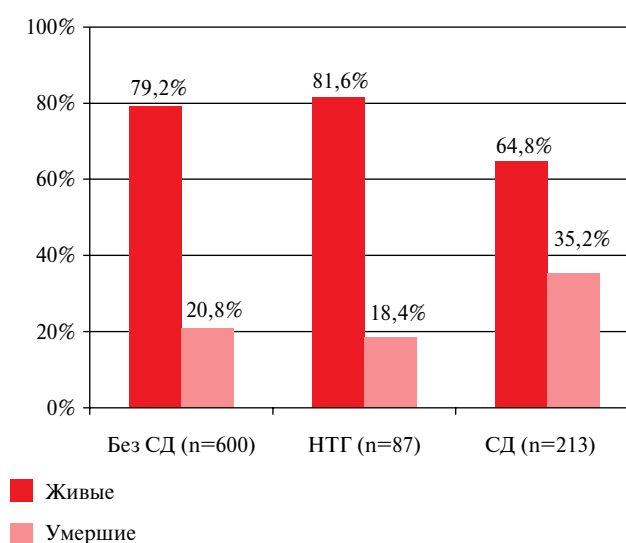


Рис. 2 Показатели смертности среди больных с диагнозом НТГ и СД в анамнезе по данным регистра РЕГИОН-М.

Таблица 4

Частота назначения лекарственных препаратов различных классов на догоспитальном этапе (перед развитием ОНМК) у больных СД и без СД

Признак, n (%)	Пациенты без СД (n=687)	Пациенты с СД (n=213)	p
Аспирин	52 (8,8%)	32 (15,2%)	нд
Клопидогрел	5 (0,8%)	15 (2,4%)	нд
Новые оральные антикоагулянты	11 (1,7%)	1 (0,5%)	нд
Варфарин	14 (2,1%)	1 (0,5%)	нд
ИАПФ	149 (22,6%)	50 (23,8%)	нд
БРАП	41 (6,2%)	14 (6,7%)	нд
Бета-адреноблокаторы	93 (14,1%)	37 (17,6%)	нд
Антагонисты кальция	46 (7,0%)	21 (10,0%)	нд
Диуретики тиазидные	45 (6,8%)	19 (9,0%)	нд
Антагонисты рецепторов альдостерона	17 (2,6%)	6 (2,9%)	нд
Статины	16 (2,4%)	11 (5,2%)	0,0001
Антиаритмические препараты	5 (0,8%)	1 (0,5%)	нд
Сердечные гликозиды	18 (2,7%)	5 (2,4%)	нд
Только один гипогликемический препарат (ГПП-1)	2 (0,3%)	46 (23,5%)	0,0001
≥2 гипогликемических препарата (ГПП-2)	0 (0,0%)	14 (8,5%)	0,0001
Препараты центрального действия	4 (0,6%)	3 (1,4%)	нд
Антиоксиданты головного мозга	6 (0,9%)	0 (0,0%)	нд
Ноотропные препараты	5 (0,8%)	0 (0,0%)	нд
Препараты, улучшающие кровообращение головного мозга	5 (0,8%)	3 (1,4%)	нд
Другие нейротропные препараты	5 (0,8%)	1 (0,5%)	нд
Антидементные препараты (мемантин, акалатинол)	2 (0,3%)	0 (0,0%)	нд

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРАП — блокаторы рецепторов ангиотензина II, нд — недостоверно.

плении, а иногда и в окончательном диагнозе СД отсутствовал. У некоторых больных признаки СД были выявлены лишь во время госпитализации, и отсутствовали в анамнезе. Возникает вопрос, имел ли место в этом случае вновь развившийся СД в остром периоде заболевания или был выявлен СД, не диагностированный ранее. Точного ответа на этот вопрос ретроспективное исследование дать не может, для его решения необходимо проведение тщательно спланированного проспективного регистра. Однако, основываясь на данных метода, следует признать маловероятным столь высокий процент новых случаев СД в остром периоде ОНМК. Согласно [9] частота развития гипергликемии в остром периоде варьировала от 6% до 31%. Однако только у одного (1%) пациента был обнаружен гемоглобин типа A1, т.е. подтвердился диагноз СД. Все это позволило объединить этих больных в одну группу с наличием СД.

Следует отметить, что частота СД при ОНМК варьирует по данным разных регистров. В регистре, проводимом в Корее, частота СД у больных с ОНМК составляет 35,6%. По данным регистра GWTG-Stroke (Get With the Guidelines-Stroke Registry) (США) частота СД у больных с ОНМК составляет 29,6%. В регистре РЕГИОН-М частота СД у боль-

ных с ОНМК составляет 23,7%, что близко к данным, полученным в регистре ЛИС-2 (Люберецкое Исследование Смертности) — 20,6%, проведенном в Люберецкой районной больнице № 2 [10].

В представленном исследовании было показано, что наличие СД существенно осложняет течение острой фазы ОНМК. Шанс умереть у этих больных был в 2 раза выше, чем у больных без СД. Поскольку отрицательным влиянием на показатель больничной летальности обладают ряд других факторов, таких как пожилой возраст, наличие ИБС, ФП, наличие тромбозов в анамнезе был выполнен пошаговый регрессионный анализ, который продемонстрировал, что СД является независимым предиктом смерти при ОНМК.

В дальнейшем, в проспективной части регистра РЕГИОН-М будет оценен отдаленный прогноз больных, перенесших ОНМК, и определена роль СД, как возможного отрицательного прогностического фактора.

Имеющиеся в настоящее время немногочисленные зарубежные данные (GWTG, Korean multicenter St) свидетельствуют о том, что наличие СД существенно повышает риск смерти у таких больных.

В представленной работе была также оценена, так называемая, догоспитальная терапия, т.е. тера-

пия, которую получали больные перед развитием у них ОНМК. Эти данные являются частью специального исследования, и подробно не обсуждаются в настоящей работе. Отметим только, что наличие СД практически не повлияло на качество первичной и вторичной профилактики МИ, в первую очередь на качество антигипертензивной и гипогликемической терапии. Следует отметить, что гипогликемическую терапию, согласно имеющимся данным, получали не более трети больных СД. Это может свидетельствовать либо о слабой догоспитальной диагностике СД, либо, что более вероятно, о низком качестве лечения этого заболевания. В пользу последнего свидетельствует тот факт, что у большинства больных, поступивших в стационар

с ОНМК, диагноз СД фигурировал уже при поступлении в стационар.

Заключение

Таким образом, СД по данным регистра РЕГИОН-М, проводившегося в одном из сосудистых центров г. Москвы, регистрируется у ~24% больных с ОНМК. В ряде случаев СД при поступлении в стационар не диагностируется. Наличие СД существенно утяжеляет течение ОНМК, и является независимым предиктором госпитальной летальности.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
2. Balabolkin MI. Treatment of diabetes mellitus and its complications (a guide for doctors): a training manual. M. I. Balabolkin, E. M. Klebanova, V. M. Kreminskaya. M. JSC Publishing House "Medicine", 2005. 512 p. (In Russ.) Балаболкин М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей): учебное пособие. М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. М. ОАО Изд-во "Медицина", 2005. 512 с. ISBN 5-225-04247-3.
3. Galstyan GR. National expert council on diabetes: unresolved problems and new possibilities for the treatment of diabetes. *Diabetes mellitus*. 2014;3:129-33. (In Russ.) Галстян Г. Р. Национальный экспертный совет по сахарному диабету: нерешенные проблемы и новые возможности терапии сахарного диабета. Сахарный диабет. 2014;3:129-33.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*. 1979;241:2035-8.
5. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Current national patterns of comorbid diabetes among acute ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33:411-8.
6. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, Matsouaka RA, et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from GetWith The Guidelines-Stroke. *Eur Heart J*. 2018;0:1-11 Clinical Research. doi:10.1093/eurheartj/ehy036.
7. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. The study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):645-53. (In Russ.) Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Исследование "Регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)". Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):645-53. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-645-653.
8. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. The study Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):32-8. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукьянов М. М. и др. Исследование Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):32-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
9. Diabetes and the Brain. Contemporary Diabetes. Edited by Geert Jan Biessels, Jos A Luchsing. Springer Science & Business Media. New York, NY: Humana Press. 2009. 474 p. ISBN 1603278508, 9781603278508.
10. Marcevic SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYU, et al. The study of anamnestic factors and their role in estimation of short-term (in-hospital) prognosis in patients underwent brain stroke or transient ischemic attack by the data from LIS-2 REGISTRY (lyubertsy study mortality in patients after stroke). *Russian Journal of Cardiology*. 2015;6(122):14-9. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Суворов А. Ю. и др. Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2 (люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). Российский кардиологический журнал. 2015;(6):14-9. doi:10.15829/1560-4071-2015-6-14-19.

Применение микрорибонуклеиновых кислот в терапии ишемического инсульта

Гареев И. Ф., Новикова Л. Б., Бейлерли О. А.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Инсульт является одной из ведущих причин смерти и инвалидности во всем мире. Последствия инсульта проявляются глубокой и стойкой клинической симптоматикой, что в значительной степени ложится бременем, как на пациента, так и на общество. Текущие методы лечения ишемического инсульта оказались недостаточными, отчасти из-за неполного понимания клеточных и молекулярных изменений, происходящих при инсульте. Микрорибонуклеиновые кислоты (микроРНК) представляют собой эндогенно экспрессируемые молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК) длиной 18-22 нуклеотида, которые подавляют экспрессию гена на посттранскрипционном уровне путем связывания с 3'-нетранслируемой областью матричных рибонуклеиновых кислот-мишеней. МикроРНК участвуют практически во всех биологических процессах, включая клеточную пролиферацию, апоптоз и дифференцировку клеток, но и так же играют ключевую роль в патофизиологических процессах, способствующих ишемическому поражению. Более того, микроРНК могут представлять собой не только как потенциальные биомаркеры, но и стать новыми терапевтическими мишенями в клинической практике, что опять же подтверждает необходимость их изучения. Терапия, основанная на микроРНК, включает агонисты или мимиксы и ингибиторы (антагомиры), что соответственно уменьшает и увеличивает экспрессию генов-мишеней. В этом обзоре суммируются современные знания на текущий момент о фундаментальных

исследованиях применения микроРНК в лечении инсульта. Обсуждаются методы лечения, временные окна и дозировки для эффективной доставки препаратов, основанных на микроРНК, в центральную нервную систему. Рассматриваются воздействия микроРНК-терапии на основные патологические механизмы инсульта, включая окислительный стресс, воспаление, апоптоз, ангиогенез, нейрогенез и сохранность гематоэнцефалического барьера.

Ключевые слова: микроРНК, инсульт, экспрессия, терапия, мимиксы, ингибиторы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа была выполнена при финансовой поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 5 февраля 2019 № УГ-28.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):66–73
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-66-73>

Поступила 27/11-2018

Рецензия получена 10/12-2018

Принята к публикации 10/01-2019



Application of microRNA in the therapy of ischemic stroke

Gareev I. F., Novikova L. B., Beylerli O. A.

Bashkir State Medical University. Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

Stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide. The consequences of a stroke are manifested by deep and persistent clinical symptoms, which largely impose a burden on both the patient and society. Current treatments for ischemic stroke have proven to be inadequate, in part because of an incomplete understanding of the cellular and molecular changes that occur during a stroke. Micro-ribonucleic acids (MicroRNAs) are endogenously expressed ribonucleic acid (RNA) of 18-22 nucleotides in length that suppress gene expression at the post-transcriptional level by binding to the 3'-untranslated region of the messenger ribonucleic acids targets. MicroRNAs are involved in virtually all biological processes, including cell proliferation, apoptosis, and cell differentiation, but also play a key role in the pathophysiological processes that contribute to ischemic damage. Moreover, miRNAs can represent not only potential biomarkers, but also become new therapeutic targets in clinical practice, which again confirms the need for their study. Therapy based on miRNA, includes agonists or facial expressions and inhibitors (antagomirs), which accordingly reduces and increases the expression of target genes. In this review, we summarize

the current knowledge of fundamental research in the use of microRNAs in the treatment of stroke. The treatment methods, time windows and dosages for the effective delivery of microRNA-based drugs to the central nervous system are discussed. The effects of microRNA therapy on the main pathological mechanisms of stroke, including oxidative stress, inflammation, apoptosis, angiogenesis, neurogenesis, and the safety of the blood-brain barrier are considered.

Key words: MicroRNA, stroke, expression, therapy, mimics, inhibitors.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. This work was financially supported by a grant from the Republic of Bashkortostan to young scientists dated February 5, 2019 № UG-28.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):66–73
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-66-73>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

Тел.: +7 (937) 495-29-27

[Гареев И. Ф.* — аспирант кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, ORCID: 0000-0002-4965-0835, Новикова Л. Б. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ИДПО, ORCID: 0000-0001-8469-1635, Бейлерли О. А. — аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО, ORCID: 0000-0002-6149-5460].

ААВ — модифицированные аденоассоциированные вирусы, в/в — внутривенное, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ИЦВ — интрацеребровентрикулярное введение, микроРНК — микроРибонуклеиновая кислота, мРНК — матричная Рибонуклеиновая кислота, МСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, ОСМА — окклюзия средней мозговой артерии, РНК — Рибонуклеиновая кислота, ЦНС — центральная нервная система, Anti-miR — антагомиров или ингибиторов целевых микроРибонуклеиновых кислот, АQP — аквапорины, H₂S — сероводород, MiR mimic — мимиков или агонистов целевых микроРибонуклеиновых кислот, PTEN — белок фосфатазы и гомолога тензина.

Введение

Ишемический инсульт является основной причиной смерти и инвалидности, в результате чего происходит >6 млн смертей в год во всем мире [1, 2]. Основной причиной ишемического инсульта является нарушение кровоснабжения головного мозга, что в свою очередь приводит к дефициту кислорода и питательных веществ, вызывая повреждение головного мозга. Патологические механизмы инсульта и нейропротекторные эффекты различных лекарств всесторонне изучались на протяжении многих лет, однако в настоящее время отсутствуют доступные лекарства с определенной эффективностью. В последние годы было обнаружено, что сотни генов ассоциируются с патогенезом инсульта, но лишь немногие из них, как оказалось, оказывают влияние на его восприимчивость к лечению. Во многих исследованиях основное внимание уделялось воздействию микроРибонуклеиновых кислот (микроРНК, miRNAs) на патогенез инсульта, поскольку предыдущие работы показали, что экспрессия микроРНК была связана с прогнозом этого заболевания [3, 4].

МикроРНК представляют собой небольшие некодирующие молекулы Рибонуклеиновой кислоты (РНК), длиной приблизительно 18-22 нуклеотида, которые функционируют в качестве посттранскрипционных регуляторов экспрессии генов в клетках млекопитающих, которые работают через парное сопряжение с комплементарными последовательностями в молекулах матричных РНК (мРНК, mRNAs), обычно приводя к подавлению активности гена через трансляционную репрессию. МикроРНК задействованы в большинстве фундаментальных биологических процессах, таких как контроль клеточного цикла, клеточный метаболизм, апоптоз и иммунный ответ.

С момента их открытия в 1990-х годах, они изучались как биомаркеры для различных заболеваний, включая онкологию, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания иммунной системы и др. [5, 6]. В свою очередь, микроРНК вызвали интерес как терапевтические мишени, поскольку они обладают рядом положительных свойств для развития их в качестве лекарств: одна микроРНК может регулировать сотни мишеней (мРНК) путем связывания с их 3'-нетранслируемыми областями; микроРНК имеют длину 18-22 нуклеотидов, что дает возможность для разработки препаратов на их основе;

микроРНК часто сохраняются между видами; такие терапевтические агенты могут быть доставлены *in vivo* через несколько систем доставки лекарственных средств, которые были одобрены для использования человеком [7, 8]. Несколько фармацевтических компаний проводили исследования по разработке микроРНК-терапии в течение последнего десятилетия, при этом несколько препаратов использовались в клинических испытаниях на людях как Миравирсен, RG-101, RG-125/AZD4076, MRX34 и TagomiRs [8, 9]. Эти исследования подтверждают возможность применения микроРНК-терапии для людей. Хотя большинство препаратов в текущих клинических испытаниях сосредоточены при онкологических заболеваниях, все большее число препаратов, основанных на микроРНК, такие как мимики (mimics) и антагомиры (antagomirs) (например, anti-miR-497, anti-Let-7f, anti-miR-181, anti-miR-15a/16-1, miR-23a mimic, miR-424 mimic, miR-124 mimic, miR-122 mimic и др.) были испытаны в экспериментальных моделях животных с ишемическим инсультом [10-17]. В этом обзоре обсуждается применение микроРНК-терапии и основополагающие механизмы повреждения центральной нервной системы (ЦНС) при ишемическом инсульте подробно в следующих разделах.

Мимики и ингибиторы микроРНК

МикроРНК-мимики (miRNA mimics) представляют собой синтетические короткие двухцепочечные олигонуклеотиды, имитирующие предшественники микроРНК. После введения в клетки эти олигонуклеотиды могут быть распознаны механизмом биогенетизации микроРНК и обработаны соответствующим образом. Поскольку интересующая цепь (называемая ведущей, guide strand) должна быть идентична естественной зрелой микроРНК, микроРНК-мимики строятся с одной “направляющей нитью” и одной полностью или частично дополняющей “пассажирской нитью” [18].

Ингибиторы микроРНК (antagomirs, anti-miRs) ингибируют взаимодействие между микроРНК и микроРНК индуцированным белковым комплексом или между ним и его мРНК-мишенями [19]. Anti-miRs первоначально были разработаны как одноцепочечные антисмысловые олигонуклеотиды, которые нацелены на специфическую мРНК для блокирования синтеза белка или его разрушения

[18, 19]. Anti-miRs теперь относятся к модифицированным одноцепочечным антисмысловым олигонуклеотидам, имеющим полную или частичную комплементарную обратную последовательность зрелой микроРНК [8].

Методы доставки лекарственных средств в ЦНС

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) ограничивает прямой доступ большинства агентов или лекарственных средств к тканям головного мозга или спинного мозга. Было разработано несколько методов доставки препаратов на основе микроРНК в ЦНС для лечения инсульта.

Интрацеребровентрикулярное введение (ИЦВ)

ИЦВ, которое обходит ГЭБ, часто используется для доставки препаратов на основе микроРНК в головной мозг на экспериментальных моделях животных. МикроРНК-мимики, поставляемые с помощью ИЦВ инъекции в исследованиях, включают такие микроРНК как: miR-23a-3p, miR-let-7c-5p, miR-99a, miR-107, miR-207, miR-335, miR-424 и miR-378 [14, 15, 20-25]. Ингибиторы микроРНК, вводимые путем ИЦВ инъекции, включают: miR-497, miR-24, miR-let-7f, miR-200c, miR-155, miR-182, miR-493, miR-93, miR-150, miR-210 и miR-30-5p [10, 11, 26-34].

Хотя эти типы исследований удобны и обеспечивают хорошими результатами, они, вероятно, не будут использоваться в клинической практике в силу риска осложнений.

Инtrateкальное введение (эндолюмбальное)

Инtrateкальное введение в субарахноидальное пространство часто используется для доставки лекарств, основанных на микроРНК, в поврежденный спинной мозг, вследствие ишемии. МикроРНК вводили инtrateкально у животных с ишемическими поражениями спинного мозга: miR-27a, miR-320a, miR-21, miR-497, miR-124 [35-38].

Внутривенные инъекции (в/в)

Были разработаны методы для облегчения переноса микроРНК через ГЭБ, включая модификации мимиков и ингибиторов, доставку через полиэтиленгликоль (ПЭГ) лизосомы и другие методы. В/в инъекции имеют много преимуществ, включая легкость в применении, введение больших объемов, возможность для доставки агентов во все поврежденные ткани, и, что наиболее важно, они клинически применимы с небольшим риском осложнений. В/в инъекция anti-miR-155 уменьшала экспрессию эндогенного miR-155, способствовал ангиогенезу в головном мозге, и в результате уменьшил объемы повреждения в зоне ишемии у мышей после инсульта [39]. В/в введение других ингибиторов, включая miR-106-5p, miR-15a/16-1, miR-337-3p и в/в введение мимиков, включая miR-124, miR-9, miR-122, miR-93 и miR-363 уменьшили объемы

повреждений и улучшили неврологическую функцию у грызунов [13, 16, 40-45].

Интраназальное введение

Интраназальное введение также является неинвазивным и потенциально клинически значимым подходом к доставке лекарств в ЦНС. Этот доступ позволяет избежать быстрого системного клиренса и потенциально снизить побочные эффекты. Пептиды, белки, антитела и даже стволовые клетки могут быть доставлены интраназально в исследованиях на животных для лечения повреждений ЦНС, включая инсульт. Например, интраназальное и ИЦВ введение ингибитора LNA-miR-210 через 4 часа после ишемии головного мозга у новорожденных крыс вызвало уменьшение объемов повреждений нервной ткани и улучшение неврологической функции в дальнейшем [33].

Вирус-опосредованная доставка

Модифицированные аденоассоциированные вирусы и лентивирусы могут доставлять малые интерферирующие РНК/малые РНК в целевые геномы. Аналогичная вирусная сверхэкспрессия miR-29b, miR-424, miR-22, miR-210 и снижение экспрессии miR-30a и miR-134 улучшали исходы инсульта [15, 46-50]. Лентивирусное ингибирование miR-320 и miR-124 несли защитную функцию спинного мозга в экспериментах на модели ишемии/реперфузии и, вследствие этого, происходило восстановление двигательной функции задней конечности [51, 52]. Хотя исследования с вирусами могут обеспечиваться проверкой концепции, вероятность их применения в клинике маловероятно, ведь для экспрессии микроРНК таким доступом требуется некоторое время, и такие препараты должны быть введены еще задолго до нарушения мозгового кровообращения и его последствий.

Экзосомальная терапия

Почти все клетки генерируют и выделяют в межклеточное пространство везикулы, и эти везикулы, называемые экзосомами, являются основными средствами межклеточной коммуникации. Экзосомы размером ~30-100 нм в диаметре несут свою функцию путем доставки белков, липидов и нуклеиновых кислот к клеткам-мишеням. Экзосомы являются ценным источником информации о патологии той или иной клетки, раскрывая стадию и прогрессирование заболевания и, тем самым, могут стать потенциальными биомаркерами при различных патофизиологических состояниях человека [53]. Однако, поскольку экзосомы являются основным средством межклеточной коммуникации, они, вероятно, также могут участвовать в лечении при различных заболеваниях. Экзосомы имеют низкую токсичность, высокую стабильность в кровообращении и высокую эффективность доставки в клетки-мишени. В недавних исследованиях указывается применение

ние экзосом в качестве персонализированных целевых транспортных средств для доставки лекарств. Экзосомы, полученные из мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (МСК), опосредуют терапевтический эффект МСК при ишемическом инсульте [54]. Экзосомы содержат различные подмножества микроРНК, в дополнение к другим одноцепочечным олигонуклеотидам, в зависимости от источника [53]. Экзосомы, полученные из МСК, могут быть обогащены конкретными микроРНК для восстановления определенных поврежденных структур ЦНС после инсульта. Системное введение экзосом приводит к уменьшению имеющихся неврологических повреждений у экспериментальных животных с инсультом, влияя на посттранскрипционном уровне на экспрессию генов и последующую экспрессию белка в их клетках-мишенях посредством передачи микроРНК. Такие экзосомы стимулируют эндогенные стволовые клетки мозга с последующим высвобождением микроРНК, в конечном счете, способствуя пластичности мозга после инсульта. Кроме того, МСК ингибируют активацию макрофагов путем распространения микроРНК-содержащих экзосом [55]. Экзосомы из МСК способствуют росту аксонов, а ингибирование белка Argonaut 2 (первичный белок биогенеза микроРНК), наоборот ингибирует аксональный рост, индуцированный этими экзосомами [56].

Взаимодействие МСК с нервной тканью регулирует рост аксонов путем переноса miR-133b в нервные клетки через экзосомы [57]. В исследованиях *in vitro* кластер miR-17-92 способствует олигодендрогенезу, нейрогенезу и аксональному росту [58]. Было показано, что сверхэкспрессия кластера miR-17-92 усиливала рост аксонов, что было связано с уменьшением белков фосфатазы и гомолога тензина (PTEN) в аксонах. Эти данные дают первое доказательство того, что изменение кластерной экспрессии miR-17-92 регулирует рост аксонов и уровни белка PTEN в растущих аксонах [59]. Экзосомы, содержащие miR-133b и miR-17-92, значительно повышали пластичность мозга и привели к регрессу неврологического дефицита после ишемического инсульта по сравнению с контрольной группой крыс, с внедренными экзосомами без этих микроРНК [58]. Данные *in vitro* также показывают, что экзосомы, содержащие в себе miR-133b и значительно увеличили рост аксонов в культивируемых первичных корковых нейронах [60].

Таким образом, данные *in vivo* и *in vitro* показывают, что модулирующее микроРНК-содержащие экзосомы могут быть эффективным терапевтическим средством для лечения инсульта и повреждений нервной ткани, а также дегенеративных заболеваний.

МикроРНК-терапия при ишемическом инсульте

Для исследования терапевтических свойств микроРНК-мимиков против ишемического инсульта было проведено множество исследований. Ряд таких микроРНК защищают от ишемических повреждений в моделях животных, включая miR-29b, miR-17-92, miR-122, miR-124, miR-210, miR-424, miR-23a-3p, miR-139-5p, miR-let-7c-5p, miR-99a, miR-107, miR-207, miR-335, miR-22, miR-9, miR-378, miR-122, miR-93 и miR-363 [14-16, 20-25, 42-48, 58, 61, 62]. Эти микроРНК-мимики обычно существенно снижают объемы ишемического поражения и отек головного мозга, тем самым, улучшая неврологический статус и сокращение времени функционального восстановления. Например, сверхэкспрессия miR-29b, достигнутая путем ИЦВ введения miR-29b mimic, в животных моделях с окклюзией средней мозговой артерии (ОСМА), уменьшала объемы инфаркта, отек, нарушения ГЭБ и улучшала восстановление функции ЦНС [46]. Получение сверхэкспрессии miR-124 путем введения модифицированных липосом и экзосом, содержащих в себе miR-124 mimic, до или после ОСМА, значительно уменьшала объемы инфаркта и неврологические нарушения у мышей, а также возросла выживаемость нейронов и нейрососудистое ремоделирование [16, 61]. Использование miR-424 mimic с лентивирусом уменьшил размеры инфаркта и отек головного мозга после ОСМА, путем ингибирования апоптоза нейронов, подавляя активацию микроглии и окислительного стресса [15].

ИЦВ инъекция let-7c-5p mimic уменьшает объемы ишемического поражения и имеющиеся неврологические повреждения, подавляя активацию микроглии и каспазы-3 [20]. Кроме того, ИЦВ инъекция miR-122 mimic не только уменьшал объем инфаркта головного мозга, но и поддерживал целостность сосудов и ослаблял синтез провоспалительных цитокинов [43]. При ИЦВ введении miR-363 mimic после ОСМА происходило уменьшение объема инфаркта, сохранение целостности сосудов переднего мозга, а также улучшение сенсомоторной функции у самок крыс в отличие от самцов [45].

С другой стороны, ряд ингибиторов микроРНК были также проверены на животных с ишемическим инсультом. Использование ингибиторов для таких микроРНК, как miR-497, miR-let-7f, miR-181a, miR-134, miR-200c, miR-155, miR-335, miR-24, miR-182, miR-493, miR-93, miR-210, miR-106b-5p, miR-15a/16-1 и miR-337-3p уменьшали объемы инфаркта, отек, воспалительный процесс и апоптоз нейронов [10-13, 24, 26-31, 33, 40, 41, 50]. ИЦВ введение anti-miR-320a сразу после ОСМА уменьшило зону ишемии и отек головного мозга у крыс с инсультом, которая взаимосвязана с понижением экспрессии их мишеней мРНК аквапоринов 1 и 4 (AQP 1,4) [63].

В одной из работ сообщается, что ИЦВ введение anti-miR-497 снижает экспрессию специфического для нервных клеток головного мозга miR-497, который непосредственно связан с антиапоптотическими белками В-клеточной лимфомы — 2, w (Bcl-2 и Bcl-w), в результате уменьшив объемы поражения и положительно повлияв на исход у мышей после ишемического инсульта [10]. Аналогичным образом anti-miR-let-7f уменьшил зону ишемии в коре и в области базальных ядер головного мозга, сохраняя сенсомоторную функцию у самок крыс, но не у самцов или у самок с овариэктомией после инсульта [11]. Ингибирование miR-181a у мышей с инсультом приводило к увеличению экспрессии глюкозрегулируемого белка 78 кДа и антиапоптотических белков, уменьшив воспалительный процесс и угнетение апоптоза [12]. Применение ингибиторов miR-155 и miR-493 приводило к улучшению мозгового кровообращения и ангиогенезу после инсульта у крыс [28, 30]. Системное введение anti-miR-106b-5p уменьшало объемы инфаркта, которое было связано с ингибированием апоптоза и окислительного стресса после инсульта. Было показано, что ИЦВ введение anti-miR-15a/16-1 уменьшает объемы инфаркта и отек головного мозга, которые коррелируют с повышением активности антиапоптотических белков и снижением провоспалительных цитокинов [13].

В дополнение к мимикам и ингибиторам микроРНК, терапевтические средства при поражениях ЦНС после инсульта, основанные на микроРНК, могут также включать фармакологические агенты, которые оказывают нейропротекцию посредством регуляции функциональных микроРНК. Активация сигнального пути Толл-подобного рецептора усугубляет ишемическое повреждение головного мозга. В одном исследовании проверена гипотеза о том, что комбинированная терапия с VELCADE (Бортезомибом) и тканевым активатором плазминогена контролирует сигнальный путь Толл-подобный рецептор через активацию miR-146a на сосудистую сеть мозга, что приводит к нейропротекции у пожилых крыс после инсульта [64].

В ряде исследований было показано терапевтическое воздействие нескольких фармакологических агентов, в т.ч. ацетилбританнилактона, никорандила, сероводорода (H₂S), во взаимодействии со специфическими микроРНК, поскольку влияние мимиков или ингибиторов на эти микроРНК могут полностью отменить положительные эффекты этих агентов на поврежденную ЦНС после инсульта [65-67]. Например, предварительная обработка H₂S уменьшала зону повреждения в спинном мозге и улучшала двигательную функцию задней конечности путем подавления экспрессии miR-30c ингибитором anti-miR-30c в модели ишемии/реперфу-

зии у крыс. А предварительная обработка miR-30c mimic отменила положительный эффект H₂S на поврежденный спинной мозг [67].

Временные окна и дозировка

В зависимости от исследовательской работы, препараты, основанные на микроРНК, вводили в различные моменты времени после ОСМА. Если препарат имеет короткий период полувыведения, могут потребоваться множественные инъекции или непрерывные инфузии. Поскольку в/в инъекции являются клинически значимым методом, в большинстве таких исследований препараты с микроРНК вводились в диапазоне с 5 мин до 4,5 ч после ОСМА, считающимся терапевтическим окном для использования тромболизиса у людей и в течение этого времени есть шанс восстановление кровотока в зоне пенумбры. Вирус-опосредованная доставка микроРНК мимиков или ингибиторов требует времени для изменения экспрессии микроРНК в исследуемом организме и, таким образом, может вводиться от 1 до 14 дней до ОСМА.

Дозировка препаратов должна оказывать значительное влияние на исследуемые гены-мишени, причем мимики обычно увеличивают экспрессию, а ингибиторы уменьшают экспрессию исследуемых целей. Период полураспада должен быть оценен, чтобы определить, необходимы ли многократные инъекции или инфузии. Фактически дозировка зависит от способов доставки и видового отличия животных моделей. Для внутрижелудочковых инъекций у мышей концентрация составляла от 3 пмоль/мл до 100 пмоль/мл, с одной ИЦВ инъекцией <10 мл с последующей непрерывной инфузией 1 мл/ч в течение 72-120 ч [68]. Для ИЦВ инъекций у крыс концентрации варьируют от 5 пмоль/мл до 25 нмоль/мл с аналогичными объемами, как и у мышей. Для в/в инъекций 50-100 мл у мышей после ОСМА концентрации варьировали от 30 пмоль/г до 10-25 мг/г [41, 69]. Для крыс были использованы аналогичные объемы препаратов с концентрациями 0,6-7 мг/кг. Дозировка вирус-опосредованной доставки препаратов, несущих мимики или ингибиторы микроРНК, определяются эмпирически [48].

Патогенетическая терапия ишемического инсульта микроРНК-терапии

Эксайтотоксичность

В настоящее время ряд экспериментальных работ доказывает, что микроРНК-терапия ослабляет эксайтотоксичность после ишемического инсульта. Например, повышенная экспрессия miR-223 в гиппокампе, связанная с модифицированными аденоассоциированными вирусами, понижала уровни глутаматного рецептора 2 и субъединиц рецептора глутамата, селективно связывающего

N-метил-D-аспартат, ингибировав индуцированный приток кальция в нейронах гиппокампа и, тем самым, защитив мозг от гибели нейронов после кратковременной глобальной ишемии [70]. Применение anti-miR-181a предотвратило снижение глутамата 1 и уменьшение астроцитарной дисфункции, что привело к увеличению выживаемости нейронов в области CA1 (первый слой гиппокампа, состоящий из плотного ряда пирамидальных клеток) гиппокампа [71].

Апоптоз

Некоторые агенты на основе микроРНК уменьшают апоптоз клеток, уменьшая экспрессию проапоптотических белков: например, ассоциированный с X белком В-клеточная лимфома-2 (Bax или BCL2-associated X protein) и/или увеличивая экспрессию антиапоптотических белков, например, антиапоптотический белок В-клеточной лимфомы-2 (Bcl-2), антиапоптотический белок В-клеточной лимфомы-w (Bcl-w), антиапоптотический белок В-клеточной лимфомы-xl (Bcl-xl). Ингибиторы miR-24, miR-15a/16-1, miR-106b-5p увеличивают уровни экспрессии белка Bcl-2/-w/-xl в нейронах головного мозга, уменьшая объемы инфаркта и улучшая исходы после инсульта на животных моделях [16, 40, 71]. Ингибитор miR-124 уменьшал объемы поражения ишемической ткани у мышей модели ОСМА путем ингибирования проапоптотических белков семейства p53 (iASPP) [72].

Окислительный стресс

Под воздействием miR-23a-3p mimic уменьшается продукция оксида азота и 3-нитротирозина и происходит повышение экспрессии марганцевой супероксиддисмутазы, что в итоге уменьшает окислительный стресс в модели ОСМА у мышей [14]. Применение anti-miR-93 приводит к снижению объема инфаркта и улучшает неврологическую функцию, которая коррелировала с повышенным уровнем экспрессии транскрипционного фактора Nrf2 и его геном-гемоксигеназой-1 [31].

Воспалительный процесс

Многие агенты на основе микроРНК являются противовоспалительными. В частности, большинство противовоспалительных механизмов включают в себя подавление активации астроцитов, микроглии, синтеза цитокинов и экстравазации лейкоцитов. Например, избыточная экспрессия miR-424 и miR-let-7c-5p уменьшает объем инфаркта и улучшает неврологическую функцию, частично путем ингибирования активации астроцитов после инсульта [20, 73]. Сверхэкспрессия miR-22 и miR-122 или сниженная экспрессия miR-15a/16-1, достигнутая путем применения антагомиров или ингибиторов целевых микроРНК (антагомиров или мимиков или агонистов целевых микроРНК) (Anti-miR) и мимиков или агонистов целевых микроРНК (MiR mimic),

уменьшает выраженность воспалительных молекул фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6, моноцитарного хемотаксического протеина-1, циклооксигиназы-2, синтазы оксида азота и сосудистой молекулы клеточной адгезии 1 в головном мозге после инсульта [13, 43].

Сохранность ГЭБ

Повреждение ГЭБ после инсульта способствует проникновению цитокинов, хемокинов, других воспалительных молекул и лейкоцитов, которые могут способствовать повреждению тканей и отеку. Весь этот каскад может быть смягчен некоторыми микроРНК. Снижение экспрессии miR-150 путем его ингибирования стабилизирует белок плотных контактов-1, и увеличивает экспрессию белка клаудин-5, который в результате улучшает функцию ГЭБ после инсульта [32]. Препараты anti-miR-320 и anti-miR-130 стабилизируют функцию аквапоринов после инсульта (AQP4), которые вовлечены в патогенез отека головного мозга [74, 75]. Применение miR-320a mimic у крыс с реперфузионным синдромом после ишемии спинного мозга уменьшает отек посредством отрицательного регулирования AQP1, тем самым положительно влияя на исход инсульта [36].

Нейрогенез

Нейрогенез, который происходит во многих областях мозга после инсульта, включая субвентрикулярную зону, субгранулярный слой, зубчатую извилину в гиппокампе, кору головного мозга и белое вещество спинного мозга, частично контролируется через микроРНК. Сверхэкспрессия кластера miR-17-92 в субвентрикулярной зоне значительно увеличивает пролиферацию нейрональных стволовых клеток, и способствует нейрогенезу после инсульта путем ингибирования его целевого гена PTEN и, следовательно, увеличение фосфорилирования протеин киназы B, являющийся мишенью рапамицина и гликогенсинтазы киназы 3b [76].

Ангиогенез

Ангиогенез, образование новых кровеносных сосудов, может способствовать восстановлению после инсульта, который так же находится под контролем микроРНК. Применение miR-107 mimic на крысах после ОСМА уменьшил объем инфаркта в головном мозге, и привел к увеличению числа капилляров в полутени путем повышения экспрессии фактора роста эндотелия сосудов 165/164 [22].

Заключение

Обнаружение большего количества микроРНК, связанных с патогенезом инсульта, может привести к разработке комбинированной терапии, включающей регуляцию экспрессии микроРНК.

Следует проявлять определенную осторожность в отношении возможных побочных эффектов от микроРНК в испытаниях на человеке, с особым

упором на безопасность, переносимость и эффективность лечения. Например, фактически, системное ингибирование miR-155 может влиять на функцию иммунной системы и отрицательно влиять на восстановление после инсульта у людей.

Оптимальная доза и время терапевтического вмешательства с конкретными ингибиторами или мимиками микроРНК должны быть тщательно определены, чтобы избежать любого деструктивного вмешательства в процесс естественной регенерации. Этот подход в такой терапии должен основываться на знаниях о специфической функции микроРНК, включая ее влияние на жизнеспособность, пролиферацию и дифференциацию клеточного компонента ЦНС.

Литература/References

- Mendis S, Davis S, Norving B. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. *Stroke*. 2015;46:e121-2. doi:10.1161/STROKEAHA.115.008097.
- Zhang R, Zhang Z, Chopp M. Function of neural stem cells in ischemic brain repair processes. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:2034-43. doi:10.1177/0271678X16674487.
- Stylli SS, Adamides AA, Koldej RM, et al. MiRNA expression profiling of cerebrospinal fluid in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2017;126(4):1131-9. doi:10.3171/2016.1.JNS.151454.
- Powers CJ, Dickerson R, Zhang SW, et al. Human cerebrospinal fluid microRNA: temporal changes following subarachnoid hemorrhage. *Physiol Genomics*. 2016;48(5):361-6. doi:10.1152/physiolgenomics.00052.2015.
- Hayes J, Peruzzi PP and Lawler S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy. *Trends Mol Med*. 2014;20:460-9. doi:10.1016/j.molmed.2014.06.005.
- Jickling GC, Ander BP, Zhan X, et al. MicroRNA expression in peripheral blood cells following acute ischemic stroke and their predicted gene targets. *PLoS One*. 2014;9:e99283. doi:10.1371/journal.pone.0099283.
- Christopher AF, Kaur RP, Kaur G, et al. MicroRNA therapeutics: discovering novel targets and developing specific therapy. *Perspect Clin Res*. 2016;7:68-74. doi:10.4103/2229-3485.179431.
- Rupaimoole R and Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16:203-22. doi:10.1038/nrd.2016.246.
- Schmidt MF. Drug target miRNAs: chances and challenges. *Trends Biotechnol*. 2014;32:578-85. doi:10.1016/j.tibtech.2014.09.002.
- Yin KJ, Deng Z, Huang H, et al. MiR-497 regulates neuronal death in mouse brain after transient focal cerebral ischemia. *Neurobiol Dis*. 2010;38:17-26. doi:10.1016/j.nbd.2009.12.021.
- Selvamani A, Sathyan P, Miranda RC, et al. An antagomir to microRNA Let7f promotes neuroprotection in an ischemic stroke model. *PLoS One*. 2012;7:e32662. doi:10.1371/journal.pone.0032662.
- Ouyang YB, Lu Y, Yue S, et al. miR-181 regulates GRP78 and influences outcome from cerebral ischemia *in vitro* and *in vivo*. *Neurobiol Dis*. 2012;45:555-63. doi:10.1016/j.nbd.2011.09.012.
- Yang X, Tang X, Sun P, et al. MicroRNA-15a/16-1 antagomir ameliorates ischemic brain injury in experimental stroke. *Stroke*. 2017;48:1941-7. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017284.
- Zhao H, Tao Z, Wang R, et al. MicroRNA-23a-3p attenuates oxidative stress injury in a mouse model of focal cerebral ischemia-reperfusion. *Brain Res*. 2014;1592:65-72. doi:10.1016/j.brainres.2014.09.055.
- Liu P, Zhao H, Wang R, et al. MicroRNA-424 protects against focal cerebral ischemia and reperfusion injury in mice by suppressing oxidative stress. *Stroke*. 2015;46:513-9. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007482.
- Sun Y, Gui H, Li Q, et al. MicroRNA-124 protects neurons against apoptosis in cerebral ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19:813-9. doi:10.1111/cns.12142.
- Liu DZ, Jickling GC, Ander BP, et al. Elevating microRNA-122 in blood improves outcomes after temporary middle cerebral artery occlusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:1374-83. doi:10.1177/0271678X15610786.
- Krützfeldt J. Strategies to use microRNAs as therapeutic targets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Oct;30(5):551-61. doi:10.1016/j.beem.2016.07.004.
- Zhang Y, Wang Z and Gemeinhart RA. Progress in microRNA delivery. *J Control Release*. 2013;172:962-74. doi:10.1016/j.jconrel.2013.09.015.
- Ni J, Wang X, Chen S, et al. MicroRNA let-7c-5p protects against cerebral ischemia injury via mechanisms involving the inhibition of microglia activation. *Brain Behav Immun*. 2015;49:75-85. doi:10.1016/j.bbi.2015.04.014.
- Tao Z, Zhao H, Wang R, et al. Neuroprotective effect of microRNA-99a against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in mice. *J Neurol Sci*. 2015;355:113-9. doi:10.1016/j.jns.2015.05.036.
- Li Y, Mao L, Gao Y, et al. MicroRNA-107 contributes to post-stroke angiogenesis by targeting Dicer-1. *Sci Rep*. 2015;5:13316. doi:10.1038/srep13316.
- Tao J, Liu W, Shang G, et al. MiR-207/352 regulate lysosomal-associated membrane proteins and enzymes following ischemic stroke. *Neuroscience*. 2015;305:1-14. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.07.064.
- Liu FJ, Kaur P, Karolina DS, et al. MiR-335 regulates hif-1alpha to reduce cell death in both mouse cell line and rat ischemic models. *PLoS One*. 2015;10:e0128432. doi:10.1371/journal.pone.0128432.
- Zhang N, Zhong J, Han S, et al. MicroRNA-378 alleviates cerebral ischemic injury by negatively regulating apoptosis executioner caspase-3. *Int J Mol Sci*. 2016;17:1427. doi:10.3390/ijms17091427.
- Liu W, Chen X, Zhang Y. Effects of microRNA-21 and microRNA-24 inhibitors on neuronal apoptosis in ischemic stroke. *Am J Transl Res*. 2016;8:3179-87.
- Stary CM, Xu L, Sun X, et al. MicroRNA-200c contributes to injury from transient focal cerebral ischemia by targeting reelin. *Stroke*. 2015;46:551-6. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007041.
- Xing G, Luo Z, Zhong C, et al. Influence of miR-155 on cell apoptosis in rats with ischemic stroke: role of the ras homolog enriched in brain (Rheb)/mTOR pathway. *Med Sci Monit*. 2016;22:5141-53. doi:10.12659/MSM.898980.
- Yi H, Huang Y, Yang F, et al. MicroRNA-182 aggravates cerebral ischemia injury by targeting inhibitory member of the ASPP family (iASPP). *Arch Biochem Biophys*. 2017;620:52-8. doi:10.1016/j.abb.2016.05.002.
- Li Q, He Q, Baral S, et al. MicroRNA-493 regulates angiogenesis in a rat model of ischemic stroke by targeting MIF. *FEBS J* 2016;283:1720-33. doi:10.1111/febs.13697.
- Wang P, Liang X, Lu Y, et al. MicroRNA-93 downregulation ameliorates cerebral ischemic injury through the Nrf2/HO-1 defense pathway. *Neurochem Res*. 2016;41:2627-35. doi:10.1007/s11064-016-1975-0.
- Fang Z, He QW, Li Q, et al. MicroRNA-150 regulates blood-brain barrier permeability via Tie-2 after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *FASEB J*. 2016;30:2097-107. doi:10.1096/fj.201500126.
- Ma Q, Dasgupta C, Li Y, et al. Inhibition of microRNA-210 provides neuroprotection in hypoxicischemic brain injury in neonatal rats. *Neurobiol Dis*. 2016;89:202-12. doi:10.1016/j.nbd.2016.02.011.
- Zhao F, Qu Y, Zhu J, et al. miR-30d-5p plays an important role in autophagy and apoptosis in developing rat brains after hypoxic-ischemic injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017;76:709-19. doi:10.1093/jnen/nlx052.
- Li XQ, Fang HW, Wang ZL, et al. MiR-27a ameliorates inflammatory damage to the blood-spinal cord barrier after spinal cord ischemia: reperfusion injury in rats by downregulating TICAM-2 of the TLR4 signaling pathway. *J Neuroinflammation*. 2015;12:25. doi:10.1186/s12974-015-0246-3.
- Li XQ, Fang B, Tan WF, et al. MiR-320a affects spinal cord edema through negatively regulating aquaporin-1 of blood-spinal cord barrier during bimodal stage after ischemia reperfusion injury in rats. *BMC Neurosci*. 2016;17:10. doi:10.1186/s12868-016-0243-1.
- He F, Ren Y, Shi E, et al. Overexpression of microRNA-21 protects spinal cords against transient ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152:1602-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.07.065.

38. Xu M, Wang HF, Zhang YY, et al. Protection of rats spinal cord ischemia-reperfusion injury by inhibition of MiR-497 on inflammation and apoptosis: possible role in pediatrics. *Biomed Pharmacother.* 2016;81:337-44. doi:10.1016/j.biopha.2016.04.028.
39. Caballero-Garrido E, Pena-Philippides JC, Lordkipanidze T, et al. In vivo inhibition of miR-155 promotes recovery after experimental mouse stroke. *J Neurosci.* 2015;35:12446-64. doi:10.1186/s12974-016-0753-x.
40. Li P, Shen M, Gao F, et al. An antagomir to microRNA-106b-5p ameliorates cerebral ischemia and reperfusion injury in rats via inhibiting apoptosis and oxidative stress. *Mol Neurobiol.* 2017;54:2901-21. doi:10.1007/s12035-016-9842-1.
41. Wang X, Suofu Y, Akpinar B, et al. Systemic anti-miR-337-3p delivery inhibits cerebral ischemia-mediated injury. *Neurobiol Dis.* 2017;105:156-63. doi:10.1016/j.nbd.2017.04.018.
42. Wei N, Xiao L, Xue R, et al. MicroRNA-9 mediates the cell apoptosis by targeting Bcl2l1 in ischemic stroke. *Mol Neurobiol.* 2016;53:6809-17. doi:10.1007/s12035-015-9605-4.
43. Liu da Z, Jickling GC, Ander BP, et al. Elevating microRNA-122 in blood improves outcomes after temporary middle cerebral artery occlusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36:1374-83. doi:10.1177/0271678X15610786.
44. Tian F, Yuan C, Hu L, et al. MicroRNA-93 inhibits inflammatory responses and cell apoptosis after cerebral ischemia reperfusion by targeting interleukin-1 receptor-associated kinase 4. *Exp Ther Med.* 2017;14:2903-10. doi:10.3892/etm.2017.4874.
45. Selvamani A, Sohrabji F. Mir363-3p improves ischemic stroke outcomes in female but not male rats. *Neurochem Int.* 2017;107:168-81. doi:10.1016/j.neuint.2016.10.008.
46. Wang Y, Huang J, Ma Y, et al. MicroRNA-29b is a therapeutic target in cerebral ischemia associated with aquaporin 4. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35:1977-84. doi:10.1038/jcbfm.2015.156.
47. Yu H, Wu M, Zhao P, et al. Neuroprotective effects of viral overexpression of microRNA-22 in rat and cell models of cerebral ischemia-reperfusion injury. *J Cell Biochem.* 2015;116:233-41. doi:10.1002/jcb.24960.
48. Zeng LL, He XS, Liu JR, et al. Lentivirus-Mediated overexpression of microRNA-210 improves long-term outcomes after focal cerebral ischemia in mice. *CNS Neurosci Ther.* 2016;22:961-9. doi:10.1111/cns.12589.
49. Wang P, Liang J, Li Y, et al. Down-regulation of miRNA-30a alleviates cerebral ischemic injury through enhancing beclin 1-mediated autophagy. *Neurochem Res.* 2014;39:1279-91. doi:10.1007/s11064-014-1310-6.
50. Chi W, Meng F, Li Y, et al. Impact of microRNA-134 on neural cell survival against ischemic injury in primary cultured neuronal cells and mouse brain with ischemic stroke by targeting HSPA12B. *Brain Res.* 2014;1592:22-33. doi:10.1016/j.brainres.2014.09.072.
51. He F, Shi E, Yan L, et al. Inhibition of micro-ribonucleic acid-320 attenuates neurologic injuries after spinal cord ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150:398-406. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.03.066.
52. Liu K, Yan L, Jiang X, et al. Acquired inhibition of microRNA-124 protects against spinal cord ischemiareperfusion injury partially through a mitophagy-dependent pathway. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154:1498-508. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.05.046.
53. Javeed N, Mukhopadhyay D. Exosomes and their role in the micro-/macro-environment: a comprehensive review. *J Biomed Res.* 2017;31:386-94. doi:10.7555/JBR.30.20150162.
54. Luarte A, Bätz LF, Wyneken U, Lafourcade C. Potential therapies by stem cell-derived exosomes in CNS diseases: focusing on the neurogenic niche. *Stem Cells Int.* 2016;2016:5736059. doi:10.1155/2016/5736059.
55. Phinney DG, Di Giuseppe M, Njah J, et al. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs. *Nat Commun.* 2015;6:8472. doi:10.1038/ncomms9472.
56. Zhang Y, Chopp M, Liu XS, et al. Exosomes derived from mesenchymal stromal cells promote axonal growth of cortical neurons. *Mol Neurobiol.* 2017;54:2659-73. doi:10.1007/s12035-016-9851-0.
57. Xin H, Li Y, Buller B, et al. Exosome-mediated transfer of miR-133b from multipotent mesenchymal stromal cells to neural cells contributes to neurite outgrowth. *Stem Cells.* 2012;30:1556-64. doi:10.1002/stem.1129.
58. Xin H, Katakowski M, Wang F, et al. MicroRNA cluster miR-17-92 cluster in exosomes enhance neuroplasticity and functional recovery after stroke in rats. *Stroke.* 2017;48:747-53. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015204.
59. Zhang Y, Ueno Y, Liu XS, et al. The microRNA-17-92 cluster enhances axonal outgrowth in embryonic cortical neurons. *J Neurosci.* 2013;33:6885-94. doi:10.1523/JNEUROSCI.5180-12.2013.
60. Xin H, Wang F, Li Y, et al. Secondary release of exosomes from astrocytes contributes to the increase in neural plasticity and improvement of functional recovery after stroke in rats treated with exosomes harvested from microRNA 133b-overexpressing multipotent mesenchymal stromal cells. *Cell Transplant.* 2017;26:243-57. doi:10.3727/096368916X693031.
61. Hamzei Taj S, Kho W, Riou A, et al. MiRNA-124 induces neuroprotection and functional improvement after focal cerebral ischemia. *Biomaterials.* 2016;91:151-65. doi:10.1016/j.biomaterials.2016.03.025.
62. Qu Y, Wu J, Chen D, et al. MiR-139-5p inhibits HGTD-P and regulates neuronal apoptosis induced by hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Neurobiol Dis.* 2014;63:184-93. doi:10.1016/j.nbd.2013.11.023.
63. Sepramaniam S, Armugam A, Lim KY, et al. MicroRNA 320a functions as a novel endogenous modulator of aquaporins 1 and 4 as well as a potential therapeutic target in cerebral ischemia. *J Biol Chem.* 2010;285:29223-30. doi:10.1074/jbc.M110.144576.
64. Zhang L, Chopp M, Liu X, et al. Combination therapy with VELCADE and tissue plasminogen activator is neuroprotective in aged rats after stroke and targets microRNA-146a and the toll-like receptor signaling pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:1856-64. doi:10.1161/ATVBAHA.112.252619/-/DC1.
65. Wen Y, Zhang X, Dong L, et al. Acetylbromacetic acid modulates microRNA-155-mediated inflammatory response in ischemic cerebral tissues. *Mol Med.* 2015;21:197-209. doi:10.2119/molmed.2014.00199.
66. Dong YF, Chen ZZ, Zhao Z, et al. Potential role of microRNA-7 in the anti-neuroinflammation effects of nicorandil in astrocytes induced by oxygen-glucose deprivation. *J Neuroinflammation.* 2016;13:60. doi:10.1186/s12974-016-0527-5.
67. Li L, Jiang HK, Li YP, et al. Hydrogen sulfide protects spinal cord and induces autophagy via miR-30c in a rat model of spinal cord ischemia-reperfusion injury. *J Biomed Sci.* 2015;22:50. doi:10.1186/s12929-015-0135-1.
68. Yao S, Tang B, Li G, et al. miR-455 inhibits neuronal cell death by targeting TRAF3 in cerebral ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:3083-92. doi:10.2147/NDT.S121183.
69. Xu LJ, Ouyang YB, Xiong X, et al. Post-stroke treatment with miR-181 antagomir reduces injury and improves long-term behavioral recovery in mice after focal cerebral ischemia. *Exp Neurol.* 2015;264:1-7. doi:10.1016/j.expneurol.2014.11.007.
70. Harraz MM, Eacker SM, Wang X, et al. MicroRNA-223 is neuroprotective by targeting glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109:18962-7. doi:10.1073/pnas.1121288109.
71. Moon JM, Xu L and Giffard RG. Inhibition of microRNA-181 reduces forebrain ischemia-induced neuronal loss. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33:1976-82. doi:10.1038/jcbfm.2013.157.
72. Liu X, Li F, Zhao S, et al. MicroRNA-124-mediated regulation of inhibitory member of apoptosis-stimulating protein of p53 family in experimental stroke. *Stroke.* 2013;44:1973-80. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000613.
73. Zhao H, Wang J, Gao L, et al. MiRNA-424 protects against permanent focal cerebral ischemia injury in mice involving suppressing microglia activation. *Stroke.* 2013;44:1706-13. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000504.
74. Sepramaniam S, Armugam A, Lim KY, et al. MicroRNA 320a functions as a novel endogenous modulator of aquaporins 1 and 4 as well as a potential therapeutic target in cerebral ischemia. *J Biol Chem.* 2010;285:29223-30. doi:10.1074/jbc.M110.144576.
75. Sepramaniam S, Ying LK, Armugam A, et al. MicroRNA-130a represses transcriptional activity of aquaporin 4 M1 promoter. *J Biol Chem.* 2012;287:12006-15. doi:10.1074/jbc.M111.280701.
76. Xin H, Katakowski M, Wang F, et al. MicroRNA cluster miR-17-92 cluster in exosomes enhance neuroplasticity and functional recovery after stroke in rats. *Stroke.* 2017;48:747-53. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015204.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных неалкогольной жировой болезнью печени при полиморбидности

Севостьянова Е. В.¹, Николаев Ю. А.^{1,2}, Митрофанов И. М.^{1,2}, Поляков В. Я.¹

¹ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины.

Новосибирск; ²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Новосибирск, Россия

Цель. Изучить ассоциации частоты и величин показателей основных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) от степени транснозологической полиморбидности (ПМ) у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материал и методы. Проведен анализ 3667 историй болезней больных НАЖБП (мужчин, женщин), проходивших обследование и лечение в клинике ФГБНУ Научный центр экспериментальной и клинической медицины, г. Новосибирск. Индекс транснозологической полиморбидности оценивали по количеству нозологических форм в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра. По результатам клинко-лабораторного обследования оценивали наличие следующих ФР: артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, гипергликемии, ожирения.

Результаты. С повышением индекса ПМ выявлен рост показателей ФР: АГ (у мужчин и у женщин), ожирения (у мужчин и у женщин), индекса атерогенности (у женщин), концентрации глюкозы в сыворотке крови (у женщин). Частота АГ у лиц с высокой степенью ПМ среди мужчин была на 49%, а среди женщин на 69% выше по сравнению с лицами с низкой степенью ПМ. Среди мужчин выявлено

повышение частоты АГ на 9%, ожирения на 9% у лиц с высокой степенью ПМ по сравнению с лицами со средней степенью ПМ. Среди женщин выявлено повышение частоты АГ на 15%, ожирения на 9%, гипергликемии на 11% у лиц с высокой степенью ПМ по сравнению с лицами со средней степенью ПМ.

Заключение. Установлено повышение частоты и выраженности ФР ССЗ, преимущественно АГ с ростом степени ПМ у пациентов с НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, полиморбидность, гендерные различия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):74–79
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-74-79>

Поступила 19/11-2018

Рецензия получена 13/12-2018

Принята к публикации 28/05-2019



Risk factors for cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease with polymorbidity

Sevostyanova E. V.¹, Nikolaev Yu. A.^{1,2}, Mitrofanov I. M.^{1,2}, Polyakov V. Ya.¹

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine. Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk, Russia

Aim. To study the associations of the frequency and values of parameters of the main risk factors (RF) of cardiovascular diseases (CVD) and the degree of transnosological polymorbidity (PM) in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Material and methods. The analysis of 3667 medical records (men, women) treated in the clinic of Research Institute of Experimental and Clinical Medicine (Novosibirsk) was carried out. Index of polymorbidity was evaluated by the number of nosological forms in accordance with the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10). The following risk factors were assessed according to clinical and laboratory tests: arterial hypertension, dyslipidemia, hyperglycemia, obesity.

Results. Both among men and women with increasing index of PM there was identified growth of the parameters that determine the main RF: systolic BP, diastolic BP, obesity (both in men and women), atherogenicity index (in women), glucose concentration in the blood serum (in women). Frequency of AH occurrence in persons with a high degree of PM among men was 49%, and among women — 69% higher,

compared with persons with a low degree of PM. Among men, there was an increase in the incidence of AH (by 9%) and obesity (by 9%) in individuals with a high degree of PM, compared with individuals with an average degree of PM. Among women, there was an increase in the incidence of AH (by 15%), obesity (by 9%), hyperglycemia (by 11%) in persons with a high degree of PM, compared with individuals with an average degree of PM.

Conclusion. There was established the role of risk factors for cardiovascular diseases, arterial hypertension mainly, in the development of polymorbidity in patients with NAFLD. The findings indicate the need for personified prevention and treatment of such patients with mandatory identification and correction of modifiable CVD RF.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, risk factors, cardiovascular diseases, polymorbidity, gender differences.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: luck.nsk@rambler.ru

Тел.: +7 (913) 897-49-68

[Севостьянова Е. В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории патогенеза соматических заболеваний отдела медико-экологических исследований, ORCID: 0000-0003-1132-3801, Николаев Ю. А. — ¹д.м.н., г.н.с., и.о. заместителя директора по научной и лечебной работе, руководитель лаборатории патогенеза соматических заболеваний отдела медико-экологических исследований, ²профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ORCID: 0000-0002-1690-6080, Митрофанов И. М. — ¹д.м.н., в.н.с. лаборатории патогенеза соматических заболеваний, ²профессор кафедры педиатрии, ORCID: 0000-0003-2032-9738, Поляков В. Я. — д.м.н., в.н.с. лаборатории патогенеза соматических заболеваний отдела медико-экологических исследований, ORCID: 0000-0002-9606-2331].

Sevostyanova E. V. ORCID: 0000-0003-1132-3801, Nikolaev Yu. A. ORCID: 0000-0002-1690-6080, Mitrofanov I. M. ORCID: 0000-0003-2032-9738, Polyakov V. Ya. ORCID: 0000-0002-9606-2331.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГГ — гипергликемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХ — гиперхолестеринемия, ДАД — диастолическое АД, МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОХС — общий холестерин, ПМ — полиморбидность, САД — систолическое АД, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Введение

Серьезной медико-социальной проблемой в последние годы становятся существенный рост и распространенность сочетанной патологии, которая рассматривается в рамках понятия полиморбидности (ПМ). ПМ определяется как наличие нескольких заболеваний у одного больного в определенный период времени [1]. Полиморбидность приводит к неблагоприятным медицинским и социально-экономическим последствиям: повышению показателей госпитализации, инвалидизации и смертности, ухудшению прогноза заболеваемости, снижению функциональных возможностей и качества жизни пациентов, увеличению объема, сроков и стоимости оказания медицинской помощи [1-4].

Для разработки эффективных подходов к профилактике, лечению и реабилитации заболеваний в условиях ПМ необходимо определение общих факторов риска (ФР) и патогенетических механизмов формирования сочетанной патологии. В предыдущих исследованиях была показана связь формирования ПМ с некоторыми из основных ФР хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ): гипергликемией, дислипидемией, ожирением [5]. Известно, что эти метаболические и гемодинамические ФР ХНИЗ, которые одновременно являются и ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), тесно связаны с морфофункциональным состоянием печени, что определяет необходимость оценки возможных заболеваний печени в подобных исследованиях. Одной из наиболее распространенных патологий печени является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая поражает до одной трети населения в развитых странах [6, 7] и приводит к повышенной смертности в сравнении с общей популяцией [8]. При этом наиболее распространенной причиной смертности среди больных НАЖБП являются ССЗ [8]. Многие исследования указывают на связь НАЖБП с повышенным сердечно-сосудистым риском [9] и даже рассматривают НАЖБП как независимый ФР ССЗ [10]. НАЖБП и другие ФР ССЗ тесно связаны между собой в рамках метаболического синдрома [7]. НАЖБП рассматривается как печеночное проявление

метаболического синдрома. Наряду с изложенным, литературные данные об ассоциации ФР ССЗ при наличии НАЖБП с развитием множественной сочетанной патологии отсутствуют. Вместе с тем, знания об этих взаимосвязях могли бы послужить действенным механизмом в разработке стратегий профилактики и лечения полиморбидной патологии. Таким образом, представляется актуальным изучение возможной взаимосвязи ФР ССЗ у больных НАЖБП с ПМ.

Цель исследования — изучить ассоциации частоты и величин показателей основных ФР ССЗ со степенью транснозологической ПМ у больных НАЖБП.

Материал и методы

Проводилось ретроспективное, аналитическое, поперечное (одномоментное) исследование архивным методом. Критерии для включения в исследование: все больные, находившиеся на обследовании и лечении в клинике ФГБНУ Научный центр экспериментальной и клинической медицины (г. Новосибирск), в период 2003-2015 гг, мужчины и женщины в возрасте 19-85 лет.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБНУ Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Процедура рандомизации осуществлялась при помощи 5 разрядных таблиц случайных чисел. Из 29156 больных, находившихся на лечении в указанный период, были отобраны 3667 человек, из них 1484 мужчин (средний возраст $51,6 \pm 0,3$ года), 2183 женщин (средний возраст $57,8 \pm 0,2$ года). Учитывались все выявленные диагнозы в виде нозологических форм и классов Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Кодировка заболеваний осуществлялась в соответствии с МКБ-10. Диагностика НАЖБП (код K76.0 по МКБ 10) была проведена в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [11]. Транснозологическую ПМ оценивали по среднему количеству нозологий, соответствующих трехзначной рубрификации МКБ-10. Всех обследованных лиц разделили

Таблица 1

Показатели, определяющие ФР в группах больных с разной степенью трансназологической ПМ ($M \pm SE$)

Показатель	Пол	Низкая ст. ПМ (n=29)	Средняя ст. ПМ (n=369)	Высокая ст. ПМ (n=3269)	p Tukey test		
		1	2	3	(1-2)	(1-3)	(2-3)
САД, мм рт.ст.	Муж.	132,2 $\pm$ 6,4	137,9 $\pm$ 1,4	145,0 $\pm$ 0,7	0,6972	0,1536	0,0001
	Жен.	120,4 $\pm$ 2,3	133,8 $\pm$ 2,0	144,3 $\pm$ 0,6***	0,1165	0,0005	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	Муж.	82,2 $\pm$ 2,8	89,5 $\pm$ 0,9	92,9 $\pm$ 0,4	0,2411	0,0417	0,0055
	Жен.	77,5 $\pm$ 1,7	86,8 $\pm$ 1,3	90,9 $\pm$ 0,5**	0,2970	0,0471	0,1438
Индекс массы тела, кг/м ²	Муж.	31,08 $\pm$ 1,42	32,49 $\pm$ 0,33	36,72 $\pm$ 3,02	0,9985	0,9753	0,8135
	Жен.	31,62 $\pm$ 1,75	34,98 $\pm$ 0,57***	42,11 $\pm$ 5,31	0,9984	0,9828	0,9386
Глюкоза, ммоль/л	Муж.	5,88 $\pm$ 0,94	5,45 $\pm$ 0,13	5,71 $\pm$ 0,06	0,7177	0,9489	0,1454
	Жен.	4,80 $\pm$ 0,25	5,13 $\pm$ 0,13	5,47 $\pm$ 0,04***	0,7513	0,2888	0,0483
ТГ, ммоль/л	Муж.	2,27 $\pm$ 0,31	2,62 $\pm$ 0,14	2,64 $\pm$ 0,06***	0,8233	0,7956	0,9904
	Жен.	1,80 $\pm$ 0,31	1,94 $\pm$ 0,16**	2,03 $\pm$ 0,03	0,9110	0,7584	0,6833
ОХС, ммоль/л	Муж.	5,92 $\pm$ 0,29	6,30 $\pm$ 0,08	6,06 $\pm$ 0,04	0,5726	0,9282	0,0353
	Жен.	5,93 $\pm$ 0,31	6,03 $\pm$ 0,10	6,13 $\pm$ 0,05	0,9816	0,9212	0,8421
ХС ЛВП, ммоль/л	Муж.	1,22 $\pm$ 0,08	1,12 $\pm$ 0,03	1,19 $\pm$ 0,11	0,9951	0,9998	0,9519
	Жен.	1,39 $\pm$ 0,12	1,23 $\pm$ 0,04*	1,25 $\pm$ 0,01	0,3945	0,4605	0,8550
ХС ЛНП, ммоль/л	Муж.	3,65 $\pm$ 0,20	3,97 $\pm$ 0,09	3,63 $\pm$ 0,12	0,9570	0,9998	0,4400
	Жен.	3,41 $\pm$ 0,31	3,91 $\pm$ 0,11	3,90 $\pm$ 0,03**	0,4115	0,3944	0,9960
Индекс атерогенности	Муж.	4,14 $\pm$ 0,45	5,07 $\pm$ 0,14	4,87 $\pm$ 0,06	0,2478	0,4002	0,3713
	Жен.	3,24 $\pm$ 0,39	4,77 $\pm$ 0,54	4,10 $\pm$ 0,04***	0,0546	0,3614	0,0034

Примечания: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — значимость различий между мужчинами и женщинами, ст. — степень.

на группы в зависимости от степени ПМ: низкой степени (2 нозологии) — 29 человек (14 мужчин, 15 женщин), средней степени (3-4 нозологии) — 369 человек (233 мужчины, 136 женщины) и высокой степени (≥ 5 нозологий) — 3269 человек (1237 мужчин, 2032 женщин).

Структура трансназологической ПМ была следующей: артериальная гипертензия (АГ) и дорсопатия — 394 случая на 1 тыс. больных; цереброваскулярная болезнь в сочетании с дорсопатией — 279 случаев на 1 тыс. больных; цереброваскулярная болезнь в сочетании с АГ — 312 случаев на 1 тыс. больных; АГ в сочетании с заболеваниями желудка, пищевода и 12-перстной кишки — в 162 случаях на 1 тыс. больных.

Всем пациентам проводили стандартизированное измерение артериального давления (АД) по методу Короткова, проводили расчет индекса массы тела. В сыровотке крови определяли величины показателей концентрации глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) определяли с применением биохимического анализатора "Konelab 30i" Thermo Clinical Labsystems (Финляндия). Гипергликемией (ГГ) считали повышение концентрации в сыворотке крови глюкозы $> 5,5$ ммоль/л, гиперхолестеринемией (ГХС) — повышение концентрации ОХС в сыворотке крови > 5 ммоль/л, гиперлипидемией низкой плотности — повышение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в сыворотке крови > 3 ммоль/л, гипертриглицеридемией (ГТГ) — повышение концентрации ТГ в сыворотке крови $> 1,7$ ммоль/л. Гиполипидемией высокой плотности определяли при понижении содержания ХС ЛВП $< 1,0$ ммоль/л, гиперурикемией — при повышении концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови > 420 мкмоль/л.

Статистический анализ результатов осуществлялся с помощью пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Incorporated, США). Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm SE$) или частоты признака (n, %). Для сравнительного анализа различий между величинами показателей в группах применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) с последующим множественным сравнением критерием Тьюки (Tukey test). Для сравнительного анализа различий между частотой признаков в группах использовали z-критерий с поправкой Бонферрони. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Прежде всего необходимо отметить, что у большинства пациентов с НАЖБП (89% случаев) ($n=3269$) выявлена высокая степень ПМ. Проведена сравнительная оценка величин показателей ФР ССЗ в выделенных группах, отдельно среди мужчин и среди женщин с разной степенью ПМ. С повышением степени выраженности ПМ установлен рост показателей, характеризующих выраженность гемодинамических ФР ССЗ, как у мужчин, так и у женщин. У мужчин обнаружены статистически значимо более высокие значения диастолического АД (ДАД) на 13%, у женщин — систолического АД (САД) и ДАД на 19,8% и 17,3%, соответственно, в группе лиц с высокой степенью ПМ в сравнении с лицами с низкой степенью ПМ (таблица 1).

При сравнении групп со средней и высокой степенью ПМ среди мужчин имело место статисти-

Таблица 2

Частота ФР в группах больных с разной степенью транснозологической ПМ (абс. %)

ФР	Пол	Низкая ст. ПМ (n=29)	Средняя ст. ПМ (n=369)	Высокая ст. ПМ (n=3269)	p (z-критерий с поправкой Бонферрони)		
		1	2	3	(1-2)	(1-3)	(2-3)
АГ	М	5 (33%)	147 (63%)	915 (74%)	0,2178	0,0165	0,0084
	Ж	0 (0%)	73 (54%)	1402(69%)**	0,0012	<0,0001	0,0123
Ожирение	М	8 (57%)	156 (67%)	940 (76%)	1,0000	0,3228	0,0159
	Ж	9 (60%)	101 (74%)	1686(83%)**	0,8049	0,0606	0,0180
ГГ	М	3 (23%)	60 (26%)	408 (33%)	1,0000	1,0000	0,0720
	Ж	2 (14%)	24 (18%)	589 (29%)	1,0000	0,5766	0,0126
ГТГ	М	9 (64%)	145 (62%)	841 (68%)	1,0000	1,0000	0,2646
	Ж	5 (36%)	71 (52%)	1176(55%)**	0,7464	0,4779	1,0000
ГХС	М	11 (79%)	203 (87%)	977 (79%)	1,0000	1,0000	0,0075
	Ж	12 (80%)	106 (78%)	1626 (80%)	1,0000	1,0000	1,0000
Повышенный уровень ХС ЛНП	М	11 (80%)	189 (81%)	940 (76%)	1,0000	1,0000	1,0000
	Ж	10 (67%)	114 (84%)	1645 (81%)	0,4245	0,8946	1,0000
Пониженный уровень ХС ЛВП	М	3 (20%)	63 (27%)	321 (26%)	1,0000	1,0000	1,0000
	Ж	0 (0%)	16 (12%)*	203 (10%)**	0,7992	0,9444	1,0000
Повышенный индекс атерогенности	М	11 (80%)	219 (94%)	1150 (93%)	0,3225	0,2634	1,0000
	Ж	8 (56%)	117 (86%)	1747(86%)**	0,0681	0,0288	1,0000

Примечания: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, $p < 0,001$ — значимость различий между мужчинами и женщинами, ст. — степень.

чески значимое повышение средних значений величин САД и ДАД у лиц с высокой степенью ПМ. Среди женщин отмечалось статистически значимое повышение средних значений САД, а также концентрации в сыворотке крови глюкозы на 6,6% у лиц с высокой степенью ПМ.

Далее проведен анализ частоты ФР ССЗ в группах больных с разной степенью ПМ. Необходимо отметить, что у больных с НАЖБП даже при низкой степени ПМ была выявлена высокая частота гемодинамических и метаболических ФР ССЗ. Из них наиболее часто встречались факторы, связанные с нарушением липидного обмена, в виде повышения уровня ХС ЛНП — 80% среди мужчин, 67% среди женщин, ГХС — 79% среди мужчин, 80% среди женщин, повышения индекса атерогенности — 80% среди мужчин, 56% среди женщин.

При сравнении частоты ФР ССЗ в группах с низкой и высокой степенью ПМ как среди мужчин, так и среди женщин выявлено статистически значимое повышение частоты АГ с ростом степени ПМ: у мужчин от 33% до 74% в 2,2 раза, у женщин до 69%. У женщин, при сравнении групп с низкой и высокой степенью ПМ, отмечалось статистически значимое повышение в 1,5 раза индекса атерогенности у лиц с высокой степенью ПМ.

При сравнении мужчин со средней и высокой степенью ПМ выявлено статистически значимое повышение частоты АГ на 9%, ожирения на 9% у лиц с высокой степенью ПМ. Среди женщин с высокой степенью ПМ, в сравнении с лицами со средней степенью ПМ, выявлено статистически

значимое повышение частоты АГ на 15%, ожирения на 9%, ГГ на 11% (таблица 2).

Резюмируя полученные данные, следует сказать, что среди больных НАЖБП с повышением индекса транснозологической ПМ выявлен рост показателей, определяющих основные гемодинамические и отдельные метаболические ФР ССЗ. Среди мужчин наиболее выраженный рост с повышением индекса ПМ отмечен со стороны САД и ДАД; среди женщин — САД и ДАД, а также содержания глюкозы в сыворотке крови. Гендерные различия заключались в том, что у мужчин с ростом ПМ повышалась частота АГ и ожирения, а у женщин, кроме этого — ГГ.

Обсуждение

Проведенный анализ показал высокую частоту гемодинамических и метаболических ФР ССЗ (АГ, ГГ, дислипидемии, ожирения) и величин показателей, определяющих их выраженность, у больных НАЖБП, что согласуется с данными литературы о значимой связи данных ФР с НАЖБП [7, 9]. В совокупности рассмотренные ФР ССЗ могут рассматриваться в качестве проявлений метаболического синдрома, основные патогенетические механизмы формирования компонентов которого реализуются на уровне печени. Из литературы известно, что метаболический синдром значительно повышает риск развития множественных заболеваний, прежде всего, заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной систем, системы органов пищеварения, а также опорно-двигательного аппарата [12, 13].

В настоящем исследовании выявлено значимое повышение частоты и выраженности этих ФР ССЗ у больных НАЖБП с повышением степени ПМ. Полученные результаты перекликаются с ранее выявленными ассоциациями ФР ХНИЗ с ПМ среди госпитальных пациентов терапевтического профиля [5]. Вместе с тем, описанные выше результаты исследования пациентов с НАЖБП позволяют считать, что ФР ССЗ, тесно связанные с развитием этого заболевания, одновременно являются и факторами, которые ассоциируются с ПМ. Особенно отчетливо прослеживается связь развития ПМ при НАЖБП с АГ. Известно, что АГ сопряжена с эндотелиальной дисфункцией и прогрессированием атеросклероза [14], что приводит к многочисленным микроциркуляторным нарушениям, ишемии с повреждением функции внутренних органов, следствием чего может быть формирование множественной патологии.

В представленном исследовании выявлена также значимая связь ПМ при НАЖБП с ожирением. Связанные с наличием НАЖБП и висцеральным ожирением нарушения углеводного обмена, проявляющиеся гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью и ГГ, являются важными патогенетическими звеньями как самой НАЖБП, так и многих других, прежде всего ССЗ [7, 12]. Инсулинорезистентность/гиперинсулинемия, ГГ при НАЖБП приводят к повреждению и повышению жесткости сосудистой стенки, нарушению функции эндотелия, что, в свою очередь, способствуют прогрессированию АГ и атеросклероза [7, 12]. Из литературных источников известно, что нарушения липидного обмена при наличии НАЖБП и висцерального ожирения характеризуются формированием дислипидемии, проатерогенного липидного профиля, лежащих в основе развития атеросклероза и АГ [15]. В свою очередь, атеросклеротическое поражение сосудов приводит к множественной патологии, и способствует формированию ПМ.

Можно предполагать, что ФР: АГ, дислипидемия, ГГ при НАЖБП, проявляют себя пусковыми

моментами в изменениях сосудистой стенки, которые через повреждение эндотелия, его дисфункцию, повышение жесткости артерий, воспаление, развитие окислительного стресса приводят к формированию множественной патологии.

Таким образом, НАЖБП с полиморбидной патологией ассоциируется со сложным каскадом патофизиологических нарушений сердечно-сосудистой системы, одним из проявлений которых является АГ, которая, в свою очередь, может рассматриваться в качестве ключевого патологического процесса в формировании ПМ при НАЖБП.

С другой стороны, ПМ при наличии НАЖБП может формироваться по метаболическому пути, при этом общим патогенетическим звеном может быть висцеральное ожирение, а ключевым патологическим процессом в патогенезе ПМ — атеросклеротическое поражение и повышение жесткости сосудистого русла.

При обсуждении полученных результатов необходимо отметить, что выделенные группы различались по возрасту и, несомненно, возраст также является значимым некорректируемым ФР ССЗ и ПМ.

Заключение

НАЖБП часто ассоциирована с развитием множественной сочетанной патологии. ПМ при НАЖБП опосредуется патогенетически взаимосвязанными патологическими процессами на уровне клеточного метаболизма, сочетанное протекание которых сопровождается увеличением частоты и выраженности у больных некоторых гемодинамических и метаболических ФР ССЗ: АГ, ожирения, ГГ. Своевременное выявление НАЖБП и включение в программы стационарного и амбулаторного лечения коррекцию ФР ССЗ будет снижать вероятность формирования ПМ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Belyalov FI. Treatment of internal diseases in terms of comorbidity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. p. 544. (In Russ.). Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. с. 544. ISBN 978-5-9704-4010-0.
2. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43. doi:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
3. Fortin M, Stewart M, Poitras M-E, et al. Systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med*. 2012;10(2):142-51. doi:10.1370/afm.1337.
4. Oganov RG, Maslennikova GYa. Polymorbidity: specifics of co-development and concomitance of several diseases in one patient. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):4-9. (In Russ.) Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-4-9.
5. Sevost'yanova EV, Nikolaev YuA, Mitrofanov IM, et al. The role of risk factors for chronic non-infectious diseases in the development of transnosological polymorbid pathology in a modern therapeutic clinic. *Clinical medicine*. 2017;8:735-41. (In Russ.) Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М. и др. Роль факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в развитии транснозологической полиморбидной патологии в современной терапевтической клинике. *Клиническая медицина*. 2017;8:735-41.
6. Nadasdi A, Somogyi A, Igaz P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease — a summary and update based on the EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines of 2016. *Orv Hetil*. 2018;159(45):1815-30. doi:10.1556/650.2018.31231.
7. Sao R, Aronow WS. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis. *Arch. Med.Sci*. 2018;14(6):1233-44. doi:10.5114/aoms.2017.68821.
8. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;49:608-12. doi:10.1016/j.jhep.2008.06.018. Epub 2008 Jul 9.

9. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013;5:1544-60.
10. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*. 2012;33:1190-200. doi:10.1093/eurheartj/ehr453. Epub 2012 Mar 8.
11. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24-42. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24-42.
12. Mikheeva OM, Komissarenko IA. Metabolic syndrome as a problem of polymorbidity. Effective pharmacotherapy. *Cardiology and angiology*. 2013;3(43):12-8. (In Russ.) Михеева О.М., Комиссаренко И.А. Метаболический синдром как проблема полиморбидности. Эффективная фармакотерапия. *Кардиология и ангиология*. 2013;3(43):12-8.
13. Efremov LI, Komisarenko IA. Metabolic continuum and polymorbidity in geriatrics. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2014;106(6):4-7. (In Russ.) Ефремов Л.И., Комисаренко И.А. Метаболический континуум и полиморбидность в гериатрии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;106(6):4-7.
14. Zhang HN, Xu QQ, Thakur A, et al. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: Role of microRNAs and long non-coding RNAs. *Life Sci*. 2018;213:258-68. doi:10.1016/j.lfs.2018.10.028.
15. Makadia SS, Blaha M, Keenan T, et al. Relation of hepatic steatosis to atherogenic dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2013;12(10):1599-604. doi:10.1016/j.amjcard.2013.08.001.

Образовательный статус и характер питания взрослого населения РФ. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ

Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ[#]

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Образовательный статус оказывает влияние на характер питания. **Цель.** Изучить различия в характере питания взрослого населения РФ в зависимости от образовательного ценза.

Материал и методы. В анализ включены результаты обследования представительных выборок из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет (n=19520 человек, из них — 7329 мужчин и 12191 женщина) из 13 регионов РФ. Характер питания оценивался по частоте потребления основных групп продуктов и отдельным пищевым привычкам (досаливание, использование животных жиров в приготовлении).

Результаты. У мужчин высокого образовательного ценза выше потребление сырых овощей и фруктов — на 20%, молочных продуктов — на 14%, в т.ч. сыра — на 15%. Также отмечается более низкое потребление мясколбасных изделий — на 17%, солений — на 12% и птицы — на 11%. Реже привычка досаливания — на 18% и использование животных жиров в приготовлении пищи — на 10%, чаще потребление низкожировых и обезжиренных молочных продуктов — на 22%, а также сахара в сырьевом виде в количестве, не превышающем 5% от суточной калорийности — на 21%. В уровне потребления красного мяса, круп и макаронных изделий, бобовых, сладостей, творога, сметаны и сливок не выявлено значимых отличий с мужчинами иного статуса образования. Женщины высокого образовательного статуса чаще включают в ежедневный рацион овощи и фрукты — на 14%, молочные продукты — на 18%, в т.ч. сыр — на 15%. Реже потребляют сливочное масло — на 12%, а также продукты с высоким содержанием соли: мясколбасные изделия — на 22% и соленья, маринады — на 15%. Россиянки с образованием “выше среднего” реже досаливают пищу — на 14% и используют животные

жиры в приготовлении пищи — на 14%, чаще выбирают низкожировые и обезжиренные молочные продукты — на 21%. В уровне потребления красного мяса, круп и макаронных изделий, бобовых, сметаны и сливок не было отмечено различий.

Заключение. У лиц с высоким образовательным цензом без гендерных различий в российской популяции отмечается более про- тективный характер питания, по сравнению с лицами, имеющих низкий образовательный статус.

Ключевые слова: модель питания, характер питания, пищевые привычки, образовательный статус, образование.

Конфликт интересов: не заявлен.

[#]Участники исследования ЭССЕ-РФ и соавторы статьи: **Москва:** Жернакова Ю. В., Бойцов С. А., **Санкт-Петербург:** Ротарь О. П., **Владивосток:** Кулакова Н. В., Невзорова В. А., **Владикавказ:** Астахова З. Т., **Вологда:** Шабунцова А. А., **Волгоград:** Недогода С. В., **Воронеж:** Черных Т. М., **Иваново:** Белова О. А., **Кемерово:** Артамонова Г. В., Индукаева Е. В., **Красноярск:** Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., **Оренбург:** Либис Р. А., **Самара:** Дупляков Д. В., **Томск:** Трубачева И. А., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., **Тюмень:** Ефанов А. Ю., Медведева И. В., Шалаев С. В.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):80–89
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-80-89>

Поступила 04/07-2019

Рецензия получена 26/07-2019

Принята к публикации 23/08-2019



Educational and nutritional status of the adult population of the Russian Federation. The results of an epidemiological study ESSE-RF

Karamnova N. S., Maksimov S. A., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Muromtseva G. A., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Drapkina O. M. on behalf of the participants in the study of ESSE-RF[#]

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Educational status affects the nature of nutrition.

Aim. To study the differences in the nutrition pattern of the adult population of the Russian Federation, depending on the educational qualification.

Material and methods. The analysis includes the results of a survey of representative samples of male and female population aged 25-64 years (19,520 people, of which 7,329 men and 12,191 women) from 13 regions of the Russian Federation. The nature of the diet was evaluated by the

[#]Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (995) 997-76-50

e-mail: nkaramnova@gnicpm.ru

[Карамнова Н. С. — к. м. н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Максимов С. А. — д. м. н., в. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Шальнова С. А. — д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Баланова Ю. А. — к. м. н., в. н. с. отдела, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Имаева А. Э. — к. м. н., с. н. с. отдела, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Муромцева Г. А. — к. м. н., в. н. с. отдела, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Капустина А. В. — с. н. с. отдела, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Евстифеева С. Е. — к. м. н., с. н. с. отдела, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

frequency of consumption of the main groups of products and individual eating habits (supplementation, the use of animal fats in cooking).

Results. Men of high literacy have higher consumption of raw vegetables and fruits — by 20%, dairy products — by 14%, including cheese — by 15%. There is also a lower consumption of meat and sausage products — by 17%, pickles — by 12% and poultry — by 11%. Less commonly, there is an adding more salt habit — by 18% and the use of animal fats in cooking — by 10%, more often — the consumption of low-fat and non-fat dairy products — by 22%, as well as raw sugar in an amount not exceeding 5% of the daily calorie content — by 21%. The level of consumption of red meat, cereals and pasta, legumes, sweets, cottage cheese, sour cream and cream showed no significant differences with men of a different educational status. Women of high educational status more often include vegetables and fruits in their daily diet — by 14%, dairy products — by 18%, including cheese — by 15%. Less often they consume butter — by 12%, as well as foods with a high salt content: meat and sausage products — by 22% and pickles, marinades — by 15%. Russians with “above average” education are less likely to add more salt — by 14% and use animal fats in cooking — by 14%, more often they choose low-fat and nonfat dairy products — by 21%. In the level of consumption of red meat, cereals and pasta, legumes, sour cream and cream, there were no differences.

Conclusion. People with a high literacy in the Russian population regardless of gender differences have a more protective diet compared to people with a low educational status.

Key words: eating patterns, nutritional status, eating habits, educational status, education.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

*ESSE-RF study participants and article co-authors: **Moscow:** Zhernakova Yu. V., Boytsov S. A., **St. Petersburg:** Rotar O. P., **Vladivostok:** Kulakova N. V., Nevzorova V. A., **Vladikavkaz:** Astakhova Z. T., **Vologda:** Shabunova A. A., **Volgograd:** Nedogoda S. V., **Voronezh:** Chernykh T. M., **Ivanovo:** Belova O. A., **Kemerovo:** Artamonova G. V., Indukaeva E. V., **Krasnoyarsk:** Grinshtein Yu. I., Petrova M. M., **Orenburg:** Libis R. A., **Samara:** Duplyakov D. V., **Tomsk:** Trubacheva I. A., Kaveshnikov V. S., Serebryakova V. N., **Tyumen:** Efanov A. Yu., Medvedeva I. V., Shalaev S. V.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):80–89
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-80-89>

Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Received: 04/07-2019 **Revision Received:** 26/07-2019 **Accepted:** 23/08-2019

ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СЭС — социально-экономический статус, ЭССЕ-РФ — Российское многоцентровое эпидемиологическое исследование “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации”.

Общеизвестно, что социально-экономический статус (СЭС) влияет на пищевые привычки [1] и является устоявшейся переменной для анализа характера питания в исследованиях. Для оценки СЭС используют три характеристики, охватывающие различные аспекты социально-экономической сферы жизни: статус образования, профессию и уровень денежного дохода [2]. И хотя эти три характеристики отражают единую концепцию влияния, во внимании остается акцент, что характер профессии и уровень денежного дохода часто не только связаны с уровнем образования, но и определяются им. Поэтому в последнее время более часто исследователи изучают эти характеристики отдельно и более детально в плане их влияния на характер питания и отдельные пищевые привычки [3, 4].

Большинство исследователей отмечают, что рацион лиц высокого образовательного ценза отличается протективностью — высоким содержанием пищевых волокон при уменьшенной доли насыщенных жиров [5, 6]. Это выражается в более высоком присутствии растительных продуктов в рационе, а доля животных формируется из продуктов, обладающих наибольшей пищевой плотностью [7-13]. Лица, имеющие высокий образовательный ценз чаще, потребляют овощи и фрукты, реже энергоемкие продукты и продукты с высоким содержа-

нием соли (пикантные закуски, переработанное мясо, консервированные изделия), в рационе присутствует больше рыбы и меньше красного мяса, реже употребление алкогольных напитков и крахмалсодержащих продуктов (макаронные изделия, картофель) [7-11]. Это прослеживается даже в регионах с традиционным средиземноморским типом питания [12].

В ходе проспективных исследований было показано, что уровень образования является независимым маркером риска в российской популяции [14]. Использование дополнительных прогностических факторов, таких как индекс массы тела и образовательный ценз, специфичных для населения РФ, позволяет детализировать тактику управления риском через индивидуализацию клинических и профилактических вмешательств. Именно поэтому образовательный статус включен в российскую шкалу оценки суммарного сердечно-сосудистого риска [14].

Общеизвестно, что уровень образования связан с состоянием здоровья индивидуума, здоровья сохраняющим типом поведения, мотивацией и приверженностью лечебным, профилактическим и рекреационным мероприятиям. Лица с более высоким образовательным цензом чаще следуют здоровому образу жизни, по сравнению с лицами, имеющими более низкий уровень образования [15].

Анализ характера питания взрослого населения на современном этапе с учетом образовательного статуса представляется не только интересным, но и востребованным для совершенствования популяционных профилактических мероприятий. Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциаций образовательного статуса и характера питания взрослого населения РФ.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25–64 лет ($n=19520$ человек, из них — 7329 мужчин и 12191 женщина) из 13 регионов РФ (Воронежская, Ивановская, Волгоградская, Вологодская, Кемеровская, Тюменская области, города Самара, Оренбург, Владивосток, Томск и Санкт-Петербург, республика Северная Осетия-Алания (СОА), Красноярский край), обследованные в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации). Исследование было одобрено НЭК ФГБУ «НМИЦПМ» Минздрава России, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и центров-соисполнителей. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил ~80%.

Опрос проводили по стандартной анкете, разработанной на основе адаптированных международных методик. Вопросник, построенный по модульному типу, содержал информацию о социально-демографических характеристиках, поведенческих и пищевых привычках, анамнестических данных и т.д. Подробная информация о критериях формирования выборки этого исследования, инструментах оценки поведенческих факторов риска и клинико-инструментальных методах обследования была опубликована ранее [16]. Для оценки питания и изучения пищевых привычек использовался стандартный вопросник частоты приема основных групп пищевых продуктов с частичной количественной оценкой потребляемой пищи. Вопросник включал оценку потребления 10-ти групп пищевых продуктов: красное мясо, птица, рыба и морепродукты, колбасные изделия и мясные деликатесы, соленья и маринованные продукты, крупы и макаронные изделия, сырые овощи и фрукты, бобовые, кондитерские изделия и сладости, молочные продукты — молоко, кефир, йогурт; сметана/сливки; творог; сыр. Вопросник содержал 4 критерия оценки частоты потребления продуктов — «не употребляю/редко»; «1–2 раза в мес.»; «1–2 раза в нед.» и «ежедневно/почти ежедневно». Потребление добавленного сахара в виде сырьевого продукта (сахар-песок, сахар-рафинад) или в виде варенья (джема) в количестве 50 г (≥ 12 чайных ложек), что составляет $>10\%$ от суточной калорийности, рассматривалось как избыточное. Потребление рыбопродуктов реже «1–2 раз в нед.» оценивалось как недостаточное. Отсутствие ежедневного потребления свежих овощей и фруктов определяли как недостаточное потребление. Присутствие в рационе более двух молочных продуктов с высоким содержанием жира оценивалось как избыточное потребление молочного жира. В качестве критериев оценки адекватно-

сти уровня потребления и соответствия рациону здорового питания использовались рекомендации экспертов Всемирной организации здравоохранения [17]. К лицам с образовательным цензом «ниже среднего» были отнесены категории анкеты «начальное и ниже», «неполное и полное среднее», «профессионально-техническое (ПТУ)»; «среднее» — «полное специальное среднее (техникум)», «незаконченное высшее»; «выше среднего» — «законченное высшее образование».

При статистической обработке данных рассчитывался процент категориальных показателей. Однофакторная оценка статистической значимости различий проводилась с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для многофакторной оценки ассоциаций уровня образования с параметрами питания использовался логистический регрессионный анализ с корректировкой на возраст, семейное положение, уровень денежного дохода, тип поселения и место проживания. Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистический анализ данных выполнен в программе Statistica 10. Критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

Результаты

Характеристика обследуемого контингента по статусу образования и социально-демографическим показателям представлена в таблице 1. Самой представительной, как среди мужчин, так и среди женщин явилась группа лиц с уровнем образования «выше среднего» — 44,2% и 42,9%, соответственно. На долю лиц с образовательным цензом «ниже среднего» и «среднего» приходились практически равные доли среди женщин — 27,3% и 29,8%, среди мужчин — 30,1% и 25,7%, соответственно. Подобные ассоциации прослеживаются по всем социально-демографическим характеристикам, включая возрастные группы, семейное положение, тип поселения и уровень денежного дохода, а также в большинстве регионов — участников исследования. Исключение составляет только категория «вдовец/вдова», где большая часть представлена лицами с образованием «ниже среднего».

Среди мужчин и женщин в зависимости от образовательного статуса отмечается значимые отличия в уровне потребления сырьевых продуктов животного белка (таблица 2). Если уровень потребления красного мяса возрастает с повышением категории образования, что отмечается у обоих полов, особенно среди лиц с образованием «ниже среднего» и «выше среднего», то в потреблении рыбы и птицы отмечается отрицательная ассоциация. По мере увеличения образовательного ценза рыбо- и птицепродукты реже присутствуют в рационе россиян. Однако, в отличие от потребления сырьевых продуктов, уровень потребления переработанных продуктов на примере мяскоколбасных изделий, четко имеет снижение по мере увеличения статуса образования, как среди мужчин, так и среди женщин. В целом, уровень потребления сырьевых

Таблица 1

Характеристика обследуемого контингента (%)

	Образовательный ценз							
	Всего		Ниже среднего		Средний		Выше среднего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Мужчины	7329	100	2203	30,1	1883	25,7	3243	44,2
Женщины	12191	100	3324	27,3	3633	29,8	5234	42,9
Возрастные группы								
25-34 лет	4148	100	712	17,2	982	23,7	2454	59,1
35-44 лет	3903	100	999	25,6	1006	25,8	1898	48,6
45-54 лет	5432	100	1673	30,8	1627	29,9	2132	39,3
55-64 лет	6037	100	2143	35,5	1901	31,5	1993	33,0
Семейное положение								
Никогда не был женат/замужем	2913	100	657	22,5	700	24,0	1559	53,5
Женат/замужем/гражданский брак	12615	100	3582	28,4	3527	28,0	5506	43,6
Разведен(а)/раздельное проживание	2578	100	745	28,9	811	31,5	1022	39,6
Вдовец/вдова	1411	100	543	38,5	478	33,9	390	27,6
Место проживания								
Город	15817	100	4243	26,8	4358	27,6	7216	45,6
Село	3703	100	1284	34,7	1158	31,3	1261	34,0
Уровень денежного дохода								
Низкий	2098	100	741	35,3	699	33,3	658	31,4
Средний	15291	100	4315	28,2	4394	28,7	6582	43,1
Высокий	2131	100	471	22,1	423	19,8	1237	58,1
Регион проживания								
Красноярск	1370	100	335	24,5	402	29,3	633	46,2
Владивосток	1903	100	338	17,7	576	30,3	989	52,0
Волгоград	1176	100	412	35,0	394	33,5	370	31,5
Вологда	1516	100	664	43,8	154	10,2	698	46,0
Воронеж	1480	100	277	18,7	648	43,8	555	37,5
Иваново	1731	100	582	33,6	522	30,2	627	36,2
Кемерово	1469	100	614	41,8	279	19,0	576	39,2
Самара	1530	100	306	20,0	541	35,4	683	44,6
Санкт-Петербург	1460	100	258	17,7	348	23,8	854	58,5
Оренбург	1445	100	366	25,3	438	30,3	641	44,4
Томск	1464	100	314	21,5	488	33,3	662	45,2
Тюмень	1371	100	523	38,1	404	29,5	444	32,4
Владикавказ	1605	100	538	33,5	322	20,1	745	46,4

продуктов животного белка имеет постоянную долю в рационе питания и не меняется с образовательным цензом, как среди мужчин, так и среди женщин — изменения касаются только выбора пищевого источника (мясо, птица или рыба).

Уровень потребления круп и макаронных изделий и в мужской, и в женской популяциях не отличался среди лиц с разным статусом образования. Небольшие отличия прослеживаются при потреблении бобовых продуктов. Лица с “высоким” образовательным цензом реже включают в рацион эти продукты по сравнению с лицами более низкого статуса. Данная особенность не имеет гендерных различий. По уровню потребления свежих овощей и фруктов выявлены существенные различия. Уровень ежедневного присутствия овощей и фруктов

в рационе мужчин и женщин увеличивается со статусом образования. Однако разница прослеживается только у лиц с “высоким” образовательным цензом, среди же лиц с “низким и “средним” образованием отличий не установлено.

Выраженные различия прослеживаются в потреблении молочных продуктов, однако они носят дифференцированный характер в зависимости от вида продукции. Уровень потребления жидких форм молочной продукции (молоко, кефир, йогурт) увеличивается среди лиц с высоким образовательным цензом, что отмечается и у мужчин, и у женщин. Уровень потребления творога носит постоянный характер и не изменяется со статусом образования. Потребление же более жирных форм молочной продукции, таких как сливки и сметана, снижается,

Таблица 2

Ежедневное потребление продуктов мужчинами и женщинами с разным уровнем образования

	Образовательный статус												P
	Ниже среднего ¹			Средний ²			Выше среднего ³						
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ				
Красное мясо													
Мужчины	2203	49,8	47,7	51,9	1883	50,6	48,3	52,8	3243	53,7	51,9	55,4	P ¹⁻² =0,63; P ¹⁻³ =0,0052; P ²⁻³ =0,032
Женщины	3324	35,5	33,8	37,1	3633	37,3	35,8	38,9	5234	39,3	38,0	40,7	P ¹⁻² =0,11; P ¹⁻³ =0,00032; P ²⁻³ =0,055
Рыба, морепродукты													
Мужчины	2203	12,8	11,4	14,1	1883	9,4	8,1	10,7	3243	10,8	9,7	11,9	P ¹⁻² =0,00070; P ¹⁻³ =0,026; P ²⁻³ =0,11
Женщины	3324	11,2	10,1	12,3	3633	10,6	9,6	11,6	5234	9,1	8,3	9,8	P ¹⁻² =0,43; P ¹⁻³ =0,0011; P ²⁻³ =0,014
Птица													
мужчины	2203	28,4	26,5	30,3	1883	26,1	24,1	28,1	3243	24,0	22,5	25,5	P ¹⁻² =0,094; P ¹⁻³ =0,00025; P ²⁻³ =0,095
женщины	3324	30,0	28,4	31,6	3633	30,9	29,4	32,4	5234	26,0	24,8	27,2	P ¹⁻² =0,44; P ¹⁻³ <0,0001; P ²⁻³ <0,0001
Любой продукт животного белка (мясо, рыба, птица)													
Мужчины	2203	63,4	61,4	65,4	1883	62,5	60,3	64,7	3243	63,6	61,9	65,2	P ¹⁻² =0,57; P ¹⁻³ =0,89; P ²⁻³ =0,45
Женщины	3324	54,7	53,0	56,4	3633	56,6	55,0	58,3	5234	55,0	53,6	56,3	P ¹⁻² =0,096; P ¹⁻³ =0,77; P ²⁻³ =0,12
Мясоколбасные изделия и дСеликатесы													
Мужчины	2203	30,6	28,7	32,5	1883	28,5	26,5	30,6	3243	23,4	21,9	24,9	P ¹⁻² =0,15; P ¹⁻³ <0,0001; P ²⁻³ <0,0001
Женщины	3324	24,4	22,9	25,8	3633	20,9	19,6	22,2	5234	16,6	15,6	17,6	P ¹⁻² =0,00053; P ¹⁻³ <0,0001; P ²⁻³ <0,0001
Соления и маринады													
Мужчины	2203	13,2	11,8	14,6	1883	13,2	11,7	14,8	3243	9,6	8,5	10,6	P ¹⁻² =0,99; P ¹⁻³ <0,0001; P ²⁻³ <0,0001
Женщины	3324	11,4	10,3	12,5	3633	9,4	8,4	10,3	5234	7,9	7,2	8,6	P ¹⁻² =0,0058; P ¹⁻³ <0,0001; P ²⁻³ =0,013
Крупы, макаронные изделия													
Мужчины	2203	42,9	40,8	44,9	1883	41,7	39,5	43,9	3243	42,3	40,6	44,0	P ¹⁻² =0,45; P ¹⁻³ =0,71; P ²⁻³ =0,65
Женщины	3324	41,1	39,4	42,8	3633	39,1	37,5	40,7	5234	39,3	38,0	40,7	P ¹⁻² =0,092; P ¹⁻³ =0,011; P ²⁻³ =0,83
Свежие овощи и фрукты													
Мужчины	2203	47,3	45,2	49,4	1883	45,7	43,4	47,9	3243	54,4	52,7	56,1	P ¹⁻² =0,30; P ¹⁻³ <0,0001; P ²⁻³ <0,0001
Женщины	3324	62,9	61,3	64,6	3633	63,9	62,4	65,5	5234	68,0	66,7	69,2	P ¹⁻² =0,40; P ¹⁻³ <0,0001; P ²⁻³ <0,0001
Бобовые													
Мужчины	2203	4,7	3,8	5,6	1883	5,2	4,2	6,2	3243	3,7	3,0	4,3	P ¹⁻² =0,48; P ¹⁻³ =0,065; P ²⁻³ =0,011
Женщины	3324	5,1	4,4	5,9	3633	5,7	4,9	6,5	5234	4,5	4,0	5,1	P ¹⁻² =0,31; P ¹⁻³ =0,19; P ²⁻³ =0,013
Сладости, кондитерские изделия													
Мужчины	2203	42,8	40,7	44,8	1883	42,1	39,8	44,3	3243	44,4	42,7	46,1	P ¹⁻² =0,65; P ¹⁻³ =0,24; P ²⁻³ =0,11
Женщины	3324	48,9	47,2	50,6	3633	48,4	46,7	50,0	5234	54,0	52,6	55,3	P ¹⁻² =0,66; P ¹⁻³ <0,0001; P ²⁻³ <0,0001
Молоко, кефир, йогурт													
Мужчины	2203	43,7	41,6	45,7	1883	41,7	39,5	43,9	3243	46,3	44,5	48,0	P ¹⁻² =0,20; P ¹⁻³ =0,060; P ²⁻³ =0,0015
Женщины	3324	52,4	50,7	54,1	3633	51,9	50,3	53,5	5234	55,5	54,1	56,8	P ¹⁻² =0,66; P ¹⁻³ =0,0061; P ²⁻³ =0,00097
Сметана, сливки													
Мужчины	2203	23,3	21,6	25,1	1883	19,6	17,9	21,4	3243	19,4	18,1	20,8	P ¹⁻² =0,0044; P ¹⁻³ =0,00052; P ²⁻³ =0,85
Женщины	3324	23,0	21,5	24,4	3633	19,3	18,0	20,6	5234	19,8	18,7	20,9	P ¹⁻² =0,00016; P ¹⁻³ =0,00043; P ²⁻³ =0,55
Творог													
Мужчины	2203	15,0	13,5	16,5	1883	14,1	12,5	15,6	3243	14,4	13,2	15,6	P ¹⁻² =0,39; P ¹⁻³ =0,54; P ²⁻³ =0,72
Женщины	3324	21,4	20,0	22,8	3633	21,0	19,7	22,4	5234	21,7	20,6	22,8	P ¹⁻² =0,71; P ¹⁻³ =0,75; P ²⁻³ =0,46
Сыр													
Мужчины	2203	31,6	29,7	33,6	1883	33,2	31,1	35,4	3243	38,5	36,8	40,1	P ¹⁻² =0,27; P ¹⁻³ <0,0001; P ²⁻³ =0,00019
Женщины	3324	39,9	38,2	41,5	3633	43,0	41,4	44,6	5234	46,0	44,7	47,4	P ¹⁻² =0,0075; P ¹⁻³ <0,0001; P ²⁻³ =0,0054
Любой молочный продукт													
Мужчины	2203	60,5	58,4	62,5	1883	60,0	57,7	62,2	3243	65,3	63,7	66,9	P ¹⁻² =0,74; P ¹⁻³ =0,00027; P ²⁻³ =0,00013
Женщины	3324	68,8	67,3	70,4	3633	71,6	70,1	73,1	5234	74,4	73,2	75,6	P ¹⁻² =0,012; P ¹⁻³ <0,0001; P ²⁻³ =0,0031

Примечание: ¹ — лица с образованием ниже среднего, ² — лица со средним уровнем образования, ³ — лица с образовательным цензом выше среднего.

что четко прослеживается без гендерных различий в сравнении с лицами образования “ниже среднего”. С ростом образовательного ценза учащается присутствие сыра в ежедневном рационе россия-

нок. Среди мужчин также наблюдается возрастающая тенденция, но статистическая достоверность отмечена только для лиц с образованием “выше среднего”. С ростом образовательного статуса уве-

Таблица 3

Уровень ежедневного потребления
пищевых продуктов у мужчин
с образовательным цензом
“выше среднего” и “среднего”

Образование	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
Красное мясо				
Выше среднего	1,04	0,98-1,10	1,9956	0,16
Среднее	0,99	0,93-1,06	0,0635	0,80
Рыба, морепродукты				
Выше среднего	0,95	0,87-1,05	1,0157	0,31
Среднее	0,87	0,78-0,97	6,3006	0,012
Птица				
Выше среднего	0,89	0,84-0,95	11,1984	0,00082
Среднее	0,91	0,85-0,99	5,4906	0,019
Любой продукт животного белка (мясо, рыба, птица)				
Выше среднего	0,98	0,92-1,04	0,5456	0,46
Среднее	0,95	0,89-1,02	1,8240	0,18
Мясоколбасные изделия и деликатесы				
Выше среднего	0,83	0,78-0,89	29,7295	<0,0001
Среднее	0,94	0,88-1,01	2,4722	0,12
Соления и маринады				
Выше среднего	0,88	0,80-0,96	8,2296	0,0041
Среднее	0,99	0,90-1,09	0,0520	0,82
Крупы, макаронные изделия				
Выше среднего	1,03	0,97-1,10	1,2212	0,27
Среднее	1,01	0,94-1,08	0,0841	0,77
Свежие овощи и фрукты				
Выше среднего	1,20	1,14-1,28	37,7871	<0,0001
Среднее	1,01	0,94-1,08	0,0661	0,80
Бобовые				
Выше среднего	0,93	0,81-1,08	0,9474	0,33
Среднее	1,02	0,87-1,18	0,0409	0,84
Сладости, кондитерские изделия				
Выше среднего	1,03	0,97-1,09	0,7052	0,40
Среднее	1,01	0,95-1,08	0,1415	0,71
Молоко, кефир, йогурт				
Выше среднего	1,09	1,03-1,15	7,8212	0,0052
Среднее	1,01	0,94-1,08	0,0421	0,84
Сметана, сливки				
Выше среднего	0,94	0,88-1,02	2,3518	0,13
Среднее	1,02	0,94-1,11	0,3340	0,56
Творог				
Выше среднего	1,05	0,97-1,14	1,4222	0,23
Среднее	0,97	0,88-1,07	0,2853	0,59
Сыр				
Выше среднего	1,15	1,08-1,22	20,1203	<0,0001
Среднее	1,04	0,97-1,12	1,4770	0,22
Любой молочный продукт				
Выше среднего	1,14	1,07-1,21	18,3059	<0,0001
Среднее	1,05	0,98-1,12	6,2663	0,012

Примечание: данные представлены в виде χ^2 , ОШ, 95% ДИ, p; стандартизовано на возраст, семейное положение, уровень денежного дохода, тип поселения и регион проживания, референсная группа — лица с уровнем образования “ниже среднего”.

Таблица 4

Уровень ежедневного потребления
пищевых продуктов у женщин
с образовательным цензом
“выше среднего” и “среднего”

Образование	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
Красное мясо				
Выше среднего	1,00	0,95-1,05	0,01079	0,92
Среднее	0,99	0,94-1,04	0,2839	0,59
Рыба, морепродукты				
Выше среднего	0,91	0,84-0,99	5,3371	0,021
Среднее	0,95	0,87-1,03	1,6653	0,20
Птица				
Выше среднего	0,89	0,84-0,94	19,6370	<0,0001
Среднее	0,98	0,93-1,04	0,4851	0,49
Любой продукт животного белка (мясо, рыба, птица)				
Выше среднего	0,95	0,91-0,99	4,4149	0,036
Среднее	0,98	0,93-1,03	0,9238	0,34
Мясоколбасные изделия и деликатесы				
Выше среднего	0,78	0,73-0,82	71,1754	<0,0001
Среднее	0,89	0,84-0,95	14,0033	0,00018
Соления и маринады				
Выше среднего	0,85	0,79-0,92	15,7038	<0,0001
Среднее	0,93	0,85-1,00	3,4917	0,062
Крупы, макаронные изделия				
Выше среднего	0,99	0,94-1,04	0,2878	0,59
Среднее	0,96	0,91-1,01	2,1002	0,15
Свежие овощи и фрукты				
Выше среднего	1,14	1,08-1,20	26,201	<0,0001
Среднее	1,02	0,97-1,08	0,7605	0,38
Бобовые				
Выше среднего	0,99	0,89-1,11	0,0209	0,89
Среднее	1,07	0,96-1,02	1,6602	0,20
Сладости, кондитерские изделия				
Выше среднего	1,07	1,02-1,12	7,6472	0,0057
Среднее	1,01	0,96-1,06	0,2507	0,62
Молоко, кефир, йогурт				
Выше среднего	1,07	1,02-1,12	7,4310	0,0064
Среднее	0,99	0,94-1,04	0,3257	0,57
Сметана, сливки				
Выше среднего	0,95	0,90-1,01	3,0377	0,081
Среднее	0,96	0,90-1,02	1,5469	0,21
Творог				
Выше среднего	1,11	1,04-1,17	11,4665	0,00071
Среднее	1,02	0,96-1,09	0,4566	0,50
Сыр				
Выше среднего	1,15	1,10-1,21	32,7183	<0,0001
Среднее	1,08	1,03-1,14	9,0480	0,0026
Любой молочный продукт				
Выше среднего	1,18	1,12-1,24	36,6503	<0,0001
Среднее	1,09	1,03-1,15	8,9890	<0,0001

Примечание: данные представлены в виде χ^2 , ОШ и 95% ДИ, p; выполнена коррекция на возраст, семейное положение, уровень денежного дохода, тип поселения и регион проживания, референсная группа — лица с уровнем образования “ниже среднего”.

Таблица 5

Отдельные пищевые привычки у мужчин и женщин с разным уровнем образования

Образование	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
Мужчины				
Овощи/фрукты (рекомендуемый уровень потребления)				
Выше среднего	1,22	0,15-1,29	42,334	<0,0001
Среднее	1,01	0,94-1,08	0,031	0,86
Не досаливают приготовленные блюда				
Выше среднего	0,82	0,78-0,87	44,050	<0,0001
Среднее	0,90	0,85-0,97	9,072	0,0026
Потребление добавленного сахара (не более 5% от суточной калорийности)				
Выше среднего	1,21	1,14-1,28	39,817	<0,0001
Среднее	1,07	1,00-1,14	3,625	0,057
Недостаточное потребление рыбпродуктов				
Выше среднего	0,99	0,93-1,05	0,128	0,72
Среднее	0,99	0,92-1,06	0,161	0,69
Потребление молочных продуктов низкожировых и обезжиренных				
Выше среднего	1,22	1,15-1,29	44,762	<0,0001
Среднее	1,03	0,97-1,11	0,930	0,33
Избыточное потребление молочного жира				
Выше среднего	0,82	0,77-0,87	44,099	<0,0001
Среднее	0,92	0,86-0,99	5,470	0,019
Потребление сливочного масла в блюдах (бутерброд/каша)				
Выше среднего	0,95	0,89-1,01	2,501	0,11
Среднее	0,95	0,88-1,02	2,057	0,15
Использование животных жиров в приготовлении				
Выше среднего	0,90	0,84-0,96	9,707	0,0018
Среднее	0,92	0,85-0,99	4,299	0,038
Женщины				
Овощи/фрукты (рекомендуемый уровень потребления)				
Выше среднего	1,14	1,09-1,20	27,770	<0,0001
Среднее	1,02	0,97-1,08	0,760	0,38
Не досаливают приготовленные блюда				
Выше среднего	0,86	0,82-0,91	35,871	<0,0001
Среднее	0,95	0,90-0,99	4,670	0,031
Потребление добавленного сахара (не более 5% от суточной калорийности)				
Выше среднего	1,15	1,09-1,21	27,526	<0,0001
Среднее	1,00	0,95-1,06	0,004	0,95
Недостаточное потребление рыбпродуктов				
Выше среднего	0,94	0,89-0,98	6,882	0,0087
Среднее	0,96	0,91-1,01	2,469	0,12
Потребление молочных продуктов низкожировых и обезжиренных				
Выше среднего	1,21	1,15-1,26	56,244	<0,0001
Среднее	1,01	0,96-1,06	0,158	0,69
Избыточное потребление молочного жира				
Выше среднего	0,81	0,77-0,85	64,405	<0,0001
Среднее	0,95	0,90-0,99	4,040	0,044
Потребление сливочного масла в блюдах (бутерброд/каша)				
Выше среднего	0,88	0,84-0,93	20,915	<0,0001
Среднее	0,92	0,87-0,98	7,977	0,0047
Использование животных жиров в приготовлении				
Выше среднего	0,86	0,81-0,91	28,175	<0,0001
Среднее	0,91	0,86-0,97	8,625	0,0033

Примечание: данные представлены в виде χ^2 , ОШ и 95% ДИ, референсная группа — лица с уровнем образования “ниже среднего”, стандартизовано на возраст, семейное положение, уровень денежного дохода, тип поселения и регион проживания.

личивается и присутствие молочных продуктов в питании россиян, в большей степени это прослеживается в ежедневном рационе женщин.

Использование при анализе модели множественной логистической регрессии со стандартизацией по возрасту, семейному положению, уровню денежного дохода, типу поселения и месту проживания позволило оценить отдельно у мужчин и женщин влияние образовательного статуса не только на уровень потребления основных рационформирующих продуктов (таблицы 3 и 4), но и на отдельные пищевые привычки (таблица 5).

Среди мужчин с образованием “выше среднего” выявлено более высокое потребление сырых овощей и фруктов на 20% ($p<0,0001$), на 9% — жидких форм молочной продукции ($p=0,0052$), на 15% — сыра ($p<0,0001$). В целом, присутствие любого молочного продукта в ежедневном рационе россиянина с образовательным статусом “выше среднего” на 14% чаще, чем у мужчин образования “ниже среднего” ($p<0,0001$). При этом, наблюдается более низкое потребление мяскоколбасных изделий, включая мясные деликатесы — на 17% ($p<0,0001$), солений — на 12% ($p=0,0041$) и птицепродуктов — на 11% ($p=0,00082$). Для мужчин со “средним” образовательным цензом отмечено достоверное различие только в отношении умеренного снижения потребления рыбопродуктов на 13% ($p=0,012$), птицы на 9% ($p=0,019$) и на 5% — увеличение потребления молочных продуктов ежедневно ($p=0,012$). В уровне потребления красного мяса, круп и макаронных изделий, бобовых, сладостей, творога, сметаны и сливок не было отмечено значимых отличий с образовательным цензом, что свидетельствует об устойчивости этих пищевых привычек в рационе российских мужчин. Данные анализа свидетельствуют, что мужчины с образовательным статусом “выше среднего” чаще придерживаются протективного рациона, более соответствующего критериям здорового питания. Они на 18% реже прибегают к досаливанию ($p<0,0001$) и на 10% реже используют животные жиры в процессе приготовления ($p=0,0018$). Чаще на 22% используют обезжиренные и низкожировые виды молочной продукции ($p<0,0001$) и потребляют рекомендуемое количество свежих овощей и фруктов ($p<0,0001$) и на 21% чаще соблюдают режим ограниченного потребления сахара ($p<0,0001$).

У мужчин “среднего” образовательного ценза из здоровых привычек питания по сравнению с лицами образования “ниже среднего” отмечено лишь более редкое на 10% досаливание пищи ($p=0,0026$); на 8% реже использование животных жиров в приготовлении ($p=0,0018$) и избыточного потребления молочной продукции с высоким содержанием жиров ($p=0,019$).

Среди женщин также прослеживаются отличия в рационах между лицами с разным уровнем образования, однако, менее выраженные, чем

у мужчин. Женщины с образовательным цензом “выше среднего” чаще на 14% включают в ежедневный рацион овощи и фрукты в сыром виде ($p<0,0001$) и на 18% ($p<0,0001$) — молочные продукты, в т.ч. сыр — на 15% ($p<0,0001$), творог — на 11% ($p=0,00071$), питьевые формы молочной продукции — на 7% ($p=0,0064$). При этом в рационе у них реже присутствуют переработанные продукты и с высоким содержанием соли в составе, такие как колбасные изделия и мясные деликатесы — на 22% ($p<0,0001$), соления и маринованная продукция — на 15% ($p<0,0001$). Женщины образования “выше среднего” несколько реже потребляют продукты животного белка (на 5%), однако преимущественно за счет рыбопродуктов (на 9%) и птицы (на 11%). В целом, так же, как и среди мужчин этого образовательного статуса, женщины больше придерживаются рациона, соответствующего здоровому питанию. Среди россиянок с образованием “выше среднего” реже встречается привычка досаливания — на 14% ($p<0,0001$), реже используется сливочное масло в блюдах на 12% ($p<0,0001$) и на 21% чаще в рационе присутствуют молочные продукты с низким содержанием жира или обезжиренные, что в комплексе, снижает на 9% избыточное потребление молочного жира. Повышается число лиц ограниченно используемых добавленных сахара в рационе на 15% ($p<0,0001$). Несмотря на то, что отмечено более редкое потребление рыбопродукции, суммарно, недостаточное потребление рыбы на 6% ниже по сравнению с россиянками образования “ниже среднего”.

У женщин “среднего” образовательного статуса прослеживается менее выраженные отличия в рационе от россиянок с образованием “ниже среднего”. В характере питания у них только на 9% чаще присутствуют молочные продукты, преимущественно за счет сыра, но избыточное потребление молочного жира немного снижается — на 5% ($p=0,0044$), что позволяет судить о начале формирования протективных пищевых привычек. Также отмечено меньшее потребление колбасных изделий и мясных деликатесов на 11% ($p=0,00018$), реже встречается привычка досаливания на 5% ($p=0,031$), на 8% ($p<0,0001$) снижается потребление сливочного масла и на 9% ($p=0,0033$) — использование животных жиров в процессе приготовления пищи.

Обсуждение

Настоящее исследование продемонстрировало, что и в российской популяции лиц, имеющих образование “выше среднего” отличает более здоровый рацион питания. В рационе, как мужчин, так и женщин четко прослеживается увеличение свежих овощей и фруктов, снижение потребления соли и животных жиров, что также присутствует и в аналогичных зарубежных исследованиях [5-13].

Самые частые отличия в рационе лиц с высшим образованием, это более высокое потребление овощей и фруктов, что нашло отражение в настоящей работе. Результаты европейских исследований разнятся; так в регионах с глубокими пищевыми традициями, такими как Средиземноморье, потребление овощей не имеет связи с уровнем образованием, а в странах с более низкой доступностью овощей и привычкой их повседневного приготовления в пищу, таких как Восточная Европа и страны Балтии связь положительная [18]. Однако большинство исследований в Европе подчеркивают более высокое потребление овощей и фруктов в рационе лиц высокого образовательного статуса [7-9, 18, 19].

Увеличение в рационе лиц образования “выше среднего” потребления молочной продукции, отраженное в настоящем анализе находит место и в аналогичных исследованиях других стран [6, 20]. Особенно это касается увеличения доли сыра в рационе лиц высокого уровня образования без различий по полу, в этой части результаты настоящего исследования совпадают со схожими исследованиями в европейских популяциях [20]. Однако момент, который не удалось проследить в аналогичных исследованиях, заключается в том, что в настоящей работе более высокое потребление молочной продукции лицами высокого образовательного статуса сопровождается параллельным увеличением в рационе сладостей и кондитерских изделий, но с меньшим приростом. Это прослеживается только у женщин, при этом следует подчеркнуть, что расширяется в рационе именно доля переработанных продуктов — готовых изделий с добавленными сахарами, а не потребление сахара в сыром виде. Подобная ассоциация — альянс молочных продуктов и кондитерских изделий уже подчеркивался при выполнении факторного анализа пищевых привычек взрослого населения [21], при этом обращает внимание, что данный альянс становится фундаментально образующим такой кластер, т.е. закладывающий определенный тип питания [21], что, несомненно, требует более детального изучения. Увеличение доли молочной продукции в рационе сопровождается еще и более обдуманном выбором типа продукции — с низким содержанием жира или обезжиренной, а также снижением потребления сливочного масла, но значительно в меньшей степени, в целом эти изменения подчеркивают более здоровый характер питания лиц с высоким образовательным цензом. Подобные различия в рационе лиц с разным уровнем образования прослеживаются в исследовании ближайших стран-соседей РФ, имеющий схожий характер питания с российской популяцией. В Литве и Латвии у лиц с высоким образовательным цензом отмечается более частое потребление молочных продуктов с низким содержанием жира, но с более высоким потреблением

сливочного масла [6], тогда как в Финляндии и его ближайшего соседа — Эстонии, где популяционные программы популяризации здорового питания имеют значительный стаж, такие “перекося” с потреблением сливочного масла уже не отмечаются [6, 13].

Однако отличия, выявленные в рационе лиц более высокого статуса образования, затрагивают только потребление определенных групп продуктов. Результаты исследования демонстрируют устойчиво сформированный характер потребления красного мяса, круп и макаронных изделий, бобовых и молочных продуктов с высоким содержанием жира, но потребляемых в ограниченных количествах (сливки, сметана), который не зависит от уровня образования, как среди мужчин, так и среди женщин. По данным аналогичных исследований, в российской популяции в противовес европейским, потребление красного мяса среди лиц высокого образовательного ценза остается достаточно высоким. Подобная ситуация наблюдается и в странах Прибалтийского бассейна (Латвия, Литва, Эстония), где потребление красного мяса возрастает с уровнем образования [6]. Следует отметить, что высокий характер потребления красного мяса свойственен в целом для нашей популяции и уже описывался в результатах исследований ЭССЕ-РФ [22]. Схожая ситуация и с зернобобовыми, культура потребления которых в настоящее время плохо проявлена в российской популяции и остается крайней низкой [22].

Описанные отличия чаще встречаются в рационе лиц с образованием “выше среднего”, однако некоторые различия, но в меньшей степени, прослеживаются и в питании лиц “среднего” уровня образования. Это касается отдельных пищевых привычек протективной направленности — снижение использования животных жиров в процессе приготовления пищи, досаливания блюд и уменьшения потребления мяскоколбасных изделий, но только у женщин. В целом отличия рациона лиц среднего уровня образования от лиц с образованием “ниже среднего” немногочисленны, не имеют выраженного характера и больше похожи на формирующиеся тенденции.

Заключение

Образовательный статус, как фактор, оказывает влияние на характер питания взрослого населения российской популяции. Однако в исследовании ЭССЕ-РФ удалось его проследить лишь в отношении ограниченного числа продуктов — в уровне потребления овощей, фруктов, молочных продуктов, мяскоколбасных изделий и солений. Наиболее выраженные отличия в потреблении этих продуктов присутствуют в рационе лиц высокого образовательного статуса и характеризует его как более про-

тективный, отличающийся более низким потреблением жира и соли при более высоком присутствии пищевых волокон. Несмотря на то, что рацион лиц с высоким уровнем образования имеет более здоровый профиль, в отличие от лиц “среднего” и “ниже среднего” статусов образования, формируется он избирательно и сопровождается высоким потреблением красного мяса и низким потреблением зернобобовых, что, вероятно, связано с низкой инфор-

мированностью в этих вопросах. Несомненно, что эти моменты необходимо учитывать при разработке и реализации популяционных программ профилактики и популяризации рациона здорового питания среди населения России.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Viismas K, Stavrinou V, Panagiotakos DB. Socio-economic status, dietary habits and health-related outcomes in various parts of the world: a review. *Cent Eur J Public Health*. 2009;17(2):55-63.
2. Galobardes B, Lynch J, Smith GD. Measuring socioeconomic position in health research. *Br Med Bull*. 2007;81-82(1):21-37.
3. Galobardes B, Morabia A, Bernstein M. Diet and socioeconomic position: does the use of different indicators matter? *Int J Epidemiol*. 2001;30(2):334-40.
4. Turrell G, Hewitt B, Patterson C, et al. Measuring socio-economic position in dietary research: is choice of socio-economic indicator important? *Public Health Nutr*. 2003;6(2):191-200.
5. López-Azpiroz I, Sanchez-Villegas A, Johansson L, et al. Disparities in food habits in Europe: systematic review of educational and occupational differences in the intake of fat. *J Hum Nutr Diet*. 2003;16(5):349-64.
6. Petkeviciene J, Klumbiene J, Prättälä R, et al. Educational variations in the consumption of foods containing fat in Finland and the Baltic countries. *Public Health Nutr*. 2007 May;10(5):518-23. doi:10.1017/S1368980007246695.
7. Ball K, Crawford D, Mishra G. Socio-economic inequalities in women's fruit and vegetable intakes: a multilevel study of individual, social and environmental mediators. *Public Health Nutr*. 2006;9(5):623-30.
8. Konttinen H, Sarlio-Lähteenkorva S, Silventoinen K, et al. Socio-economic disparities in the consumption of vegetables, fruit and energy-dense foods: the role of motive priorities. *Public Health Nutr*. 2013;16(5):873-82. doi:10.1017/S1368980012003540.
9. Affret A, His M, Severi G, et al. Influence of a cancer diagnosis on changes in fruit and vegetable consumption according to cancer site, stage at diagnosis and socioeconomic factors: Results from the large E3N-EPIC study. *Int J Cancer*. 2018 May 1. doi:10.1002/ijc.31572.
10. Affret A, Severi G, Dow C, et al. Socio-economic factors associated with a healthy diet: results from the E3N study. *Public Health Nutr*. 2017;20(9):1574-83. doi:10.1017/S1368980017000222.
11. Hulshof KF, Brussaard JH, Kruizinga AG, et al. Socioeconomic status, dietary intake and 10 y trends: The Dutch National Food Consumption Survey. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(1):128-37.
12. Katsarou A, Tyrovolas S, Psaltopoulou T, et al. Socio-economic status, place of residence and dietary habits among the elderly: The Mediterranean islands study. *Public Health Nutrition*. 2010;13(10):1614-21. doi:10.1017/S1368980010000479.
13. Boylan S, Lallukka T, Lahelma E, et al. Socio-economic circumstances and food habits in Eastern, Central and Western European populations. *Public Health Nutr*. 2011;14(4):678-87. doi:10.1017/S1368980010002570.
14. Oganov RG, Shalnova SA, Kalinina AM, et al. The Novel Method of assessment of individual total cardiovascular risk for the population of Russia. *Kardiologija*. 2008;5:87-91. (In Russ.) Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. и др. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого суммарного риска для населения России. *Кардиология*. 2008;5:87-91.
15. Winkleby MA, Jatulis DE, Frank E, et al. Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. *Am J Public Health*. 1992;82(6):816-20.
16. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardio-vascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Prevent Med*. 2013;6:25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;6:25-34.
17. Healthy diet. Fact sheets. WHO, 23 October 2018 <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (по состоянию на 1.07.2019).
18. Prättälä R, Hakala S, Roskam AJ, et al. Association between educational level and vegetable use in nine European countries. *Public Health Nutr*. 2009;12(11):2174-82. doi:10.1017/S136898000900559X.
19. Irala-Estévez JD, Groth M, Johansson L, et al. A systematic review of socio-economic differences in food habits in Europe: consumption of fruit and vegetables. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(9):706-14.
20. Sanchez-Villegas A, Martínez JA, Prättälä R, et al. A systematic review of socioeconomic differences in food habits in Europe: consumption of cheese and milk. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(8):917-29.
21. Maksimov SA, Tabakaev MV, Danilchenko YV, et al. Stereotypes of eating behavior and analysis of the cardiovascular system of the population. *Hygiene and Sanitation*. 2017;(6):585-9. (In Russ.) Максимов С.А., Табакаев М.В., Данильченко Я.В. и др. Стереотипы пищевого поведения и состояние сердечно-сосудистой системы населения. *Гигиена и Санитария*. 2017;(6):585-9. doi:10.18821/0016-9900-2017-96-6-585-589.
22. Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, et al. Nutrition characteristics of adult inhabitants by ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):61-6. (In Russ.) Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Характер питания взрослого населения по результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;4:61-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66.

Предикторы кардиоваскулярных осложнений у пациентов с артериитом Такаясу: результаты ретроспективного исследования и материалов аутопсий

Бородин И. Э.^{1,2}, Попов А. А.², Шардина Л. А.², Салаватова Г. Г.¹, Спирин А. В.^{2,3}

¹ГБУЗ СО «Областная клиническая больница № 1». Екатеринбург; ²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Екатеринбург; ³МБУ «Центральная городская клиническая больница № 1 Октябрьского района». Екатеринбург, Россия

Цель. Проанализировать структуру и предикторы сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов, страдающих артериитом Такаясу (АТ).

Материал и методы. Обследованы 183 больных АТ, проходивших лечение в Свердловской клинической областной больнице № 1 в период с 01.01.1979 по 31.04.2018гг, и проанализированы результаты 22 аутопсий пациентов с АТ, умерших за этот же промежуток времени.

Результаты. По данным ретроспективного исследования 72 (39%) пациентов из 183 имели ССО. Согласно результатам, неблагоприятными предикторами ССО оказались: мужской пол ($p=0,002$), курение ($p=0,002$), оперативные вмешательства до развития события ($p=0,002$), артериальная гипертензия ($p=0,011$), симптомы коронарита ($p<0,001$), головная боль в дебюте заболевания ($p=0,028$). В структуре причин смерти преобладали сосудистые осложнения — 82% случаев. По данным материалов аутопсий у 21 (96%) пациента были обнаружены ате-

росклеротические поражения артерий в сочетании со специфическими для АТ изменениями. Тромбозы артерий и вен были выявлены у 17 (77%) пациентов.

Заключение. Пациенты с АТ имеют высокий риск развития тяжелых ССО, вплоть до летальных, и требуют особого внимания врача к мерам профилактики.

Ключевые слова: артериит Такаясу, сосудистые осложнения, тромбоз, предикторы, оценка риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):90–97
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-90-97>

Поступила 04/06-2018

Рецензия получена 16/07-2018

Принята к публикации 11/09-2019



Predictors of cardiovascular complications in patients with Takayasu's arteritis: results of a retrospective study and analysis of autopsy materials

Borodina I. E.^{1,2}, Popov A. A.², Shardina L. A.², Salavatova G. G.¹, Spirin A. V.^{2,3}

¹Regional Clinical Hospital № 1. Yekaterinburg; ²Ural State Medical University. Yekaterinburg; ³Central City Clinical Hospital № 1 of the Oktyabrsky District. Yekaterinburg, Russia

Aim. To evaluate the structure and predictors of vascular complications in Takayasu's arteritis (TA) patients.

Material and methods. Overall 183 TA patients have been treated at the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1 during the period from 1979 to 2018. Besides, the results of 22 autopsies performed at the Sverdlovsk State Laboratory of Clinical Pathology at the same period of time.

Results. Retrospective analysis revealed that 72 of 183 TA patients had vascular complications. Predictors of vascular complications were: male gender ($p=0,002$), smoking ($p=0,002$), surgical intervention before the event ($p=0,002$), arterial hypertension at the disease onset ($p=0,011$), signs of coronaritis at the disease onset ($p<0,001$), headache at the disease onset ($p=0,028$). Autopsy data revealed 17 cases (77%) of arterial and veins thrombosis. Vascular events were the main cause of death in 82% of lethal cases. According to autopsy data, 21 patients (96%) had atherosclerotic lesions of arterial wall (spots, stripes, plaques) combined with TA specific lesions.

Conclusion. TA patients are a high-risk group of severe and potentially lethal cardiovascular events and require thorough attention to prophylactic measures.

Key words: Takayasu's arteritis, vascular complications, thrombosis, predictor, risk assessment.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):90–97
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-90-97>

Borodina I.E. ORCID: 0000-0002-5636-5928, Popov A.A. ORCID: 0000-0001-6216-2468, Shardina L.A. ORCID: 0000-0003-3720-9193, Salavatova G.G. ORCID: 0000-0002-4482-7400, Spirin A.V. ORCID: 0000-0001-5623-9027.

Received: 04/06-2018 **Revision Received:** 16/07-2018 **Accepted:** 11/09-2019

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: borodysik@mail.ru

Тел.: +8 (343) 356-18-96, +7 (912) 265-72-83

[Бородин И. Э.* — врач терапевт терапевтического отделения, ²аспирант кафедры Управления сестринской деятельностью; ORCID: 0000-0002-5636-5928, Попов А. А. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-6216-2468, Шардина Л. А. — д.м.н., профессор кафедры Управления сестринской деятельностью, ORCID: 0000-0003-3720-9193, Салаватова Г. Г. — врач-ревматолог консультативно-диагностического подразделения, ORCID: 0000-0002-4482-7400, Спирин А. В. — к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, ³зав. патологоанатомическим отделением, ORCID: 0000-0001-5623-9027].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТ — Артериит Такаясу, ДИ — доверительный интервал, КВО — кардиоваскулярные осложнения, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФР — факторы риска, MACE — major adverse cardiac events, Me — медиана, ROC-кривая — receiver operating characteristic, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Введение

Артериит Такаясу (АТ) — гранулематозное воспаление аорты и ее крупных ветвей — встречается преимущественно в странах Азии и Южной Америки, но диагностируется и в других регионах планеты [1]. В РФ эпидемиологические данные о распространенности заболевания отсутствуют.

Наиболее частыми осложнениями АТ являются сердечно-сосудистые события, приводящие к стойкой утрате трудоспособности, летальным исходам и существенно снижающие качество жизни пациентов.

Цель настоящего исследования — проанализировать структуру и предикторы сосудистых осложнений у больных АТ по результатам 39-летнего ретроспективного анализа, включающего также данные аутопсий всех зарегистрированных летальных случаев.

Материал и методы

Критерием включения в исследование считали наличие АТ, верифицированного согласно критериям Американской коллегии ревматологов 1990 [2] при наличии ≥ 3 из 6 следующих симптомов: возраст в дебюте заболевания <40 лет, перемежающаяся хромота, ослабление пульса на плечевой артерии, разница цифр артериального давления (АД) на плечевых артериях >10 мм рт.ст., наличие шума под подключичными артериями или брюшной аортой, ангиографическая картина стеноза или окклюзии аорты или ее ветвей в проксимальных отделах, не связанных с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией и другими причинами. Выраженность гемодинамических нарушений оценивали по данным ультразвуковой и/или рентгеноконтрастной ангиографии. Все участники были обследованы в условиях круглосуточного стационара в отделениях кардиологии, ревматологии, сосудистой хирургии, нефрологии Свердловской областной клинической больницы (СОКБ) № 1 в период с 01.01.1979 по 31.04.2018.

Оценивали время от начала клинических проявлений до верификации диагноза АТ, и до развития основных нежелательных кардиоваскулярных событий — MACE (major adverse cardiovascular events), к которым относили: инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака — ТИА), развитие тромбоза крупных артерий и/или наступление летального исхода от кардиоваскулярных причин, а также венозные тромбозы.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Statistica 7.0 (Statsoft, USA). При сравнении категориальных значений применяли критерий χ^2 . Анализ выживаемости проводили с помощью метода Каплан-Майер. Показатели оценивали как достоверные при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки связи между исходом и предиктором использовали отношения шансов (ОШ) и доверительные интервалы (ДИ). Для по-

строения многофакторной модели был выбран метод дискриминантного анализа, для верификации построенной модели была построена ROC (receiver operating characteristic) кривая. Характеристики групп приведены в виде медиан (Me) и 25% и 75%.

Ограничения исследования: в качестве независимых факторов анализировались демографические данные, социальный статус пациентов, анамнез жизни, жалобы в дебюте заболевания. Ретроспективный дизайн исследования обусловил неодинаковые объем и уровень обследования пациентов, наблюдавшихся в разные годы. Кроме того, не было возможности во всех случаях получить полную информацию о пораженных артериях, видах поражения артерий, терапии и хирургических манипуляциях до развития MACE.

Преимущества исследования: представленная когорта является наиболее многочисленной Российской выборкой, опубликованной до настоящего времени в доступной литературе.

Этическая экспертиза работы. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФБГОУ ВО УГМУ Министерства здравоохранения России, протокол № 9 (от 23.11.2018). Письменное информированное согласие не использовалось в силу ретроспективного дизайна исследования.

Результаты

В ретроспективную когорту включены 183 пациента разного пола и возраста, страдавших АТ и госпитализированных в Свердловскую Областную Клиническую больницу № 1 в период 1979–2018 гг. Среди них было 139 женщин в возрасте на момент установления диагноза 35 (24–44) лет, и 44 мужчины в возрасте 34 (26,5–42) лет. Продолжительность наблюдения с момента верификации диагноза составила у женщин 10 (4–18) лет, у мужчин — 7 (4–14,5) лет. Срок от появления первых симптомов до момента установления диагноза составил у женщин 3 (1–7) года, у мужчин — 4 (1,5–8) года.

Всего за период наблюдения были зафиксированы 72 сердечно-сосудистых события; среди них у 27 мужчин и 45 женщин. Возраст дебюта заболевания в этой группе составил 33 (26–43) года, длительность заболевания до развития осложнения — 10 (5–20). Возраст на момент развития MACE достигал 38 (30–49,5) лет. В структуре MACE преобладали острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (ишемический инсульт/ТИА/геморрагический инсульт), а именно: ишемический инсульт у 24 (35%), ТИА у 3 (3%), геморрагический инсульт — у 4 (6%) пациентов с АТ (таблица 1).

Подавляющее большинство MACE (67 событий) развились в период от 0 до 4500 сут. (от 0 до 12 лет) от момента диагностики заболевания (рисунок 1). Ме выживаемости до наступления MACE

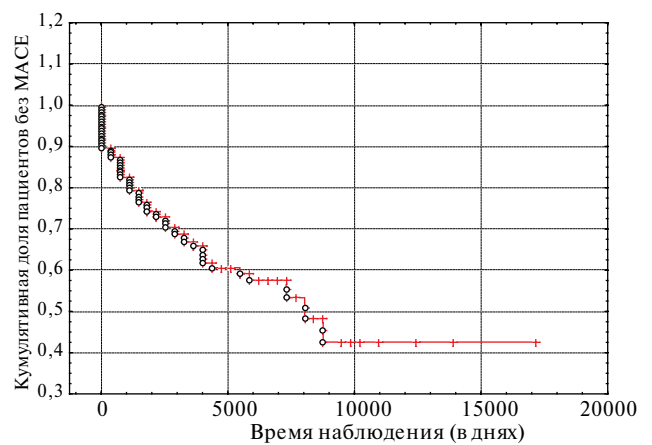
Таблица 1
Структура сердечно-сосудистых осложнений АТ

	Пациенты, перенесшие MACE (n=72)
Ишемический инсульт	24 (35%)
ТИА	3 (3%)
Геморрагический инсульт	4 (6%)
Инфаркт миокарда	14 (20%)
Тромбоз почечных артерий	5 (7%)
Тромбоз плечевой артерии	2 (3%)
Мезентериальный тромбоз	4 (6%)
Тромбоз лучевой артерии	1 (1,4%)
Тромбоз брахиоцефальных артерий ствола	1 (1,4%)
Тромбоз артерии стопы	2 (3%)
Тромбоз подмышечной артерии	1 (1,4%)
Тромбоз инфраренального отдела аорты	1 (1,4%)
Тромбоз брюшной аорты	2 (3%)
Тромбоз сонных артерий	3 (3%)
Тромбоз подключичных артерий	3 (3%)
Тромбоз чревного ствола	1 (1,4%)
Разрыв аневризмы грудного отдела аорты	2 (3%)
Разрыв аневризмы брюшного отдела аорты	1 (1,4%)
Разрыв аневризмы дуги аорты	1 (1,4%)
Тромбоз шунта	6 (8%)
Тромбоэмболия легочной артерии	3 (3%)
Тромбоз яремной вены	2 (3%)
Синус-тромбоз	1 (1,4%)
Тромбоз сурральных вен	1 (1,4%)
Тромбоз малой подкожной вены	1 (1,4%)
Тромбофлебит глубоких вен голени	1 (1,4%)
Тромбофлебит аортоиноспинозного шунта почечной артерии	1 (1,4%)
Общие подвздошные артерии	2 (3%)
Катеризированная подключичная вена	1 (1,4%)
Глубокие вены голени	1 (1,4%)

составила 8035 (1826-8050) сут. или 22 (5-23) года. При этом у 15 из 72 пациентов отмечены повторные случаи MACE (рисунок 1).

Были выявлены следующие предикторы кардиоваскулярных осложнений (КВО): мужской пол (ОШ 3,282), курение (ОШ 3,252), любые ранее перенесенные оперативные вмешательства на сосудах (ОШ 2,905), артериальная гипертензия (АГ) в дебюте заболевания (ОШ 2,309), симптомы коронарита (стенокардия, изменения на электрокардиограмме) в дебюте заболевания (ОШ 12,008), узловатая эритема ($p=0,020$), головная боль в дебюте заболевания ($p=0,028$) (таблица 2).

Полученные результаты были включены в многофакторный анализ, по результатам которого статистически значимым влиянием на прогноз обладали: симптомы коронарита в дебюте заболевания, пол, ранее перенесенные оперативные вмешательства, курение, предшествующее MACE,



○ Пациенты с MACE
+ Цензурируемые индивидуумы

Рис. 1 Время (в сут.) от начала наблюдения до развития КВО у пациентов с АТ.

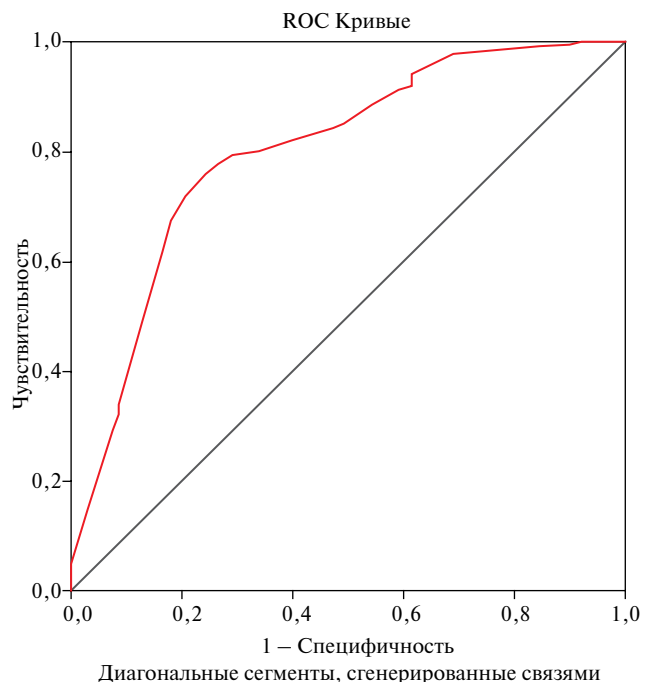


Рис. 2 ROC кривые, полученные при анализе классификационных функций.

узловатая эритема, головная боль в дебюте заболевания (таблица 3).

В результате выполнения алгоритма пошагового отбора были отобраны 6 предикторов и сформулировано следующее прогностическое правило: $d = -2,9x_1 + 1,2x_2 - 1,3x_3 - 1,3x_4 + 1,9x_5 + 0,69x_6 - 0,27$, где x_1 — симптомы коронарита в дебюте заболевания, x_2 — пол (0 — мужской, 1 — женский), x_3 — оперативные вмешательства, x_4 — курение, x_5 — узловатая эритема в дебюте заболевания, x_6 — головная боль в дебюте заболевания. При значении $d > 0$ прогноз благоприятный, при $d \leq 0$ прогноз неблагоприятный.

Таблица 2

Предикторы сосудистых осложнений у пациентов с АТ

Признак	Пациенты, перенесшие MACE (n=72)	Пациенты без MACE (n=111)	p	ОШ	ДИ
Мужской пол	27 (37,5%)	17 (15%)	p=0,002	3,282	1,624-6,633
Возраст пациентов на момент постановки диагноза, годы	33 (26-43)	36 (23-44)	0,887	-	-
Длительность от первых симптомов до постановки диагноза и начала терапии	10 (5-20)	9 (4-15)	0,270	-	-
Курение до развития события	23 (32%)	14 (13%)	p=0,002	3,252	1,539- 6,871
Семейный анамнез сердечно-сосудистой патологии	9 (12,5%)	22 (20%)	p=0,072	0,578	0,249-1,339
Оперативные сосудистые вмешательства до развития события	27 (37,5%)	19 (17%)	p=0,002	2,905	1,462-5,773
Отягощенный анамнез по аутоиммунной патологии	13 (18%)	29 (26%)	p=0,204	0,842	0,401-1,765
ГК до развития события	34 (47%)	57 (51%)	p=0,585	0,848	0,468-1,535
ГК + цитостатики до развития события	13 (18%)	28 (25%)	p=0,255	0,653	0,312-1,366
Дезагреганты назначены до развития события	34 (47%)	59 (53%)	p=0,488	0,789	0,435-1,429
АГ в дебюте заболевания	34 (47%)	32 (29%)	p=0,011	2,309	1,240-4,298
Симптомы коронарита в дебюте заболевания	13 (18%)	2 (2%)	p<0,001	12,008	2,621-55,019
Головная боль в дебюте заболевания	22 (30,5%)	52 (47%)	p=0,028	0,499	0,267-0,933
Узловатая эритема	0 (0%)	8 (7,2%)	p=0,020	-	-

Примечание: ГК — гипертонический криз.

Таблица 3

Значимые классификационные функции

	Классификационные функции		
	G_1:0	G_2:1	ДФ
Симптомы коронарита в дебюте заболевания	-0,04602	2,94327	-2,98928633
Мужской пол	5,91133	4,70829	1,20304044
Оперативные вмешательства	2,12423	3,42734	-1,30311219
Курение	2,30944	3,64105	-1,33160828
Узловатая эритема в дебюте заболевания	3,00584	1,08118	1,92466157
Головная боль в дебюте заболевания	2,33161	1,64148	0,69012567
Constanta (постоянная величина)	-4,17764	-3,90517	-0,27246922

Примечание: ДФ — дискриминантная функция.

Таблица 4

Характер поражения артерий при АТ по данным аутопсий

Вид поражения артерий	n=22
Стеноз	8 (35%)
Стеноз + окклюзия	6 (28%)
Стеноз + окклюзия + аневризма	2 (8,7%)
Стеноз + аневризма	2 (8,7%)
Окклюзия	3 (13%)
Коарктация восходящего отдела аорты	1 (4%)

При анализе ROC-кривых (рисунок 2) были получены переменные результаты проверки: область проверки 0,800, стандартная ошибка 0,034, 95% ДИ (0,733-0,867). Чувствительность предложенного

алгоритма составила 79,2%, специфичность — 70,8%.

Результаты ретроспективного анализа дополняют данные из материалов 22 аутопсий, проведенных в период 1979-2018гг в Свердловском областном патологоанатомическом бюро.

Стоит отметить, что у 3 пациентов диагноз АТ был установлен посмертно. В одном случае при жизни формирование порока аортального клапана объясняли инфекционным эндокардитом, который был исключен postmortem, поскольку были выявлены морфологические признаки АТ. Второй пациент наблюдался по поводу фиброзно-мышечной дисплазии обеих почечных артерий, а морфологические критерии АТ также были выявлены postmortem. Третий пациент поступил неотложно в хирургическое отделение по поводу острого аппен-

Таблица 5
Характеристика сосудистых тромбозов
по данным аутопсий больных АТ
(n=17)

Тромботические осложнения артерий (n=12)	
Общие подвздошные артерии	2 (12%)
Легочная артерия	2 (12%)
Мелкие ветви легочной артерии	1 (6%)
Почечные артерии	1 (6%)
Брыжеечные артерии	2 (12%)
Чревный ствол	1 (6%)
Селезеночная артерия	1 (6%)
Мелкие сосуды брыжейки	1 (6%)
Брюшная аорта	2 (12%)
Общие сонные артерии	4 (23%)
Подключичные артерии	2 (12%)
Тромботические осложнения вен (n=7)	
Аутовенозный шунт	3 (17%)
Катеризированная подключичная вена	1 (6%)
Яремная вена	2 (12%)
Глубокие вены голени	1 (6%)
Нижняя полая вена	1 (6%)
Сочетанное тромботическое поражение артерий и вен (n=2)	

дицита. Однако во время оперативного вмешательства червеобразный отросток оказался неизмененным, а клинические проявления были обусловлены острым мезентериальным тромбозом. Характерные для АТ изменения сосудов брюшной полости также были выявлены только при морфологическом исследовании.

Среди 22 пациентов были 12 мужчин и 10 женщин. Средний возраст женщин на момент диагностики АТ составил 25,9 (16-35) лет, мужчин 38,2 (31-41,5). Средний возраст женщин на момент летального исхода составил 34,6 (31-40) года, мужчин 46,6 (36-56). Срок от первых симптомов до установления диагноза АТ составил 2 (1-4) года.

Наиболее частыми видами поражения артерий, выявлявшимися при аутопсии, были стенозы/сочетание стеноза и окклюзии (таблица 4).

Тромбозы сосудов были зафиксированы у 17 (77%) пациентов. У 12 (70,5%) — тромбозы артерий, венозные тромбозы — в 7 (41%) случаях, у 2 (12%) пациентов зафиксировано сочетанное тромботическое поражение артерий и вен (таблица 5).

Хирургические сосудистые вмешательства были зарегистрированы у 16 пациентов, страдаю-

Таблица 6
Зарегистрированные причины смерти больных АТ

Причины смерти	Случаев (n=22)
Множественные инфаркты головного мозга вследствие прогрессирующей ишемии головного мозга	1
Инфаркт головного мозга вследствие тромбоза внутренней сонной артерии	1
Крупноочаговая бронхопневмония	1
Сердечная декомпенсация вследствие недостаточности аортального клапана	2
Массивная кровопотеря вследствие несостоятельности швов сосудистого анастомоза после аутовенозного протезирования почечной артерии	1
Абсцедирующая бронхопневмония после аорто-бикаротидачного протезирования, имплантация ЭКС в миокардиальную позицию с последующей реперфузионное повреждение головного мозга с послеоперационной мозговой комой	1
Инфаркт головного мозга и энцефалопатия после реперфузионного повреждения головного мозга с послеоперационной мозговой комой после аорто-бикаротидачного протезирования	1
Послеоперационный сепсис вследствие гнойного медиастинита после формирования подключично-каротидного анастомоза	1
Инфаркт головного мозга вследствие тромбоза после резекции аневризмы брахиоцефального сегмента	1
Инфаркты головного мозга на фоне прогрессирующей ишемии головного мозга после бифуркационно-аорто-каротидного шунтирования	1
Гангрена тонкой кишки вследствие ишемии кишечника после бифуркационного аорто-бедренного шунтирования	1
Послеоперационный перитонит вследствие несостоятельности швов анастомоза после резекции тонкой кишки по поводу мезентериального тромбоза	2
Внутричерепное кровоизлияние вследствие симптоматической АГ	2
ТЭЛА вследствие тромбоза глубоких вен нижних конечностей	1
ТЭЛА вследствие множественного тромбоза артериального и венозного русла внутренних органов	1
Инфаркт головного мозга вследствие тромбоза общей сонной артерии	1
Массивная кровопотеря вследствие разрыва расслаивающей аневризмы дуги аорты	1
Массивная кровопотеря вследствие разрыва расслаивающей аневризмы брюшного отдела аорты	1
Острая почечная недостаточность вследствие тромбоза брюшной аорты	1

Примечание: ЭКС — электрокардиостимулятор.

Таблица 7

Локализация и характер поражения артерий по данным аутопсии

	АТ	Атеросклероз	Атеросклероз и АТ
Сонные	10 (45%)	5 (23%)	2 (9%)
Подключичные	11 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
Брахиоцефальный ствол	4 (18%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)
Позвоночные	1 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Дуга аорты	5 (23%)	4 (18%)	3 (14%)
Восходящий отдел аорты	3 (14%)	4 (18%)	2 (9%)
Грудная аорта	2 (9%)	7 (32%)	2 (9%)
Брюшная аорта	6 (27%)	12 (55%)	4 (18%)
Коронарные артерии	4 (18%)	13 (59%)	4 (18%)
Почечные	13 (59%)	6 (27%)	4 (18%)
Артерии головного мозга	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)
Чревной ствол	6 (27%)	2 (9%)	0 (0%)
Брыжеечная	8 (36%)	4 (18%)	2 (9%)
Легочная	3 (14%)	0 (0%)	0 (0%)
Подвздошная	5 (23%)	6 (27%)	1 (4,5%)

щих АТ, в т.ч. мужчин и женщин. Показаниями для хирургических вмешательств были: гемодинамически значимые стенозы, окклюзии и тромбозы пораженных сосудов; наличие симптомов ишемии верхних или нижних конечностей в стадии декомпенсации. 1 летальному исходу предшествовала панарторграфия. Чаще всего имели место оперативные вмешательства на сонных и подключичных артериях.

Обсуждаемые сосудистые осложнения стали причинами смерти у 18 (82%) больных АТ. Самыми частыми событиями явились ОНМК (таблица 6).

Характерные для АТ поражения выявлялись, прежде всего, в почечных (59%), сонных (45%), подключичных артериях (50%). В структуре поражения артерий атеросклерозом преобладали брюшная аорта (55%) и коронарные артерии (59%) (рисунок 3). Сочетанные воспалительные (АТ) и атеросклеротические поражения артерий выявлены в брюшной аорте (18%) и коронарных артериях (18%) (таблица 7).

Только в 2 (9%) случаях была отмечена подострая стадия артериита, при остальных 20 (90%) аутопсиях верифицирована склеротическая (финальная) стадия заболевания. Кальциноз грудной аорты отмечен в 2 случаях, у одного пациента выявлен кальциноз коронарных артерий. Сопутствующие проявления атеросклеротического процесса (пятна, полосы, бляшки) имелись практически у всех пациентов — в 21 (96%) случае.

Поражение сердца при аутопсии было отмечено в 17 (77%) случаях. Масса сердца составила 325 (270-460) г, длина — 10 (4-12) см, ширина — 9 (8-10) см, толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ) — 6 (1,5-9) мм, толщина стенки ЛЖ — 15 (11-18) мм, в одном случае толщина стенки ЛЖ достигала 22 мм. Ме толшины стенки правого желудочка

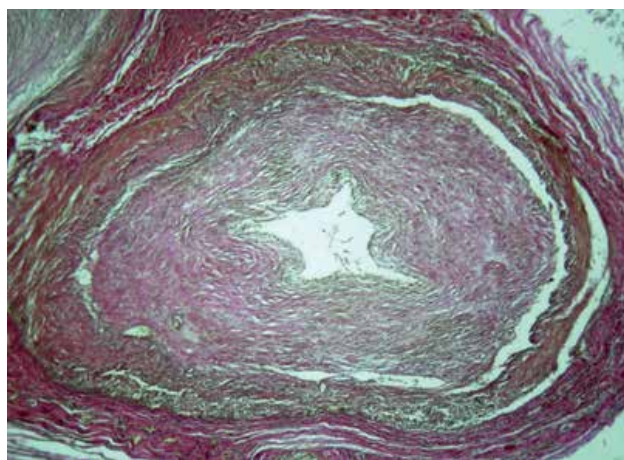


Рис. 3 Проплиферация интимы с сужением и перекалибровкой просвета коронарной артерии у пациента с АТ (×40, комбинированная окраска: на эластик по Вейгерту и пикрофуксином по Ван-Гизону).

составила 3 (1-4) мм. Наиболее часто отмечали признаки гипертрофии ЛЖ (14 случаев), очаговый кардиосклероз (6 случаев) и в 2 случаях — диффузный мелкоочаговый кардиосклероз. Воспалительная инфильтрация аортального клапана описана в 2 случаях, воспалительная инфильтрация митрального клапана — в 1 случае. Отмечено по 1 случаю экссудативного перикардита, гидроперикарда без признаков воспаления и дилатации всех камер сердца. Межуточный миокардит выявлен в 2 случаях.

Обсуждение

Преобладание мужчин среди случаев АТ, закончившихся летально, подтверждает гипотезу, что мужской пол является независимым фактором риска (ФР) сосудистых осложнений систем-

ных васкулитов [3]. Структура поражения артерий в этой группе, в целом, соответствует описанной в других выборках больных АТ и отражает параллельное развитие субклинических стадий атеросклероза и специфичного для АТ воспалительного повреждения артерий. Характер изменений камер сердца, вероятно, обусловлен наличием АГ. В то же время поражение клапанного аппарата сердца требует дифференциального диагноза с септическим эндокардитом, что представляет большие трудности для практикующих врачей первичного звена.

Ранее на выборке из китайской популяции было показано, что увеличение времени от начала симптомов заболевания до подтверждения диагноза ассоциировалось с возрастанием риска КВО, что подтверждает важность ранней диагностики АТ для своевременного начала адекватной терапии [4]. Однако многообразие неспецифических симптомов и недостаточная настороженность врачей в отношении АТ обуславливает позднюю верификацию диагноза даже у лиц молодого возраста, уже перенесших оперативные вмешательства по поводу гемодинамически значимых стенозов крупных артерий.

АГ традиционно относится к ФР сосудистых осложнений и определяется в 45–85% случаев АТ [2]. Данные представленной когорты полностью соответствуют результатам, полученным в других популяциях [2, 5].

Признаки коронарита, а именно появление давящих и сжимающих загрудинных болей и одышки при физической нагрузке перед развитием сосудистого осложнения ранее было описано у пациентов с АТ, а коронарит являлся независимым от атеросклероза ФР инфаркта миокарда в популяционной когорте [6].

Высокий риск развития КВО среди пациентов АТ при оценке по алгоритму SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) неоднократно отмечался в последние годы [5]. Однако наличие избыточной массы тела и инсулинорезистентности, а также неконтролируемая высокая активность заболевания ассоциировалась с еще более высоким риском развития MACE, не учитываемым SCORE [7, 8]. В другой когорте больных АТ факторами повышенного сосудистого риска оказались анемия и низкая масса тела [9]. Удобным маркером оценки риска оказался высокий уровень С-реактивного белка [10]. В ряде случаев повышенный риск тромбозов при АТ ассоциировался с наличием волчаночного антикоагулянта и повышенной функцией тромбоцитов [11, 12]. В то же время, назначение ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе 100–335 мг сопровождалось уменьшением риска КВО АТ [13].

Важными потенциально контролируемыми ФР в когорте оказались курение и оперативные сосудис-

тые вмешательства. С одной стороны, курение может способствовать быстрому прогрессированию АТ и возникновению необходимости в хирургическом вмешательстве. С другой стороны, оперативные вмешательства на сонных артериях при АТ являются независимым фактором риска инсульта в раннем периоде после вмешательства [14]. Оперативные вмешательства предшествовали развитию MACE у 27 пациентов: в ранний послеоперационный (от 1 до 3–4 сут.) период в 7 случаях, из которых 5 человек после оперативных вмешательств на сосудах головы и шеи перенесли ОНМК (4 ишемических и 1 геморрагический инсульт). В позднем (с 4 до 10 сут.) послеоперационном периоде у 3 пациентов отмечено развитие тромбоза внутренней яремной вены, множественных ишемических инфарктов кишечника и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Следует отметить, что 8 из 10 вышеописанных случаев относятся к периоду 1982–1989 гг, когда еще не были разработаны современные стандарты и клинические рекомендации по ведению пациентов после сосудистых вмешательств. В остальных 17 случаях сосудистые события развивались в отдаленном периоде — в течение ≥ 6 мес. после оперативного вмешательства.

Развитие КВО в течение первых 12 лет от начала первых симптомов заболевания в описываемой когорте полностью подтверждает мнение о необходимости раннего активного контроля воспаления при АТ для предупреждения MACE [15].

Таким образом, больных АТ следует рассматривать как группу крайне высокого риска сосудистых осложнений, недооцениваемым при использовании алгоритма SCORE. В условиях несвоевременной диагностики, воспалительное повреждение сосудистой стенки арты и ее ветвей усугубляется неконтролируемой АГ на фоне коморбидных атеросклеротических изменений [2]. Нарушение структуры и функции эндотелия и ремоделирование меди способствуют развитию тромботических осложнений. Необходимость проведения лекарственной терапии глюкокортикоидами и применение нестероидных противовоспалительных препаратов также повышает риск развития сосудистых событий.

Своевременная диагностика АТ позволит оптимизировать лечение, снизить риск преждевременной смерти, частоту сосудистых осложнений, и улучшить качество жизни пациентов.

Ограничение исследования

Ретроспективный характер исследования несет в себе некоторые ограничения: неполные данные, не стандартизированный объем обследования, нет полной информации о действии ФР, сопутствующих факторах, недостаточная по мощности выборка для сравнения некоторых предикторов и их влияние на исход.

Заключение

Структура, сроки развития и предикторы КВО АТ в ретроспективной когорте жителей Среднего Урала за период 1979–2018гг, в целом, соответствуют данным других регионов России и мира, а именно: симптомы коронарита, узловатая эритема, головная боль в дебюте заболевания, мужской пол, перенесенные оперативные вмешательства на сосудах, курение предшествующее развитию сосудистых событий.

Полученные результаты подтверждают необходимость исключения АТ у мужчин и женщин с трудоспособного возраста с неконтролируемой АГ, особенно перенесшими ранние сосудистые катастрофы или оперативные сосудистые вмешательства.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Nasonov EV, Nasonova VA. "Rheumatologia. Nacionalnoe rycovodstvo" M.: Geotar-Media, 2010: 539-67. (In Russ.) Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. М.: Геотар Медиа, 2010: 539-67. ISBN: 978-5-9704-1650-1.
2. Borodina IE, Popov AA, Salavatova GG, Shardina LA. Takayasu's arteritis: the retrospective analysis of patients from the Ural population. Bulletin of RSMU. 2019;(1):93-101. doi:10.24075/brsmu.2019.012.
3. Strizhakov LA, Moiseev SV, Kogan EA, et al. Risk factors for atherosclerosis and clinical and morphological comparisons in systemic vasculitis. Scientific and Practical Rheumatology. 2012;53(4):18-23. (In Russ.) Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Коган Е.А. и др. Факторы риска атеросклероза и клинико-морфологические сопоставления при системных васкулитах. Научно-практическая ревматология. 2012;53(4):18-23.
4. Wan J. Cardiac Manifestation of Takayasu Arteritis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/cardiac-manifestation-of-takayasu-arteritis/>. Accessed April 24, 2019.
5. Alibaz-Oner F, Koster MJ, Unal AU, et al. Assessment of the frequency of cardiovascular risk factors in patients with Takayasu's arteritis. Rheumatology (Oxford). 2017;56(11):1939-44. doi:10.1093/rheumatology/kex300.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2012;33:2551-67. doi:10.1093/eurheartj/ehs184.
7. Da Silva TF, Levy-Neto M, Bonfá E, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis: increased cardiovascular risk and lower adiponectin serum levels. J Rheumatol. 2013;40(11):1897-904. doi:10.3899/jrheum.130162.
8. Lee GY, Jang SY, Ko SM, et al. Cardiovascular manifestations of Takayasu arteritis and their relationship to the disease activity: analysis of 204 Korean patients at a single center. Int J Cardiol. 2012;159(1):14-20. doi:10.1016/j.ijcard.2011.01.094.
9. Liu Q, Dang A, Lv N, et al. Anaemia and low body mass index are associated with increased cardiovascular disease in patients with Takayasu arteritis. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(3):16-20.
10. Wang X, Dang A, Lv N, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts adverse cardiovascular events in patients with Takayasu arteritis with coronary artery involvement. Clin Rheumatol. 2016;35(3):679-84. doi:10.1007/s10067-015-2873-6.
11. Jordan NP, Bezanahary H, D'Cruz DP. Increased risk of vascular complications in Takayasu's arteritis patients with positive lupus anticoagulant. Scand J Rheumatol. 2015;44(3):211-4. doi:10.3109/03009742.2014.964305.
12. Wang X, Dang A, Lv N, et al. Inflammation Is Associated With Platelet Coagulation Function Rather Than Enzymatic Coagulation Function in Patients With Takayasu Arteritis. Int Heart J. 2017;13:589-92. doi:10.1536/ihj.16-533.
13. De Souza AWS, Machado NP, Pereira VM, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in Takayasu arteritis. Circ J. 2010;74(6):1236-41. doi:10.1253/circj.CJ-09-0905.
14. Couture P, Chazal T, Rosso C, et al. Cerebrovascular events in Takayasu arteritis: a multicenter case-controlled study. J Neurology. 2018;265(4):757-63. doi:10.1007/s00415-018-8744-8.
15. Commarmond C, Biard L, Lambert M, et al. French Takayasu Network. Long-Term Outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu Arteritis: a multicenter study of 318 patients. Circulation. 2017;136(1):1114-22. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094.

Сердечно-сосудистая смерть с правовой и этико-медицинской точек зрения: проблема терминологии

Таратухин Е. О., Нестеров С. С.

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Москва, Россия

Система здравоохранения — государственный институт, реализующий конституционное право граждан на здоровье и медицинскую помощь. Она является частью правового поля, и в случае наступления неблагоприятных исходов или последствий медицинского процесса возможно вовлечение правоохранительных и судебных органов. Внезапная и скоропостижная смерть — сложные для точного установления и оценки категории. Имея достаточную ясность в медицинской терминологии, эти категории не представлены так же отчетливо в правовой системе. Следовательно, при возникновении вопроса об ответственности врача за тот или иной неблагоприятный исход в форме быстрой, внезапной смерти, появляется целый ряд сложностей квалификации. Между медицинским и правовым языками отмечается несогласованность. Комплексный подход к анализу проблемы способствует систематизации знаний и работы в этой сфере деятельности. В статье приводится пример судопроизводства в случае подобно-

го течения событий, подчеркивается необходимость согласования формулировок, приведения в соответствие медицинского и правового языков.

Ключевые слова: организация здравоохранения, пациентоориентированность, неинфекционная патология, юридическая ответственность, сердечно-сосудистые заболевания, судебная практика, Конституция РФ.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):98–101
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-98-101>

Поступила 17/08-2019
Рецензия получена 26/08-2019
Принята к публикации 27/08-2019



Cardiovascular death from legal and medical ethics viewpoint: a terminology problem

Taratukhin E. O., Nesterov S. S.

Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

The health care system is a state institution that implements the constitutional right of citizens to health and medical care. It is part of the legal framework, and in case of unfavorable outcomes or the consequences of the medical process, law enforcement and judicial authorities may be involved. Sudden and rapid onset death is difficult categories to accurately establish and evaluate. Having sufficient clarity in medical terminology, these categories are not clearly represented in the legal system. Consequently, when the question regards responsibility of the doctor for one or another adverse outcome in case of quick, sudden death, there are a number of qualification difficulties. There is an inconsistency between medical and legal terminologies. Complex approach to the problem analysis contributes to the systematization of knowledge and experience in this field. The article provides an example of legal proceedings in such course of events. We emphasize the need for coordination of medical and legal terminologies.

Key words: healthcare organization, patient orientation, non-infectious pathology, legal liability, cardiovascular diseases, judicial practice, Constitution of the Russian Federation.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):98–101
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-98-101>

Taratukhin E. O. ORCID: 0000-0003-2925-0102, Nesterov S. S. ORCID: 0000-0002-7457-4213.

Received: 17/08-2019 **Revision Received:** 26/08-2019 **Accepted:** 27/08-2019

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смертности как в мире, так и в России. Одна из особенностей наступления фатального исхода в этой группе заболеваний — вероятность внезапной, или скоропостижной, сердечно-сосудистой смерти; значительная доля такого

исхода наступает именно ввиду кардиологической патологии. Система здравоохранения как государственный и надгосударственный институт, реализующий права человека на здоровье и медицинскую помощь, должна вовремя выявлять, предотвращать возможность подобного развития событий. В рос-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: cardio03@list.ru

[Таратухин Е. О.* — к. м. н., доцент, зав. кафедрой биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО, магистр психологии, магистр культурологии, Master of Arts, ORCID: 0000-0003-2925-0102, Нестеров С. С. — аспирант НИУ Высшая школа экономики, преподаватель кафедры биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО, магистр права, ORCID: 0000-0002-7457-4213].

сийской правовой системе регламентации данного вопроса посвящены отдельные положения Конституции РФ (в первую очередь, статья 41) и Федеральный закон от 21 ноября 2011г. № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”. Таким образом, выполнение задач медицины — продление жизни человека и улучшение качества его здоровья — становятся частью правовой системы.

Разумеется, специалист здравоохранения должен уметь и иметь возможность влиять на такого рода патологию, либо на тяжелые ее осложнения. Особенность внезапной смерти с медицинской точки зрения — сложность выявления ее риска [1]. С правовой точки зрения, нет единообразия понятий “скоропостижной” и “внезапной” смерти в юридическом языке и в соотнесенности юридического и медицинского языка. Поэтому в случае попадания медицинской ситуации в правовое поле (например, следственные действия), возможен ряд расхождений, сложностей, трактовок. И если, к примеру, диагностирование атеросклероза, атеротромбоза при судебно-медицинском исследовании умершего вполне доступно, то уже в отношении гипертонической болезни как субстрата могут встретиться затруднения, а при аритмической смерти морфологические признаки могут вовсе отсутствовать. В этом случае, возникают сложности установления причинно-следственной связи между исходом, течением патологии и действиями/бездействием медицинских работников.

В случае наступления скоропостижного летального исхода во главу угла ставится вопрос наличия причинно-следственной связи (в случае наличия факта медицинского контакта). Установление истины в данном вопросе является наиболее важной составляющей для обеих сторон процесса, поскольку разрешение того или иного кейса может повлиять как на родственников умершего (причинение моральных страданий, возмещение материального ущерба), так и на судьбу сотрудника системы здравоохранения (от репутационных потерь до назначения наказания в виде реального срока лишения свободы).

Говоря о результатах судебной практики, следует учесть ряд нюансов. В уголовном судопроизводстве доля оправдательных приговоров в таком случае крайне мала (<1%). При этом, согласно литературе, главной детерминантой состояния здоровья человека и центральным звеном профилактической медицины является вовсе не деятельность медицинских работников, а образ жизни пациента, его отношение к собственному здоровью и здоровью окружающих. Ситуация усугубляется также тем, что больной может обращаться в медицинское учреждение либо при тяжелой форме заболевания, когда медицинскую

помощь оказать уже затруднительно, либо же больной “исчезал” из поля зрения участкового врача после первого или последующего посещения. Кроме того, умершие пациенты зачастую при жизни не жаловались на боли в области сердца, чувствовали себя практически здоровыми. Иными словами, реальное влияние (и реальная ответственность) медицинского работника на исход может колебаться от непосредственного до отсутствующего.

По данным Красноярского краевого суда, при анализе 120 случаев смерти лиц молодого возраста, скончавшихся в 25-34 лет в результате сердечно-сосудистого заболевания, >62% из них никогда не обращались в поликлинику по поводу жалоб на нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы, причем большая часть из них, согласно данным судебно-медицинской экспертизы, не считали себя больными [2]. Такое положение вещей оказалось обусловлено тем, что даже на догоспитальном этапе не мог быть выявлен морфологический субстрат заболевания, если речь вообще шла о диагностическом поиске.

Таким образом, найти оправдательный приговор суда по делам, связанным с оказанием медицинской помощи в сфере сердечно-сосудистых заболеваний, довольно трудно. Далее представлен случай, который в некотором смысле можно назвать уникальным.

Клинико-правовой пример

В 2016г в областном суде было рассмотрено дело в отношении врача К., осужденного по ч. 2 ст. 109 Уголовного кодекса РФ (причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих должностных обязанностей). Подсудимому судом первой инстанции была назначена мера наказания в виде 2 лет 6 мес. лишения свободы с лишением права заниматься врачебной деятельностью в течение такого же срока¹.

Пациент Н., 34 лет, обратился с жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы к врачу К., которого вызвал на дом. После проведения диагностического поиска, врач не обнаружил признаков заболевания, в частности, острого коронарного синдрома. По прошествии 2-х сут., пациент вновь обратился с аналогичными жалобами уже в поликлинику г. Астрахани, однако полноценную помощь ему оказать не удалось, т.к. он скончался через несколько часов после обращения. Экспертиза показала, что причиной смерти явилась тампонада сердца в связи с трансмуральным инфарктом миокарда.

Суд первой инстанции настаивал на том, что врач К. не предвидел возможности наступления общественно-опасных последствий в виде смерти

¹ Приговор № 22-1174/2016 от 23 июня 2016г по делу № 22-1174/2016. СПС КонсультантПлюс, локальная версия (дата обращения 15.08.2019).

пациента Н., хотя в силу наличия высшего медицинского образования и стажа работы по специальности 13 лет должен был предвидеть последствия; вместо этого врач К. установил диагноз не соответствующий действительности и критериям полученного анамнеза (был установлен диагноз токсическое действие алкоголя), неверно расшифровал, описал и интерпретировал электрокардиографические данные, не принял мер к госпитализации больного, ограничившись введением ряда медицинских препаратов. В результате пациент скончался от острого трансмурального инфаркта. В апелляционном постановлении был заявлен вопрос об отмене приговора ввиду несоответствия выводов суда фактическим обстоятельствам дела, что нарушило не только право врача К. на честное и справедливое рассмотрение дела судом, предусмотренное статьей 19 Конституции РФ, но и нормы уголовного закона были неправильно применены.

В первую очередь, было отмечено, что со стороны государственного обвинителя врачу К. была вменена вина не по ч. 2 ст. 109 УК РФ, а по ч. 2 ст. 124 УК РФ (неоказание помощи больному, если оно по неосторожности повлекло смерть больного), однако суд не мотивировал свои выводы о переквалификации, что само по себе является нарушением закона. Кроме того, суд первой инстанции в своем вердикте никак не прокомментировал п. 13 заключения комиссии экспертов, согласно которому прямой причинной связи между действиями врача К. и смертью пациента Н. не усматривается, т.к. пациент в последующем самостоятельно обратился к врачам поликлиники, у которых была возможность установить правильный диагноз, выбрать верную тактику ведения и лечения (пациент скончался через 2-е сут. после обращения за медицинской помощью к врачу К.). Необходимо отметить, что, по смыслу закона, всякого рода врачебная ошибка в диагностировании заболевания сама по себе не может явиться достаточным основанием для уголовного преследования медицинского работника [3].

Обращаясь к обстоятельствам случившегося, нужно отметить, что скончавшийся пациент Н., 34 лет, ранее никогда не страдавший гипертонией или сердечно-сосудистыми заболеваниями, умер от трансмурального инфаркта миокарда. Известно, что наличие острого коронарного синдрома, возникшего у пациента, не всегда приводит к инфаркту миокарда. Вероятно, ключевым обстоятельством дела является тот факт, что острый трансмуральный инфаркт миокарда у пациента Н. развился уже после того, как врач К. оказал медицинскую помощь. Поэтому судебно-медицинская экспертиза пришла к выводу, что причинно-следственная связь между оказанием медицинской помощи врачом К. пациенту Н. и смертью пациента Н. отсутствует. Таким

образом, суд апелляционной инстанции отметил, что в соответствии со статьей 49 Конституции РФ, все сомнения в виновности обвиняемого толкуются в пользу обвиняемого, а обвинительный приговор не может быть основан на противоречиях и предположениях, а потому врач К. был оправдан.

С медицинской точки зрения, подобный ход обстоятельств — течение коронарной патологии — довольно понятен. “Нестабильная стенокардия” как вариант острого коронарного синдрома могла быть причиной первого обращения за медицинской помощью. Ее нетипичное течение, отсутствие классических изменений на электрокардиограмме, особенности анамнеза пациента, включая возраст, могли не позволить врачу К. сделать вывод об остром коронарном синдроме. Но важно подчеркнуть, что, не имея результатов инструментальных исследований на момент контакта с врачом К., невозможно сделать вывод о том, был ли это коронарный эпизод. Возможно, случившееся не относилось к последующему инфаркту миокарда вообще, либо оказалось одним из триггеров коронарной нестабильности. Подобная медицинская неоднозначность становится особенно острой в случае попадания проблемы в правовое поле.

Рассмотренный пример свидетельствует о недостаточной правовой регламентации медицинских терминов, а именно это зачастую может повлиять на судьбу той или иной стороны дела. Такое положение вещей связано с тем, что если в медицинской науке уже сформулированы понятия “внезапная смерть” (ненасильственная смерть человека, наступившая неожиданно для окружающих, в течение 1-6 часов с момента появления первых признаков недомогания), “скоропостижная смерть” (смерть, наступившая быстро в результате диагностированного при жизни человека заболевания) [4], то в праве закрепление таких основополагающих понятий до сих пор не произошло. Стоит отметить, что сами работники судебной системы, в силу указанной выше причины, могут путать такие понятия, хотя это, надо полагать, недопустимо. Обращаясь к изложенному примеру, важно уточнить, что суд первой инстанции в конечном итоге пришел к выводу, что пациент Н. умер в результате внезапной сердечной смерти, хотя можно заключить, что речь идет о случае скоропостижной смерти. Кроме того, хотя федеральное законодательство и содержит такие понятия, как “биологическая смерть человека”, “юридическая смерть”, подобные события не всегда наступают одновременно и не всегда следуют в определенной последовательности, что создает дополнительные трудности как для правоприменителя, так и для того медицинского работника, чья судьба оказывается зависима от точности юридических формулировок. Однако этот вопрос, скорее, должен быть адресован законодателю.

Заключение

Подводя итог, можно отметить, что право на жизнь и здоровье, закрепленное статьей 41 Конституции РФ, является как основополагающим правом каждого лица, пребывающего в пределах РФ, так и обязанностью каждого медицинского работника по реализации этого права. Это особенно важно иметь в виду в силу того, что ответственность по делам, связанным с оказанием медицинской помощи, колоссальна, и конкретизируется как в положениях Гражданского, так и Уголовного кодекса. В то же время, специалистам системы здравоохранения необходимо пом-

нить, что в случае, если имела место смерть пациента, а соответствующей вины работника медучреждения не было, нужно быть готовым отстаивать свои интересы в судебном порядке и при необходимости обращаться в вышестоящие судебные инстанции. При этом остается надеяться, что уже устоявшиеся термины в медицине в дальнейшем найдут свое правовое закрепление и в нормах федерального закона.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Merinopoulous I, Corballis N, Eccleshall SC, Vassiliou VS. Risk of sudden cardiac death: are coronary chronic total occlusions an additional risk factor? *World J Cardiol*. 2018;10(12):250-3. doi:10.4330/wjc.v10.i12.250.
2. Bogomolova ND. People's health status and the main ways of cooperation of local authorities. *Medicine and education*. 2005;24-6. (In Russ.) Богомолова Н. Д. Состояние здоровья населения и основные направления межведомственного сотрудничества. *Медицина и просвещение*. 2005;24-6.
3. Vitruk NV. Constitutional judgement. *Judicial-constitutional law and process*. 2010;3:436-40. (In Russ.) Витрук Н. В. Конституционное правосудие. Судебно-конституционное право и процесс. 2010;3:436-40.
4. Ardashev AV. National recommendations of risks and prophylactics of sudden cardiac death. *Medpraktika-M*. 2018. 247 p. (In Russ.) Ардашев А. В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. (2-е издание). ИД "Медпрактика-М", 2018. 247 с. ISBN 978-5-98803-397-4.

Эндотелий-зависимые молекулярные механизмы ремоделирования суставного хряща и субхондральной кости в условиях сердечно-сосудистой коморбидности

Кабалык М. А., Невзорова В. А., Коваленко Т. С., Суханова Г. И.

ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России. Владивосток, Россия

Цель. Определить уровень экспрессии эндотелиальных факторов (VEGF-A, CD34⁺) в тканях суставов при экспериментальной артериальной гипертензии (АГ), гиперлипидемии (ГЛ) и их сочетании.

Материал и методы. Экспериментальное исследование проведено на 24 половозрелых самцах беспородных морских свинок. Все животные были разделены на 4 группы по 6 особей в каждой. В первой группе воспроизводили АГ путем внутримышечных инъекций раствора гидрокартизона. ГЛ у второй группы моделировали при внутривентрикулярной инъекции 1 раз в 3 нед. раствора Твин-80 и модификации рациона. В третьей группе воспроизводили сочетание АГ и ГЛ путем инъекций раствора гидрокартизона, Твин-80 и модификации рациона питания. На 60 сут. животные были выведены из эксперимента эвтаназией. Произведен забор тканей скакательных суставов задних конечностей, в которых с помощью пероксидазной иммуногистохимической реакции определяли экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов А (VEGF-A), CD34.

Результаты. Установлено, что при экспериментальной АГ в субхондральной кости наблюдается повышенная экспрессия VEGF-A. При экспериментальной ГЛ в суставном хряще и субхондральной кости наблюдается преимущественная индукция VEGF-A и CD34. При комбинированном воздействии сердечно-

сосудистых факторов наблюдается наиболее высокая экспрессия молекулярных механизмов кардиометаболического стресса, включая VEGF-A и CD34.

Заключение. Получены результаты, свидетельствующие о том, что сердечно-сосудистые факторы оказывают влияние на суставные ткани. Это позволяет сделать предположение о принадлежности тканей суставов к органам-мишеням сердечно-сосудистых заболеваний и позволяют судить о важной роли сердечно-сосудистой коморбидности в патогенезе дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов.

Ключевые слова: остеоартрит, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, суставной хрящ, субхондральная кость.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):102–107
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-102-107>

Поступила 30/06-2019

Рецензия получена 22/08-2019

Принята к публикации 02/09-2019



Endothelium-dependent molecular mechanisms of articular cartilage and subchondral bone remodeling in conditions of cardiovascular comorbidity

Kabalyk M. A., Nevzorova V. A., Kovalenko T. S., Sukhanova G. I.
Pacific State Medical University. Vladivostok, Russia

Aim. To determine the expression level of endothelial factors (VEGF-A, CD34⁺) in the tissues of the joints in experimental arterial hypertension (AH), hyperlipidemia (HL) and their combination.

Material and methods. An experimental study was conducted on 24 sexually mature males of outbred guinea pigs. All animals were divided into 4 groups of 6 animals each. In the first group, AH was reproduced by intramuscular injection of a hydrocortisone solution. HL in the second group was simulated by intraperitoneal injection 1 time in 3 weeks of Tween 80 and diet modification. In the third group, the combination of AH and GL was reproduced by injection of a hydrocortisone solution, Tween-80 and diet modification. On the 60-day animals were pull out of the experiment by euthanasia. Hock joint tissue sampling was performed, in which the expression of endothelial vascular growth factor A (VEGF-A), CD34 was determined using a peroxidase immunohistochemical reaction.

Results. It was found that during experimental AH, expression of VEGF-A increased in the subchondral bone. In experimental HL,

preferential induction of VEGF-A and CD34 in the articular cartilage and subchondral bone is observed. When combined with cardiovascular factors, the highest expression of the molecular mechanisms of cardiometabolic stress, including VEGF-A and CD34 is observed.

Conclusion. The results indicate that cardiovascular factors affect the joint tissue. This allows us to make an assumption that the joint tissues belong to the target organs of cardiovascular diseases and make it possible to judge the important role of cardiovascular comorbidity in the pathogenesis of degenerative inflammatory joint diseases.

Key words: osteoarthritis, arterial hypertension, hyperlipidemia, articular cartilage, subchondral bone.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):102–107
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-102-107>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: maxi_maxim@mail.ru,

тел.: +7 (964) 439-79-27

[Кабалык М. А. — к. м. н., доцент института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0003-0054-0202, Невзорова В. А. — д. м. н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-0117-0349, Коваленко Т. С. — лаборант центральной научно-исследовательской лаборатории, ординатор по специальности "терапия", ORCID: 0000-0002-6128-1737, Суханова Г. И. — д. м. н., профессор института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-4933-5085].

Kabalyk M. A. ORCID: 0000-0003-0054-0202, Nevzorova V. A. ORCID: 0000-0002-0117-0349, Kovalenko T. S. ORCID: 0000-0002-6128-1737, Sukhanova G. I. ORCID: 0000-0002-4933-5085.

Received: 30/06-2019 Revision Received: 22/08-2019 Accepted: 02/09-2019

АГ — артериальная гипертензия, ГЛ — гиперлипидемия, ИГХ-реакция — иммуногистохимическая реакция, ОА — остеоартрит, ОП — оптическая плотность, СХ — суставной хрящ, СХК — субхондральная кость, CD34 — мембранный рецептор эндотелия сосудов (маркер ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции), SR — средняя площадь ИГХ-реакции, VEGF-A — фактор роста эндотелия сосудов (маркер эндотелиальной дисфункции).

Остеоартрит (ОА) — дегенеративно-воспалительное заболевания суставов, представляющее важную мультидисциплинарную проблему [1]. Это обусловлено множеством патогенетических и клинических причин. В частности, ОА характеризуется высокой связью с сердечно-сосудистыми заболеваниями и диктует необходимость учитывать имеющиеся сердечно-сосудистые риски при выборе терапевтической стратегии [2]. Все больше публикаций свидетельствует в пользу важной роли сердечно-сосудистых факторов в инициации и прогрессировании ОА. В частности, известно, что артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия (ГЛ), системное сосудистое ремоделирование ассоциированы со структурными и клиническими проявлениями ОА [3, 4]. В понимание причинно-следственных связей вносят результаты исследований, показавших, что формирование сердечно-сосудистых паттернов предшествует дебюту ОА [5].

Ключевыми факторами сердечно-сосудистой коморбидности являются АГ и ГЛ. Изменение свойств эндотелия приводит к системному сосудистому ремоделированию за счет нарушения регуляции сосудистого тонуса, активации молекулярно-клеточных каскадов, способствующих пролиферации и утолщению сосудистой стенки. Финальным эффектом системного сосудистого ремоделирования является тканевая ишемия. Последние годы стало известно, что эндотелиальная дисфункция является не только фактором системного сосудистого ремоделирования, но и патологического (эктопического) ангиогенеза. Было показано, что при АГ фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) — важный участник эндотелиальной дисфункции экспрессируется в почечной паренхиме экстравазально, участвуя в неоваскуляризации ишемизированной ткани почек, что указывает на системный характер эндотелиальной дисфункции [6].

В условиях эндотелиальной дисфункции активируются не только гуморальные, но и клеточные механизмы. Увеличивается число циркулирующих CD34-позитивных эндотелиоцитов и прогенераторных клеток, которые обладают ангиопротективными свойствами за счет способности восстанавливать поврежденный эндотелий [7]. С другой стороны, высокий уровень CD34 ассоциирован с высоким сердечно-сосудистым риском и ранними изменениями сосудистой стенки. Число CD34 положительных клеток ассоциировано с гипертрофией левого

желудочка и высокой артериальной жесткостью у лиц с ГЛ и АГ [8]. Это свидетельствует о том, что при воздействии сердечно-сосудистых факторов происходит системный сбой регуляции эндотелиальной функции, реализующийся на клеточном и гуморальном уровнях.

Таким образом, учитывая тесную связь сердечно-сосудистых заболеваний и ОА возникает закономерный вопрос о возможных общих механизмах их развития и прогрессирования. Интересным видится вопрос о роли комбинации указанных факторов в ремоделировании тканей суставов. Раскрытие этой области интереса будет способствовать лучшему пониманию роли сердечно-сосудистых факторов риска в развитии ОА.

Цель исследования — определить уровень экспрессии эндотелиальных факторов (VEGF-A, CD34⁺) в тканях суставов при экспериментальной АГ, ГЛ и их сочетании.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 24 половозрелых самцах беспородных морских свинок (возраст 28-30 нед., вес 750-900 г) в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и рекомендациями Директивы Европейского сообщества (86/609 Г.С). Дизайн и протокол экспериментального исследования одобрен междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

Все животные были разделены на 4 группы по 6 особей в каждой. В первой группе воспроизводили АГ путем внутримышечных инъекций раствора гидрокартизона (Фармак, Украина) в дозе 0,001 мг/г (4 раза/нед.) в сочетании с замещением питьевой воды на 0,9% хлорид натрия. ГЛ у второй группы моделировали при внутривенной инъекции 1 раз в 3 нед. раствора Твин-80 (1,2 мл/кг) и модификации рациона, который включал 50% животных жиров, 40% сахаров и 10% клетчатки. В третьей группе воспроизводили сочетание АГ и ГЛ путем инъекций раствора гидрокартизона, Твин-80 и модификацией рациона питания. Контрольная группа получала сбалансированный рацион. На протяжении эксперимента всем животным проводили еженедельные измерения систолического артериального давления, пульса в плечевой области передней конечности с использованием аппарата ML125/R (ADInstruments, Австрия). На 60 сут. выводили животных из эксперимента передозировкой ксилотила и прометара. В сыворотке крови определяли уровень общего холестерина на биохимическом анализаторе IDEXX (VetTest, США).

Ткани коленных суставов задних лап фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, декальци-

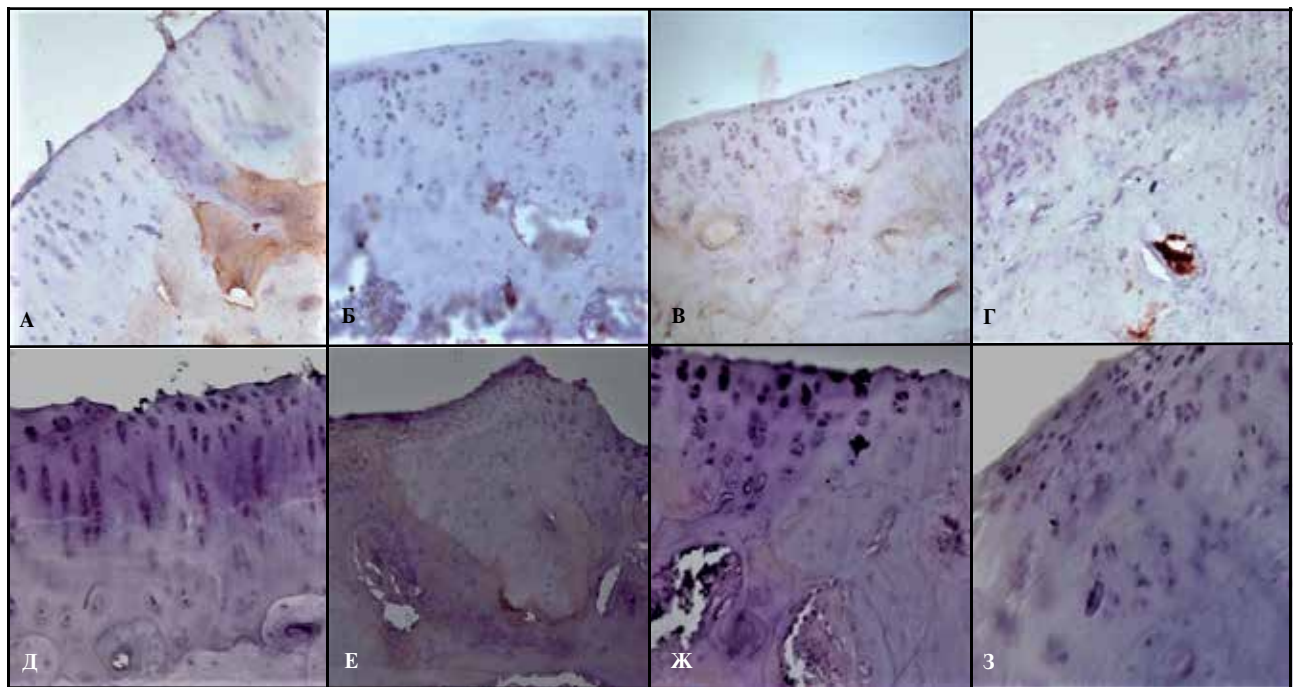


Рис. 1 Экспрессия VEGF-A (фрагменты А-Г), CD34 (фрагменты Д-З) в группах животных с экспериментальной АГ (фрагменты А, Д), ГЛ (фрагменты Б, Е), сочетанием АГ и ГЛ (фрагменты В, Ж) и контрольной группе (фрагменты Г, З).

нировали в электролитном растворе (Biovitrum, Россия), по стандартному методу проводили заключение в парафин и получали срезы толщиной 3 мкм, которые подвергали пероксидазной иммуногистохимической (ИГХ) реакции с целью выявления эндотелиального фактора роста сосудов А (VEGF-A), CD34⁺ (CD34). ИГХ-реакцию проводили по общепринятому протоколу, согласно рекомендациям производителя антител. В работе с материалом были использованы первичные моно- и поликлональные антитела авидные к протеинам морских свинок (Abscam, США). Гистологические препараты просматривали в световом микроскопе Olympus U-TV0,35XC-2 (Токио, Япония) при 200-кратном увеличении, и фотографировали при помощи цифрового фотоаппарата Olympus CX41 (Токио, Япония). Морфометрическую оценку полученных изображений осуществляли с помощью программы ImageJ 4.1. Количественную оценку ИГХ-реакции определяли, измеряя плотность преципитата (ОП) и средней площади (SR) гистохимической реакции.

Статистический анализ результатов проводили с помощью Statistica 10.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения показателей оценивали по Колмогорову-Смирнову. Поскольку в изучаемых выборках распределение значений было отлично от нормального, полученные данные представляли в виде медианы (Me) и квартилей [Q₂₅; Q₇₅]. Для оценки достоверности различий при сравнении двух групп переменных использовали U-критерий Манна-Уитни и трех — непараметрический H-критерий Краскела-Уоллиса. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования было изучено содержание маркеров эндотелиальной дисфункции (VEGF-A, CD34) в контрольной группе животных и трех экс-

периментальных группах (рисунок 1). В контрольной группе животных иммуногистохимическая реакция суставного хряща (СХ) на VEGF-A определялась в виде одиночных низкоинтенсивных преципитатов в области околоклеточного матрикса базальных слоев хондроцитов. В субхондральной кости (СХК) единичные преципитаты эндотелиального фактора роста сосудов встречались в центральных частях гаверсовых систем. Высокоинтенсивная реакция на VEGF отмечалась в красном костном мозге. В группе животных с АГ реакция СХ на VEGF-A определялась во всех зонах хряща. Наибольшая интенсивность ее была в надхрящнице, по периферии зон деструкции СХ. В пределах нечеткой остеохондральной линии определялись элементы эктопической сосудистой инвазии по типу неоваскулярной экспансии в СХ с положительной реакцией на VEGF. Максимальная экспрессия VEGF-A обнаруживалась в области контакта СХК с деструкцией СХ. При гиперлипидемии СХ имел положительную реакцию на VEGF-A в области хондроцитарных лакун гипертрофированных хондроцитов во всех слоях хрящевой пластинки. В СХК фактор роста эндотелия сосудов обнаруживался в области очагов несовершенного остеогенеза, красном костном мозге. Максимальная тканевая экспрессия VEGF была в группе животных с сочетанием ГЛ и АГ. VEGF-позитивные преципитаты обнаруживались во всех отделах хрящевой пластинки, вокруг зон деструкции, располагались экстрацеллюлярно вокруг хондроцитов во всех слоях. В СХК реакция на VEGF была гомогенно-положи-

Таблица 1

Показатели интенсивности и относительной площади экспрессии искомым молекул
в суставном хряще у экспериментальных животных (Ме [Q₂₅; Q₇₅])

Показатель	Группы животных				Н-критерий
	I (АГ)	II (ГЛ)	III (АГ+ГЛ)	Контроль	
VEGF-A					
ОП, о.е.	32,5 [31,1; 36,4] [§]	56,8 [50,1; 61,0] ^{*§}	64,7 [63,1; 68,1] ^{**§}	16,7 [15,0; 20,1]	19,9, p=0,0002
SR, %	16,0 [12,0; 18,0] [§]	26,3 [25,1; 29,4] ^{*§}	36,5 [31,0; 38,0] ^{**§}	9,0 [8,0; 10,0]	21,6, p=0,0001
CD34					
ОП, о.е.	17,7 [17,1; 19,0] [§]	70,9 [64,6; 73,2] ^{*§}	63,1 [60,2; 64,8] ^{*§}	12,6 [11,0; 14,6]	21,6, p=0,0001
SR, %	9,3 [7,9; 10,8] [§] z=2,2, p=0,03	27,9 [25,9; 29,0] ^{*§}	15,0 [14,4; 15,8] ^{**§}	4,7 [3,8; 6,8]	21,6, p=0,0001

Примечание: * — различия статистически значимы по сравнению с первой группой (артериальная гипертензия) при p<0,05, † — различия статистически значимы по сравнению со II группой (гиперлипидемия) при p<0,05, § — различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой при p<0,05.

Таблица 2

Показатели интенсивности и относительной площади экспрессии искомым молекул
в субхондральной кости у экспериментальных животных (Ме [Q₂₅; Q₇₅])

Показатель	Группы животных				Н-критерий
	I (АГ)	II (ГЛ)	III (АГ+ГЛ)	Контроль	
VEGF-A					
ОП, о.е.	82,4 [80,0; 84,1] [§]	54,6 [52,2; 58,6] ^{*§}	67,8 [66,0; 70,0] ^{*†§}	34,4 [31,8; 38,4]	21,2, p=0,0001
SR, %	57,0 [55,3; 60,1] [§]	36,5 [33,6; 38,9] ^{*§}	46,9 [45,7; 47,6] ^{*†§}	10,8 [9,2; 11,4]	21,0, p=0,0001
CD34					
ОП, о.е.	43,3 [42,7; 44,6] [§]	77,7 [72,6; 80,0] ^{*§}	60,5 [58,1; 61,4] ^{*†§}	15,5 [13,9; 17,5]	21,9, p=0,0001
SR, %	39,6 [38,2; 41,1] [§]	50,5 [48,5; 51,6] ^{*§}	45,3 [44,6; 46,0] ^{*†§}	6,5 [5,6; 7,6]	21,3, p=0,0001

Примечание: * — различия статистически значимы по сравнению с первой группой (артериальная гипертензия) при p<0,05, † — различия статистически значимы по сравнению со II группой (гиперлипидемия) при p<0,05, § — различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой при p<0,05.

тельной в области сформированного остеоподобного матрикса на месте компактной части СХК.

Тканевая реакция на CD34 определялась в базальной части СХ в виде мембранных преципитатов молодых хондроцитов. В СХК реакция на CD34 в контрольной группе была выражена слабо за исключением костномозговых лакун. При экспериментальной АГ CD34 имел низкоинтенсивную ИГХ-реакцию в суставном хряще, которая была выражена в большей степени в базальной зоне. В области остеохондральной линии CD34 определялся в составе очагов эктопической неоваскуляризации. В условиях АГ CD34 определялся в области каналов костной резорбции и элементов несовершенного остеогенеза. У животных с ГЛ CD34 определялся в базальной зоне СХ, остеохондральной линии. При этом CD34 имел более выраженную реакцию в составе эктопических очагов ретикуло-эндотелия на границе с СХ. В группе комбинации сердечно-сосудистых факторов хондроциты верхней и средней зоны имели реакцию на CD34. Наиболее выраженной данная реакция была в области деструкции хряща. В СХК CD34 обнаруживали в виде гомогенных отложений в зоне дна хрящевых деструкций, очагов неоваскуляризации и несовершенного остеогенеза.

Тканевую экспрессию искомым молекул оценивали с помощью интегральной оптической плотности и относительной площади ИГХ-реакции в СХ (таблица 1) и СХК (таблица 2). Плотность преципитатов VEGF-A в СХ была статистически значимо выше в 3 группе животных, у которых моделировали сочетание АГ и ГЛ, по сравнению с 1-й, 2-й и контрольной группами — z=3,2 (p=0,001); z=2,5 (p=0,01); z=3,5 (p<0,001), соответственно. Оптическая плотность (ОП) преципитата тканевой реакции на VEGF-A в СХ во второй группе была статистически значимо выше относительно группы животных с АГ и контрольной группы — z=2,9 (p=0,004); z=3,2 (p<0,001), соответственно. В 1-й группе интенсивность реакции эндотелиального фактора роста сосудов в хряще была достоверно выше относительно контроля (z=2,6, p=0,008), но наименьшей среди экспериментальных групп (H=19,9, p=0,0002).

Площадь реакции на VEGF-A в хрящевой ткани суставов была статистически значимо выше при сочетании сердечно-сосудистых факторов относительно групп АГ, ГЛ и контроля — z=3,3 (p=0,001); z=2,4 (p=0,01); z=3,2 (p<0,001), соответственно. В группе животных с экспериментальной ГЛ площадь VEGF-A-реакции в СХ была достоверно выше относительно группы АГ и контроля — z=2,7

($p=0,006$); $z=2,9$ ($p=0,004$), соответственно. У животных с АГ относительная площадь ИГХ-реакции на VEGF-A была значимо выше относительно группы контроля ($z=2,2$, $p=0,03$) и минимальной среди экспериментальных групп ($N=21,6$, $p=0,0001$).

Эндотелиальный маркер CD34, измеренный в ИГХ-реакции по оптической плотности, был статистически значимо выше в СХ животных 2-й группы относительно 1-й группы и контроля — $z=2,9$ ($p=0,004$); $z=3,5$, ($p<0,001$), соответственно, не имела различий по сравнению с 3-й группой животных ($z=1,7$, $p=0,06$). ОП CD34 в хрящевой ткани 3-й группы была достоверно выше по сравнению с 1-й и контрольными группами — $z=3,3$ ($p<0,001$); $z=3,2$ ($p<0,001$), соответственно. Наименьшие значения ОП реакции хряща на CD34 среди экспериментальных групп были зафиксированы у животных с экспериментальной АГ ($N=21,6$, $p=0,0001$). Площадь позитивной реакции на CD34 в СХ была достоверно наибольшей во 2-й группе относительно 1-й, 3-й и контрольных групп — $z=2,9$ ($p=0,004$); $z=2,9$ ($p=0,004$); $z=3,2$ ($p<0,001$), соответственно. В группе ГЛ значения показателя SR CD34 были достоверно выше по сравнению с группами АГ и контроля — $z=2,6$ ($p=0,008$); $z=2,9$ ($p=0,004$), соответственно. У животных с АГ площадь ИГХ-реакции была достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($z=2,2$, $p=0,03$), но была наименьшей среди экспериментальных групп ($N=21,6$, $p=0,0001$).

В СХК оптическая плотность ИГХ-реакции VEGF-A была статистически значимо выше в 1-й группе (АГ) по сравнению со 2-й, 3-й и контрольной — $z=2,7$ ($p=0,006$); $z=-2,9$ ($p=0,004$); $z=3,3$ ($p<0,001$), соответственно. У животных с ГЛ и АГ (3-я группа) ОП реакции на VEGF-A была достоверно выше относительно 2-й и контрольной групп животных — $z=2,5$ ($p=0,01$); $z=3,2$ ($p<0,001$), соответственно. Наименьшая экспрессия VEGF-A в СХК среди экспериментальных групп наблюдалась во 2-й группе (21,2, $p=0,0001$), но была достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($z=3,2$, $p<0,001$).

Площадь тканевой реакции на VEGF-A в СХК была также статистически значимо выше при АГ относительно 2-й, 3-й групп и контроля — $z=3,0$ ($p=0,003$); $z=2,9$ ($p=0,004$); $z=3,5$ ($p<0,001$), соответственно. В группе животных с экспериментальным сочетанием АГ и ГЛ площадь VEGF-A-реакции в СХК была достоверно выше относительно группы ГЛ и контроля — $z=2,6$ ($p=0,009$); $z=3,5$ ($p<0,001$), соответственно. У животных с ГЛ данный показатель ИГХ-реакции на VEGF-A был значимо выше относительно группы контроля ($z=3,3$, $p<0,001$) и минимальной среди экспериментальных групп ($N=21,0$, $p=0,0001$).

Маркер сосудистого эндотелия CD34, измеренный в ИГХ-реакции по ОП, был статистически значимо выше в СХК животных 3-й группы относительно 1-й, 2-й и контрольной групп — $z=1,1$ ($p=0,3$); $z=2,9$ ($p=0,004$); $z=3,3$ ($p<0,001$), соответственно. ОП CD34 в костной ткани в группе АГ была достоверно выше по сравнению со 2-й и контрольными группами — $z=-2,7$ ($p=0,006$); $z=2,5$ ($p=0,01$), соответственно. Наименьшие значения ОП реакции СХК на CD34 среди экспериментальных групп были зафиксированы у животных с экспериментальной ГЛ ($N=20,1$, $p=0,0002$). Площадь положительной реакции СХК на CD34 была достоверно выше во 2-й группе относительно 1-й, 3-й и контрольных групп — $z=2,8$ ($p=0,005$); $z=2,4$ ($p=0,02$); $z=3,5$ ($p<0,001$), соответственно. В группе животных с экспериментальной ГЛ значения показателя SR CD34 в СХК были достоверно выше по сравнению с группами АГ и контроля — $z=2,8$ ($p=0,005$); $z=3,4$ ($p<0,001$), соответственно. У животных с АГ площадь ИГХ-реакции была достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($z=3,2$, $p<0,001$), но была наименьшей среди экспериментальных групп ($N=21,3$, $p=0,0001$).

Обсуждение

В условиях экспериментального воспроизведения АГ, ГЛ и их сочетания в тканях суставов наблюдается активация VEGF-A, увеличивается число CD34-позитивных клеток. Это дает основание предположить, что в условиях ангиометаболического стресса в суставных тканях развивается тканевая гипоксия, которая приводит к снижению pH. Тканевой ацидоз, как было показано [9] (2010), приводит к снижению экспрессии хондроцитами гена коллагена I типа (*COL1*), активирует экспрессию VEGF. Известно, что тканевой VEGF-A представляет собой димерный гликопротеин массой 40–45 кДа. Связываясь с рецептором VEGFR-2 фактор роста эндотелия сосудов стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов, повышает сосудистую проницаемость [10]. Аногенный эффект VEGF-A заключается в пролиферации CD34⁺ эндотелиальных клеток-предшественников [11]. В свою очередь CD34⁺ в физиологических условиях способствуют неоваскуляризации и стабилизации эндотелия через фосфатидил-инозитол-3-киназы (PI3K) — Akt-зависимую активацию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [12]. Однако в СХ, который является бессосудистой тканью, и в низковаскуляризированной СХК стимуляция CD34-положительных клеток способствует патологическому ангиогенезу, пролиферации костной ткани и ремоделированию тканей суставов [13].

В представленном исследовании установлено, что при экспериментальной АГ в СХК наблюдается повышенная экспрессия VEGF-A. Полученные

результаты позволяют предположить, что в условиях АГ формируется дисфункция эндотелия, приводящая к активации неэндотелиального VEGF-A, что способствует формированию гипертрофической дифференцировки хондроцитов и патологической неоваскуляризации СХ [14].

При экспериментальной ГЛ в СХ и СХК наблюдается преимущественная индукция VEGF-A и CD34. Выявленные молекулярные особенности влияния системной ГЛ на ткани суставов можно объяснить способностью липидов депонироваться в суставном хряще [3]. Отложение липидов в тканях, как известно, приводит к активации матричных металлопротеиназ и деградации межклеточного матрикса. С другой стороны, окисление липидов ведет к NADPH-зависимому окислительному стрессу [4]. Накопление активных форм кислорода в свою очередь запускает эндотелиальную и экстравазальную экспрессию VEGF-A, способствует миграции и дифференцировки CD34-позитивных клеток [15]. Было показано (2016), что количество CD34-положительных эндотелиоцитов в СХК при ОА ассоциировано с выраженностью субхондрального склероза, что позволило авторам предположить важную роль ангиопролиферации в патогенезе ОА [13].

При комбинированном воздействии кардиоваскулярных факторов наблюдается наиболее высокая экспрессия молекулярных механизмов кардио-

метаболического стресса, включая VEGF-A и CD34. Это позволяет судить о том, что комбинация двух ключевых управляемых факторов сердечно-сосудистой коморбидности способствует синергичному сочетанию описанных механизмов, приводя в конечном итоге к неоваскуляризации и ремоделированию соединительной ткани СХ и СХК.

Заключение

Таким образом, получены результаты, свидетельствующие о том, что сердечно-сосудистые факторы оказывают влияние на суставные ткани. Изученный процесс реализуется, в т.ч. через эндотелиальную дисфункцию, антигенные факторы и, как показали проведенные исследования, способен приводить к неадаптивному ремоделированию СХ и СХК. Это позволяет сделать предположение о принадлежности тканей суставов к органам-мишеням сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные данные позволяют судить о важной роли сердечно-сосудистой коморбидности в патогенезе дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов, могут способствовать разработке стратегии совместной профилактики сердечно-сосудистых и суставных заболеваний.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kabalyk MA. Prevalence of osteoarthritis in Russia: regional aspects of the dynamics of statistical indicators for 2011-2016. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(4):416-22. (In Russ.) Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):416-22. doi:10.14412/1995-4484-2018-416-422.
- Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Tiku ML, Shah R, Allison GT. Evidence linking chondrocyte lipid peroxidation to cartilage matrix protein degradation. Possible role in cartilage aging and the pathogenesis of osteoarthritis. *J Biol Chem*. 2000;275(26):20069-76.
- Kabalyk MA. Molecular phenotypes of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018;26(1):173. doi:10.1016/j.joca.2018.02.376.
- Radovanovic CA, dos Santos LA, Carvalho MD, Marcon SS. Arterial hypertension and other risk factors associated with cardiovascular diseases among adults. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014;22(4):547-53.
- Holwerda KM, Burke SD, Faas MM, et al. Hydrogen sulfide attenuates sFlt1-induced hypertension and renal damage by upregulating vascular endothelial growth factor. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):717-25. doi:10.1681/ASN.2013030291.
- Daub K, Langer H, Seizer P, et al. Platelets induce differentiation of human CD34+ progenitor cells into foam cells and endothelial cells. *FASEB J*. 2006;20(14):2559-61.
- Marketou ME, Kalyva A, Parthenakis FI, et al. Circulating endothelial progenitor cells in hypertensive patients with increased arterial stiffness. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(4):295-300. doi:10.1111/jch.12287.
- Das RH, van Osch GJ, Kreukniet M, et al. Effects of individual control of pH and hypoxia in chondrocyte culture. *J Orthop Res*. 2010;28(4):537-45. doi:10.1002/jor.20994.
- Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling — in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(5):359-71.
- Kamei N, Atesok K, Ochi M. The Use of Endothelial Progenitor Cells for the Regeneration of Musculoskeletal and Neural Tissues. *Stem Cells Int*. 2017;2017:1960804. doi:10.1155/2017/1960804.
- Urbich C, Dimmeler S. Risk factors for coronary artery disease, circulating endothelial progenitor cells, and the role of HMG-CoA reductase inhibitors. *Kidney Int*. 2005;67(5):1672-6.
- Geurts J, Patel A, Hirschmann MT, et al. Elevated marrow inflammatory cells and osteoclasts in subchondral osteosclerosis in human knee osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2016;34(2):262-9. doi:10.1002/jor.23009.
- Studer D, Millan C, Öztürk E, et al. Molecular and biophysical mechanisms regulating hypertrophic differentiation in chondrocytes and mesenchymal stem cells. *Eur Cell Mater*. 2012;24:118-35.
- Lassègue B, San Martín A, Griendling KK. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of NADPH oxidases in the cardiovascular system. *Circ Res*. 2012;110(10):1364-90. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.243972.

Ассоциации абсолютного риска остеопорозных переломов (FRAX®) и суммарного сердечно-сосудистого риска (SCORE) среди городского населения Российской Федерации

Мягкова М. А., Скрипникова И. А., Косматова О. В., Шальнова С. А., Выгодин В. А.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить распределение средних значений абсолютного риска (АР) остеопорозных переломов (ОПП) и суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) в зависимости от возраста, пола, климатогеографических условий, экономических особенностей регионов и оценить их ассоциации.

Материал и методы. Была проанализирована представительная выборка городского населения РФ из 7 регионов, включающих города: Вологда (СЗФО), Иваново (ЦФО), Волгоград (ЮФО), Тюмень (УФО), Владивосток (ДВФО), Владикавказ (СКФО), Кемерово (СФО) и Красноярск (СФО). Всего в одномоментном исследовании приняли участие 9143 респондента: женщины (n=6324) и мужчины (n=2819) в возрасте 40-69 лет. АР ОПП в течение ближайших 10 лет рассчитывался на основании российской модели FRAX® без учета минеральной плотности кости с помощью пакетной обработки. Для оценки суммарного ССР применялась шкала SCORE для стран с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний у лиц <65 лет. Для изучения ассоциаций рисков с базовыми экономическими показателями, характеризующими благосостояние регионов: валовый региональный продукт, среднедушевой доход и обязательное медицинское страхование (ОМС), были использованы отчет Росстата и официальные данные территориальных фондов ОМС за 2013г.

Результаты. В общей выборке средний АР основных ОПП составил 7,8% (8,9% у женщин и 5,5% мужчин), переломов бедра — 0,7% (0,9% у женщин и 0,4% у мужчин), и у женщин был достоверно выше, чем у мужчин (p=0,0001). Риск основных ОПП увеличивался к 70 годам у женщин в 2 раза, у мужчин в 1,2 раза. Риск ПБ от 40 к 70 годам увеличивался в 5,5 раз у женщин и 4,5 раза у мужчин. Доля лиц с высоким риском ОПП составила 16%. Средний ССР в выборке 40-64 лет составил 3,2%, что свидетельствовало об умеренном ССР в данной популяции. У мужчин ССР соответствовал высокому риску (6,1%), а у женщин — умеренному и составил 2,0%. У мужчин ССР был достоверно выше (p<0,0001), чем у женщин и возрастал с 40

до 65 лет в 4,3 раза, у женщин — в 7,3 раза. Высокий и очень высокий суммарный ССР были отмечены у 36% участников. Риск ОПП не зависел от климатогеографических условий, в то время как максимален высокий ССР был выявлен в самом северном регионе (г. Вологда) и градиентно снижался к югу (г. Владикавказ). Как между риском ОПП, так и ССР была выявлена обратная корреляционная связь с экономическими показателями благосостояния населения регионов. Продemonстрирована значимая положительная корреляция между риском ОПП и ССР.

Заключение. Риск переломов, определяемый с помощью алгоритма FRAX® позитивно ассоциируется с суммарным ССР (SCORE) как у мужчин, так и у женщин. Показан вклад социально-экономических условий региона и уровня благосостояния населения в формирование как костного, так и ССР, в то время как климатогеографические особенности играли роль только в повышении ССР. Полученные результаты позволяют предположить, что улучшение персонального обеспечения медицинской помощью граждан приведет к снижению риска осложнений остеопороза и атеросклероза, причем не зависимо от географии и климата региона.

Ключевые слова: остеопороз, остеопорозные переломы, абсолютный риск переломов, FRAX®, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, суммарный сердечно-сосудистый риск, SCORE, экономическое состояние региона.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):108–116
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-108-116>

Поступила 21/08-2019

Рецензия получена 22/08-2019

Принята к публикации 27/08-2019



Associations of absolute risk of osteoporotic fractures (FRAX®) and total cardiovascular risk (SCORE) in urban population of the Russian Federation

Myagkova M. A., Skripnikova I. A., Kosmatova O. V., Shalnova S. A., Vygodin V. A.

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the distribution of mean values of absolute risk (AR) of osteoporotic fractures (OPF) and cumulative cardiovascular risk (CVR) depending on age, gender, climatic and geographical conditions, economic characteristics of the regions and assess their associations.

Material and methods. A representative sample of the urban population of the Russian Federation from 7 regions was analyzed. We included participants from following cities: Vologda, Ivanovo, Volgograd, Tyumen, Vladivostok, Vladikavkaz, Kemerovo and Krasnoyarsk. In total, 9143

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (499) 553-67-51, +7 (916) 672-40-23

[Мягкова М. А. — н.с. отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0003-0897-3811, Скрипникова И. А.* — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Косматова О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0001-7036-4756, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических инфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Выгодин В. А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических инфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0615-4548].

respondents took part in the one-stage study: women (n=6324) and men (n=2819) aged 40-69 years. Over the next 10 years, OPF AR was calculated on the basis of the Russian FRAX® model without taking into account the bone mineral density using batch processing. To assess the total CVR, the SCORE scale was used for countries with a high risk of cardiovascular disease in people <65 years of age. To study the associations of risks with basic economic indicators characterizing the welfare of the regions: gross regional product, per capita income and compulsory medical insurance (CMI). We used the Rosstat report and official data of the territorial CMI funds for 2013.

Results. In the total sample, the average AR of the main OPF was 7,8% (8,9% in women and 5,5% of men), hip fractures — 0,7% (0,9% in women and 0,4% in men), and in women average AR was significantly higher than in men (p=0,0001). The risk of main OPF increased by 2 times to the age of 70, in men — by 1,2 times. The risk of hip fractures from 40 to 70 years increased 5,5 times in women and 4,5 times in men. There were 16% of people at high OPF risk. The average CVR in the sample of 40-64 years old was 3,2%, indicating a moderate CVR in this population. In men, CVR corresponded to a high risk (6,1%), and in women to moderate and amounted to 2,0%. In men, the CVR was significantly higher (p<0,0001) than in women and increased from 40 to 65 years old by 4,3 times, in women — 7,3 times. High and very high cumulative CVR were noted in 36% of participants. The risk of OPF did not depend on climatic and geographical factors, while the highest CVR was detected in the northernmost region (Vologda) and gradually decreased to the south (Vladikavkaz). Both between the risk of OPF and CVR, an inverse correlation was revealed with the economic parameters of population

well-being. A significant positive correlation between the risk of OPF and CVR was demonstrated.

Conclusion. The risk of fracture, determined using the FRAX® algorithm, is positively associated with cumulative CVR (SCORE) in both men and women. The contribution of the socio-economic factors of the region and the level of population well-being to the formation of both bone and cardiovascular risk is shown, while climatic and geographical features played a role only in increasing the CVR. The results suggest that improving of personal medical care will reduce the risk of complications of osteoporosis and atherosclerosis, regardless of the geography and climate of the region.

Key words: osteoporosis, osteoporotic fractures, absolute risk of fractures, FRAX®, cardiovascular diseases, atherosclerosis, cumulative cardiovascular risk, SCORE, economic condition of the region.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):108–116
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-108-116>

Myagkova M. A. ORCID: 0000-0003-0897-3811, Skripnikova I. A. ORCID: 0000-0002-1763-0725, Kosmatova O. V. ORCID: 0000-0001-7036-4756, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Vygodin V. A. ORCID: 0000-0003-0615-4548.

Received: 21/08-2019 **Revision Received:** 22/08-2019 **Accepted:** 27/08-2019

AP — абсолютный риск, AC — атеросклероз, ВРП — валовый региональный продукт, МПК — минеральная плотность кости, ОМС — обязательное медицинское страхование, ОП — остеопороз, ОПП — остеопорозные переломы, ПБ — перелом бедра, СДД — среднедушевой доход, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭСРС-РФ-I — Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации — часть I, FRAX® — fracture risk assessment tool (калькулятор для оценки 10-летней вероятности переломов), SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation (калькулятор для оценки 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий).

Коморбидность представляет серьезную и нарастающую проблему современной медицины, в развитии которой существенная роль принадлежит старению населения. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ассоциированные с атеросклерозом (АС), и остеопороз (ОП) являются классическими примерами хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), непосредственно связанных с возрастными изменениями в организме, и характеризуются высокой и постоянно растущей распространенностью. ССЗ и ОП занимают лидирующие позиции в структуре инвалидизации и смертности населения, и представляют большую социально-экономическую проблему для здравоохранения во всем мире, в т.ч. и РФ [1, 2].

В настоящее время открыты общие механизмы в патогенезе ОП и АС, не зависящие от возраста, показывающие, что в костной ткани и сосудистой стенке происходят сцепленные метаболические процессы, приводящие к потере костной массы с одной стороны и с другой стороны, атеросклеротическому поражению и кальцификации сосудистой стенки [3-5].

Также определены общие факторы риска (ФР) ССЗ, ассоциированных с АС, и остеопорозных переломов (ОПП), доказавших свое влияние на раз-

витие и прогрессирование обоих заболеваний [6, 7]. К ним, помимо возраста и пола, относят: курение, злоупотребление алкоголем, низкую физическую активность, особенности питания — избыточное употребление жирной пищи, дефицит кальция и витамина Д, отклонение массы тела от идеальной, гипопаратиреоз, сахарный диабет. Некоторые ФР включены в прогностические модели оценки рисков осложнений АС и ОП.

Наличие общих ФР и патогенетических механизмов у возраст-зависимых заболеваний создает предпосылки для поиска общих маркеров и разработки комплексных подходов для раннего выявления сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы и костной ткани с целью проведения своевременных профилактических мероприятий.

Несмотря на большое количество работ, доказавших ассоциации АС и ОП в эксперименте, эпидемиологических и клинических исследованиях, в настоящее время практически нет работ, отражающих связь этих заболеваний на уровне формирования рисков. Оценка рисков осложнений АС и ОП проводится независимо друг от друга, не учитывая связи между двумя этими процессами, и на сегодняшний день отсутствуют универсальные алгоритмы, которые позволили бы одновременно прогнозировать

вать эти коморбидные заболевания на доклиническом уровне. Учитывая, что АС и ОП в дебюте протекают бессимптомно, и зачастую диагностируются при появлении серьезных осложнений, определяющих высокий риск фатальных событий, обнаружение дополнительных общих маркеров осложнений АС и ОП, позволит разработать стратегии, направленные на ранее выявление сочетанной патологии, и адаптировать профилактические мероприятия для коморбидных состояний.

Наиболее приемлемой, доступной и часто используемой моделью для оценки абсолютного риска (АР) фатальных осложнений ССЗ в предстоящие 10 лет жизни является европейская шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation — калькулятор для оценки 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий) [8]. Для оценки АР ОПП в ближайшие 10 лет жизни (10-летней вероятности переломов) во многих странах предпочитают использовать простой и доступный алгоритм FRAX® (fracture risk assessment tool — калькулятор для оценки 10-летней вероятности переломов), одобренный Всемирной организацией здравоохранения [9, 10]. Причем применение алгоритма FRAX® без учета показателей минеральной плотности кости (МПК) позволяет широко применять его в регионах, плохо обеспеченных денситометрической техникой.

Шкалы индивидуального риска в виде электронных калькуляторов, результаты которых можно подвергнуть пакетной обработке, позволяют получить представление о среднем риске осложнений заболевания в отдельных регионах и, даже, странах. Учитывая обширную территорию РФ, этническое разнообразие, разное экономическое обеспечение регионов, вариабельность ФР, вероятно, что и суммарный средечно-сосудистый риск (ССР) и риск ОПП в разных климатогеографических ареалах будут отличаться. В связи с чем, распределение АР с помощью электронных версий шкал SCORE и FRAX® было изучено на случайных выборках городского населения в разных регионах РФ для дальнейшей разработки подходов их профилактики с учетом особенностей региона.

Цель работы — изучить распределение средних значений АР ОПП и суммарного ССР в зависимости от возраста, пола, климатогеографических условий, экономических особенностей регионов и оценить их ассоциации.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках многоцентрового наблюдательного исследования “ЭССЕ-РФ-1” (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, часть 1).

Была проанализирована представительная выборка городского населения РФ из 7 регионов, включающих города:

Вологда (СЗФО, n=976), Иваново (ЦФО, n=1309), Волгоград (ЮФО, n=1097), Тюмень (УФО, n=1279), Владивосток (ДВФО, n=1382), Владикавказ (СКФО, n=1621), Кемерово (СФО, n=1081) и Красноярск (СФО, n=398). Эти населенные пункты были отобраны с учетом климатогеографических и экономических особенностей региона России, обеспечили качественный сбор информации и полноценное заполнение анкет. Географически города располагались с севера на юг и с запада на восток. Крайней северной (а вместе с тем и самой западной) точкой исследования оказался г. Вологда (59°13' с.ш., 39°53' в.д.), крайней южной — г. Владикавказ (43°02' с.ш., 44°40' в.д.), крайней восточной — г. Владивосток (43°06' с.ш., 131°52' в.д.).

В каждом регионе формировалась стратифицированная случайная выборка по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений. Методика формирования выборки и протокол исследования были описаны ранее [11]. Отклик составил 80%.

Всего в одномоментном исследовании приняли участие 9143 респондента: женщины (n=6324) и мужчины (n=2819) в возрасте 40-69 лет, подписавшие информированное согласие. В общей выборке преобладали лица молодого и среднего возрастов (77%), респондентов в возрасте ≥65 лет было всего 112 человек, а лица >70 лет, не включались в исследование “ЭССЕ-РФ-1” согласно протоколу (таблица 1).

АР ОПП в течение ближайших 10 лет рассчитывался на основании российской модели FRAX® без учета МПК с помощью пакетной обработки. Для этого в общий вопросник исследования “ЭССЕ-РФ-1”, разработанный на основе адаптированных международных методик и построенный по модульному типу, были включены вопросы, содержащие информацию о ФР, входящих в калькулятор риска переломов FRAX®: пол, возраст, индекс массы тела, предшествующий низкоэнергетический перелом, перелом бедра (ПБ) у родителей, прием глюкокортикоидов, диагноз ревматоидного артрита, наличие вторичного ОП, табакокурение, злоупотребление алкоголем. Для оценки этих клинических ФР использовали критерии, прилагаемые к инструменту FRAX® [10]. Лиц с высоким риском переломов выделяли на основании уже перенесенных низкоэнергетических переломов в типичных для ОП участках скелета и с использованием графика, отражающего порог терапевтического вмешательства, предложенный Российской ассоциацией по остеопорозу в 2012г (рисунок 1) [12].

Для оценки суммарного ССР применялась шкала SCORE для стран с высоким риском ССЗ у лиц <65 лет,

Таблица 1

Распределение респондентов по возрасту и полу в общей выборке

Возраст, годы	Мужчины	Женщины	Всего респондентов
40-44	442	863	1305
45-49	547	1029	1576
50-54	601	1528	2129
55-59	584	1475	2059
60-64	606	1356	1962
65-69	39	73	112
Всего	2819	6324	9143

рекомендованная Европейским кардиологическим обществом и другими обществами по профилактике ССЗ в клинической практике, где в категорию высокого и очень высокого риска, помимо высоких значений SCORE от $\geq 5\%$ до $<10\%$ и $\geq 10\%$, соответственно, включены пациенты с клиническими проявлениями ССЗ [8].

Для изучения ассоциаций рисков с базовыми экономическими показателями, характеризующими благосостояние регионов: валовый региональный продукт (ВРП), среднедушевой доход (СДД) и обязательное медицинское страхование (ОМС), были использованы отчет Росстата [13, 14] и официальные данные территориальных фондов ОМС за 2013г [15].

Всем участникам измерялись антропометрические параметры, уровни артериального давления, регистрировалась электрокардиограмма покоя в 12 стандартных отведениях. Также однократно определяли уровни общего холестерина, глюкозы и креатинина в сыворотке крови.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA), включая алгоритмы описательной статистики, анализ средних и распределений ($\text{mean} \pm \text{SD}$), а также частот изучаемых показателей, корреляционный анализ с использованием коэффициентов Спирмана и Пирсона, дисперсионный анализ (ANOVA). Степень корреляции ранжировалась на слабую ($r=0-0,3$), умеренную ($r=0,3-0,5$), сильную ($r=0,5-1$). Значение достоверности $p < 0,05$ было принято как статистически значимое.

Результаты

Распределение АР ОПП (FRAX®) и суммарного ССР (SCORE) в зависимости от возраста и пола

В общей выборке средний АР основных ОПП составил 7,8% (8,9% у женщин и 5,5% мужчин), ПБ — 0,7% (0,9% у женщин и 0,4% у мужчин), и у женщин был достоверно выше, чем у мужчин

($p=0,0001$). Отмечался постепенный рост среднего АР основных ОПП с возрастом — с 5,9% в возрастной категории 40-44 года до 10,2% в возрастной категории 65-69 лет в общей выборке. Риск основных ОПП увеличивался к 70 годам у женщин в 2 раза, у мужчин в 1,2 раза. Если у женщин средний риск переломов неуклонно увеличивался с возрастом, то у мужчин наиболее высокий риск переломов отмечался в возрасте 60-64 года и затем имел тенденцию к снижению (рисунок 2А). Похожая закономерность прослеживалась и в отношении АР ПБ. Выявлено увеличение среднего АР ПБ с возрастом с 0,3% в группе 40-44 лет до 1,8% в группе 65-69 лет в общей выборке. У женщин этот показатель резко возрастал после 60 лет, в то время как линия тренда у мужчин была более пологая. Риск ПБ от 40 к 70 годам увеличивался в 5,5 раз у женщин и 4,5 раза у мужчин (рисунок 2Б).

Таким образом, у женщин АР как основных ОПП, так и ПБ был достоверно выше во всех возрастных

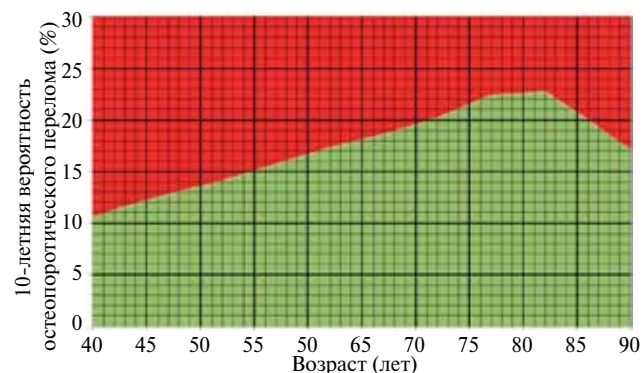


Рис. 1 Порог вмешательства на основании определения 10-летнего АР основных ОПП и возраста в РФ.

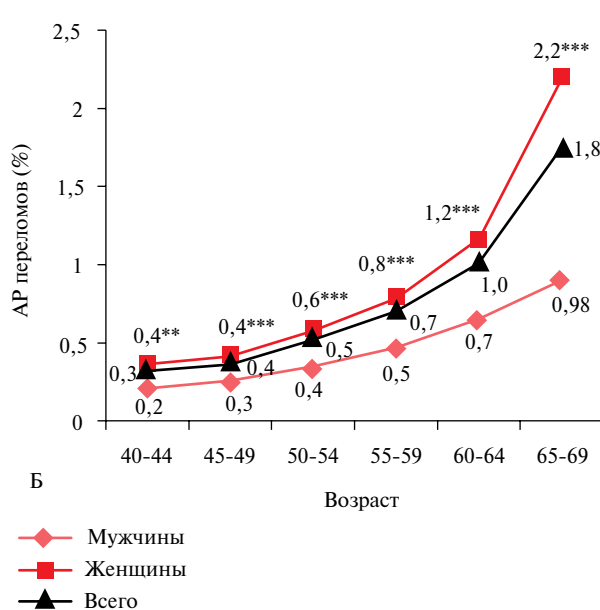
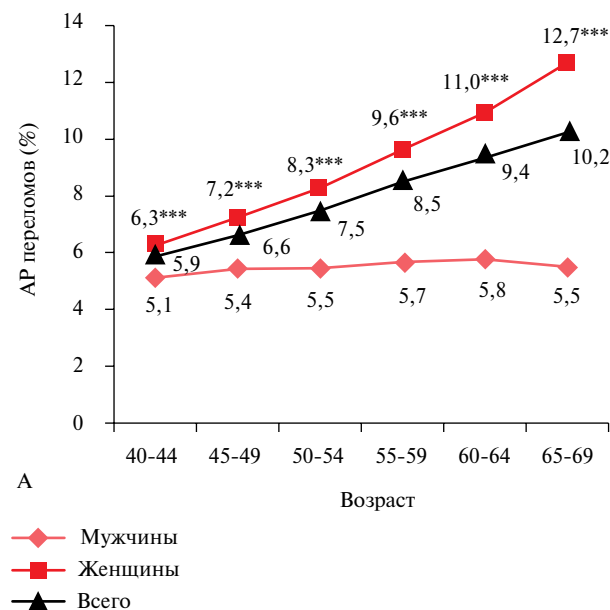


Рис. 2 (А, Б) Средний АР основных ОПП (А) и ПБ (Б) в зависимости от возраста и пола.

Примечание: статистическая достоверность различий между мужчинами и женщинами: ** — $p < 0,001$, *** — $p < 0,0001$.

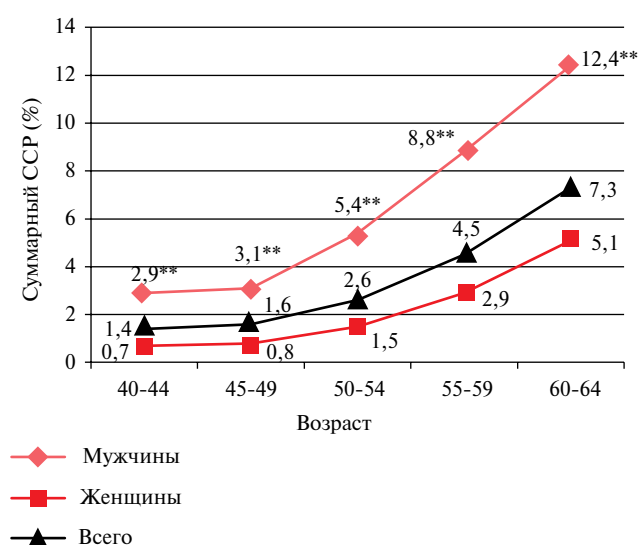


Рис. 3 Средний суммарный ССР в зависимости от возраста и пола. Примечание: статистическая достоверность различий между мужчинами и женщинами: ** — $p < 0,001$.

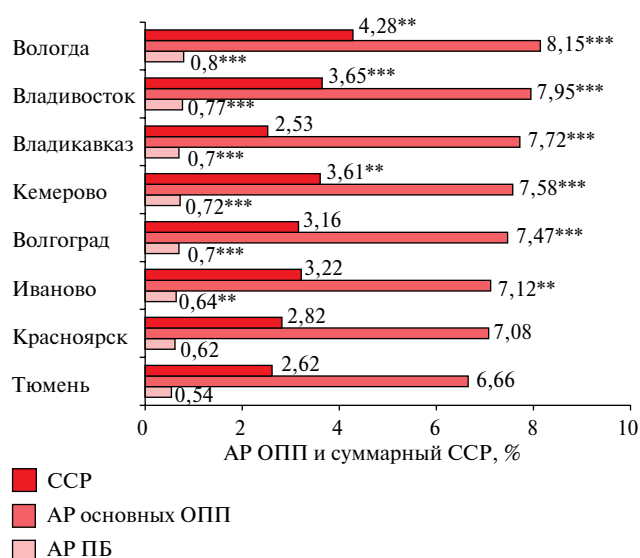


Рис. 4 Средние значения FRAX® и SCORE в разных городах РФ. Примечание: статистическая достоверность между показателями различных городов по сравнению с г. Тюмень: ** — $p < 0,001$, *** — $p < 0,0001$.

Таблица 2

Распределение средних значений AP ОПП и суммарного ССР у мужчин и женщин в разных городах РФ

	Города РФ							
	Вологда (59°13' сш/ 39°53' вд)	Владивосток (43°06' сш/ 131°52' вд)	Владикавказ (43°02' сш/ 44°40' вд)	Кемерово (55°19' сш/ 86°4' вд)	Волгоград (48°43' сш/ 44°30' вд)	Иваново (56°59' сш/ 40°58' вд)	Красноярск (56°01' сш/ 92°52' вд)	Тюмень (57°09' сш/ 65°32' вд)
Женщины								
Ср. суммарный ССР (%)	2,11*	2,82***	1,68	2,55**	1,89	2,03	1,85	1,54
Ср. 10-летняя вероятность основных ОПП (%)	10,04***	9,52***	9,81***	9,37***	9,16***	8,92***	8,54*	7,73
Ср. 10-летняя вероятность ПБ (%)	1,05***	1,03***	0,95***	0,97***	0,92***	0,86***	0,84*	0,71
Мужчины								
Ср. суммарный ССР (%)	6,88**	5,85*	6,15	6,17**	6,22	6,12	5,85	5,47
Ср. 10-летняя вероятность основных ОПП (%)	5,96***	5,94***	5,36**	5,58***	5,54***	5,15*	4,81	4,69
Ср. 10-летняя вероятность ПБ (%)	0,56***	0,52***	0,43*	0,47***	0,48***	0,42	0,41	0,37

Примечание: статистическая достоверность между показателями различных городов по сравнению с г. Тюмень: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$, *** — $p < 0,0001$; сш — северная широта, вд — восточная долгота.

группах в сравнении с мужчинами и нарастал быстрее с возрастом. Доля лиц с высоким риском ОПП, которым требуется назначение антиостеопорозной терапии для профилактики переломов, составила 16%.

Средний показатель суммарного ССР в выборке 40-64 лет составил 3,2%, что свидетельствовало об умеренном ССР в данной популяции. У мужчин

среднее значение суммарного ССР соответствовало высокому риску (6,1%), а у женщин этот показатель был в категории умеренного ССР, и составил 2,0%. У мужчин средний суммарный ССР был достоверно выше ($p < 0,0001$), чем у женщин.

В общей выборке суммарный ССР увеличивался с возрастом от умеренного в возрастной кате-

Таблица 3

Риск переломов и ССР в зависимости от благосостояния населения в разных городах РФ

Город	ВРП на 1 жителя, руб.	СДД, руб.	ОМС, руб.	Ср. АР основных ОПП (%)	Ср. АР ПБ (%)	Ср. суммарный ССР (%)
Тюмень (без автономных округов)	604 921,2	24 731,3	12782,87	6,66	0,54	2,62
Красноярск	441 084,9	24 921,7	11 915	7,08	0,62	2,82
Владивосток	297 224,3	24 342,5	10 459,34	7,95	0,77	3,65
Вологда	289 782,8	20 513,2	8 451	8,15	0,8	4,28
Кемерово	243 932,3	19 697,4	9 050,3	7,58	0,72	3,61
Волгоград	235 814,1	17 589,6	7 234,9	7,47	0,7	3,16
Владикавказ	168 268,3	17 788,1	7 595,7	7,72	0,7	2,53
Иваново	151 263,6	18 123,2	7 903,7	7,12	0,64	3,22

гории 40-44 года, 45-49 лет, 50-54 года и 55-59 лет до высокого в возрасте 60-64 года. Суммарный ССР у мужчин с 40 до 65 лет возрастал в 4,3 раза от умеренного до очень высокого, у женщин — в 7,3 раза от низкого до высокого. У мужчин суммарный ССР был достоверно выше ($p < 0,001$), чем у женщин во всех возрастных группах (рисунок 3).

Высокий и очень высокий суммарный ССР были определены у 36% участников. Доля городских жителей с высоким суммарным ССР была в 2 раза больше, чем с высоким АР ОПП.

Межрегиональные различия АР ОПП и суммарного ССР

При сравнении показателей АР основных ОПП и ПБ в разных городах России, как у мужчин, так и у женщин самые низкие показатели отмечались в г. Тюмень, в связи с чем, этот город был принят за референсный центр, а самые высокие — в г. Вологда.

АР основных ОПП и ПБ значительно менялся в зависимости от географии города и был выше в северной точке — в Вологде по сравнению с южной — во Владикавказе (8,15% vs 7,72%; $p < 0,05$), но градиента от северной широты к южной не наблюдалось. Между крайними городами на западе и востоке достоверной разницы в риске основных ОПП и ПБ выявлено не было (рисунок 4).

Суммарный ССР был выше в северной точке — в Вологде по сравнению с южной — во Владикавказе (4,28% vs 2,53%; $p < 0,0001$) и плавно снижался с севера на юг. Между крайними городами на западе и востоке наблюдалась достоверная разница ($p < 0,05$) в распределении ССР: выше на западе (г. Вологда, 4,28%), ниже на востоке (г. Владивосток, 3,65%), но градиента с запада на восток не выявлено. Самые низкие показатели среднего суммарного ССР выявлены в г. Владикавказ, но в сравнении с г. Тюмень не отмечено достоверной разницы в распределении риска (рисунок 4).

У мужчин самые высокие значения среднего ССР выявлены в Вологде, наименьшие — в Тюмени, Красноярске и Владивостоке, в то время как у женщин наиболее высокие показатели ССР — во Вла-

дивостоке, а самые низкие — в Тюмени и Владикавказе. АР основных ОПП и ПБ во всех городах был выше у женщин, чем у мужчин, в то время как суммарный ССР преобладал у мужчин во всех исследуемых городах (таблица 2).

Оценка связей АР ОПП и суммарного ССР с показателями благосостояния населения в разных городах РФ

Важной характеристикой региона служат экономические показатели, в связи с чем помимо изучения ассоциаций рисков с климатогеографическими особенностями разных регионов, была оценена их связь с некоторыми базовыми экономическими характеристиками регионов (таблица 3). Согласно отчету Росстата за 2013г — в период проведения представленного исследования, наиболее благоприятная экономическая ситуация определялась в городах Тюмень и Красноярск, где уровень ВРП на 1 жителя в 1,5-3 раза был выше, чем в других городах и отмечался максимальный уровень СДД. Согласно официальным данным территориальных фондов ОМС на 2013г, в г. Тюмень и г. Красноярск стоимость территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (на 1 жителя в год) была самой высокой.

В данном исследовании в городах Тюмень и Красноярск отмечались наименьшие значения среднего АР основных ОПП и ПБ. Наименьшие значения суммарного ССР были отмечены, помимо Тюмени и Красноярска, во Владикавказе.

При оценке корреляционной связи между ВРП и СДД со средней 10-летней вероятностью основных ОПП и ПБ были получены достаточно высокие коэффициенты корреляции: для основных ОПП с ВРП — $r = -0,48$, $p = 0,19$; с СДД — $r = -0,49$, $p = 0,18$; для ПБ с ВРП — $r = -0,44$, $p = 0,24$; с СДД — $r = -0,46$, $p = 0,21$, но они не достигали достоверности из-за небольшого количества регионов, включенных в исследование. Однако, при исследовании этих же экономических показателей, включая ОМС, с индивидуальной 10-летней вероятностью основных ОПП и ПБ была получена высоко достоверная

Таблица 4

Корреляции AP ОПП и суммарного ССР с показателями благосостояния населения

	ВРП, руб.		СДД, руб.		ОМС, руб.	
	г	р	г	р	г	р
Индивидуальная 10-летняя вероятность основных ОПП, % (n=9143)	-0,05	0,0001	-0,06	0,0001	-0,07	0,0001
Индивидуальная 10-летняя вероятность ПБ, % (n=9143)	-0,02	0,05	-0,03	0,002	-0,05	0,0001
Индивидуальный ССР, % (n=8868)	-0,054	0,0001	-0,06	0,0001	-0,06	0,0001

обратная корреляционная связь. Индивидуальный ССР обратно коррелировал со всеми исследуемыми показателями благосостояния населения (таблица 4).

Ассоциации AP ОПП (FRAX®) с суммарным ССР (SCORE)

В общей выборке была оценена связь между суммарным ССР (SCORE) и AP ОПП (FRAX®) с использованием корреляционного анализа. Выявлена умеренная и сильная положительная связь суммарного ССР как с AP основных ОПП (для женщин $r=0,47$, $p<0,0001$; для мужчин $r=0,21$, $p<0,0001$), так и с AP ПБ (для женщин $r=0,54$, $p<0,0001$; для мужчин $r=0,59$, $p<0,0001$), причем наиболее высокие коэффициенты корреляции отмечены с AP ПБ как у мужчин, так и у женщин.

Обсуждение

Стимулом для проведения исследования послужили накопленные знания о коморбидности ССЗ-АС и ОП, основанные на общих механизмах патогенеза этих заболеваний, о важности ранней диагностики и прогнозирования их осложнений, а также доступность и простота методов оценки ССР и риска ОПП на популяционном уровне. В ряде предшествующих исследований изучались связи между риском переломов и ССР на уровне суррогатных маркеров: МПК и сосудистой кальцификации. Целью работы было изучить интегрированные риски, основанные на клинических факторах, во многом общих для ОП и АС. Ценность исследования обусловлена возможностью оценки рисков наиболее распространенных ХНИЗ в случайных выборках городского населения РФ.

В результате проведенного исследования в общей выборке городского населения РФ были выявлены умеренные средние риски ОПП и фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Риск ОПП и ССР увеличивались с возрастом как у женщин, так и у мужчин, но с разной скоростью и в разные возрастные периоды. Риск ОПП был выше у женщин, а ССР — у мужчин, независимо от возраста. Непрерывный рост 10-летней вероятности основных ОПП и ПБ с возрастом и снижение риска после 80-85 лет из-за преобладания вероятности смерти над риском переломов были отмечены как в зарубежных исследованиях, так и в отечественных [16-19].

Постоянный рост риска переломов с возрастом в настоящем исследовании связан с относительно “молодой” выборкой. Тренды ССР у мужчин и женщин соответствовали описанным ранее [20, 21].

Доля лиц с высоким риском ОПП, которым требуется назначение антиостеопорозной терапии для профилактики переломов, составила 16% от общей выборки, что было в 2 раза меньше описанного в другом эпидемиологическом исследовании “Остеоскрининг-Россия” [17]. Эти различия можно объяснить более молодым возрастом участников “ЭССЕ-РФ-I”, поскольку лица ≥ 70 лет не включались в исследование согласно протоколу. С этим фактом связаны и относительно невысокие показатели среднего риска ОПП и, особенно, ПБ в данной работе.

Высокий ССР был выявлен у 36% участников и встречался в 2 раза чаще, чем высокий AP ОПП, что объясняется более ранним повышением ССР и, особенно, у мужчин (в интервале 40-45 лет). Риск ОПП значительно увеличиваются после 55-60 лет, в первую очередь, у женщин.

AP основных ОПП и ПБ значимо менялся в зависимости от географии города и был выше в северной точке — в Вологде по сравнению с южной — во Владикавказе (8,15% vs 7,72%; $p<0,05$), но градиента от северной широты к южной не наблюдалось, что свидетельствовало о незначительном вкладе климатогеографических условий в риск переломов. В предыдущей публикации авторов было продемонстрировано отсутствие различий в частоте предшествующих низкотравматичных переломов в разных регионах РФ, являющихся важным компонентом риска ОПП [22]. Хотя в других странах, например, в Великобритании частота переломов в Лондоне (юго-восток) была на 50% ниже, чем в городах Шотландии (северо-запад) [23].

В отличие от риска переломов был выявлен отчетливый градиент суммарного ССР с максимальными значениями на севере (г. Вологда) и минимальными — на юге РФ (г. Владикавказ). Более высокие значения ССР были отмечены на западе (г. Вологда) по сравнению с востоком РФ (г. Владикавказ), но плавного снижения ССР по направлению с запада на восток не отмечено. По-видимому, климатические условия оказывают значительное влияние на формирование ССР наряду с традици-

онными ФР. Поскольку курение вносит важный вклад в оценку ССР, в ранее выполненном анализе именно во Владикавказе и Тюмени распространенность курения у женщин была наименьшей, наиболее высокие показатели — во Владивостоке, а у мужчин курение наименее распространено во Владивостоке и Тюмени [22]. Примечательно, что в исследовании “ЭССЕ-РФ-I” смертность от болезней системы кровообращения у мужчин была наивысшей в Вологде, наименьшей — в Тюмени и Красноярске, а среди женщин самые высокие показатели смертности — во Владивостоке, самые низкие — Тюмени и Владикавказе, т.е. в регионах с высокой смертностью был обнаружен наиболее высокий ССР [24].

Социально-экономические условия играют большую роль в развитии и прогрессировании ХНИЗ, поэтому представляло интерес изучение вклада социально-экономических факторов в формирование рисков ОПП и ССР. Полученные данные свидетельствуют о том, что экономические условия регионов, особенно, доступность бесплатной медицинской помощи, играют важную роль в сохранении здоровья населения. Даже небольшое увеличение бюджета на ОМС будет способствовать снижению рисков осложнений АС и ОП, причем не зависимо от климатогеографических условий региона.

В предыдущем исследовании авторов связь доклинических факторов АС с МПК у 107 постменопаузальных женщин продемонстрировано, что пациенты с высоким кардиоваскулярным риском имели высокий риск как основных ОПП, так и ПБ [25].

В настоящем исследовании, выполненном на случайной представительной выборке городского населения РФ, была обнаружена значимая позитивная связь между ССР и риском переломов, особенно переломов проксимального отдела бедра, как у женщин, так и у мужчин. Полученные результаты были сходны с единичными исследованиями в этой области. Работа по изучению взаимосвязи ССР и риска ОПП была проведена австралийскими учеными с применением Фремингемской шкалы для оценки риска ССЗ и австралийской модели FRAX® без включения МПК для оценки риска ОПП у 358 женщин в возрасте 45-74 лет [26]. Авторы продемонстрировали, что женщины с высоким 10-летним риском основных ОПП имели более высокий ССР 4,63% vs 8,36%, ($p=0,001$). В множественном регрессионном анализе 5-летний риск ССЗ достоверно ассоциировался с 10-летним риском как

основных ОПП ($\beta=0,095$, $p=0,001$), так и ПБ ($\beta=0,055$, $p=0,001$). В другом исследовании, проведенном в Польше среди 79 постменопаузальных женщин, оценивалась корреляция между 10-летним риском фатальных ССЗ с применением европейской шкалы SCORE и 10-летним риском ОПП с помощью польской модели FRAX® и фиксированного порога терапевтического вмешательства [27]. 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий (SCORE) коррелировал с ОП, диагностированным по рентгеновской денситометрии, и с 10-летней вероятностью (FRAX®) как основных ОПП, так и ПБ.

Заключение

Настоящее эпидемиологическое исследование позволило применить шкалы SCORE и FRAX® (российскую модель FRAX®) в случайных выборках разных регионов РФ и впервые в РФ показать, что как у мужчин, так и у женщин, между риском переломов, определяемым с помощью алгоритма FRAX®, и суммарным ССР (SCORE) имеется значимая позитивная связь. Показан вклад социально-экономических условий региона и уровня благосостояния населения в формирование как костного, так и ССР, в то время как климатогеографические особенности играли роль только в повышении ССР. Полученные данные позволяют предположить, что улучшение персонального обеспечения медицинской помощью граждан приведет к снижению риска осложнений ОП и АС, причем не зависимо от географии и климата региона. Межрегиональная неоднородность рисков свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований по первичному изучению и мониторингу ФР ОП и АС в разных регионах и оценки рисков их осложнений с последующей разработкой адресных профилактических программ и совершенствованием профилактических подходов с учетом особенностей региона, в т.ч. экономических.

Ограничения исследования:

В рамках исследования не представлялось возможным оценить риск переломов у лиц >70 лет, поскольку старшие возрастные группы не были предусмотрены протоколом исследования “ЭССЕ-РФ-I”. Не были оценены риски с помощью SCORE и FRAX® в Приволжском ФО.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Boytsov SA, Samorodskaya IV. Dynamics of cardiovascular mortality among men and women in subjects of Russian Federation (2002 to 2011). *Kardiologiya*. 2014;54(4):4-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации (2002-2011 гг.). *Кардиология*. 2014;54(4):4-9. doi:10.18565/cardio.2014.4.4-9.
- Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KY, et al. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(1):155-68. (In Russ.) Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):155-68. doi:10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
- Lampopoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz D.P. Osteoporosis — a risk factor for cardiovascular disease? *Nat. Rev. Rheumatol*. 2012;8:587-98. doi:10.1038/nrrheum.2012.120.
- Skrpnikova IA, Abirova ES, Alikhanova NA, Kosmatova OV. Vessel stiffness, calcification and osteoporosis. Common pathogenetic components. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):95-102. (In Russ.) Скрипникова И.А., Абилова Э.С., Алиханова Н.А., Косматова О.В. Сосудистая жесткость, кальцификация и остеопороз. Общие патогенетические звенья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):95-102. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-95-102.
- Muniyappa R, Tella SH. Osteoporosis and Cardiovascular Disease in the Elderly. *Conn's Handbook of Models for Human Aging*. 2nd Edition. 2018. SECTION IV. Chapter 53. 721-733. doi:10.1016/B978-0-12-811353-0.00053-1.
- Skrpnikova IA, Oganov RG. Osteoporosis and cardiovascular disease (CVD) due to atherosclerosis (AS) in postmenopausal women: a commonality of behavioral and social risk factors. *Osteoporosis and osteopathy*. 2009;12(2):5-9. (In Russ.) Скрипникова И.А., Оганов Р.Г. Остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклерозом (АС), у женщин постменопаузального периода: общность поведенческих и социальных факторов риска. *Остеопороз и остеопатия*. 2009;12(2):5-9.
- den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl Lilian HD, Raterman HG, Lems WF. (Sub) clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13(1):R5. doi:10.1186/ar3224.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int*. 2008;19(4):385-97. doi:10.1007/s00198-007-0543-5.
- FRAX® (WHO Fracture Risk Assessment Tool). Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=22>
- Research Organizing Committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *The Rus. J. of Preventive Med. and Pub. Health*. 2013;6:25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25-34.
- Clinical recommendations for the prevention and management of patients with osteoporosis. Edited by O.M. Lesnyak; Russian Association for Osteoporosis. Yaroslavl: IPK "Litera", 2012. p.24. (In Russ.) Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Под редакцией О.М. Лесняк; Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: ИПК "Литера", 2012. 24 с. ISBN 978-5-904729-76-9.
- EMISS state statistics. Total regional income per capita in regions of Russian Federation. ЕМИСС. (In Russ.) Государственная статистика. Валовой региональный продукт на душу населения по субъектам РФ. <https://www.fedstat.ru/indicator/42928>
- Federal Statistics Service of Russian Federation. Mean monetary income per capita in regions of Russian Federation. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. Среднедушевые денежные доходы населения по субъектам РФ. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/level/
- Territorial funds of mandatory state health insurance. Regional programs of free health care in regions of Russian Federation. (In Russ.) Территориальные фонды ОМС. Территориальные программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в субъектах РФ. <http://www.ffoms.ru/system-oms/territorial-funds/>
- Lesnyak OM, Yerzhova OB, Belova KYU, et al. Epidemiology of osteoporotic fractures in the Russian Federation and the Russian model of FRAX. Osteoporosis and osteopathy. 2014;3:3-8. (In Russ.) Лесняк О.М., Ершова О.Б., Белова К.Ю. и др. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и российская модель FRAX. *Остеопороз и остеопатия*. 2014;3:3-8.
- Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Assessment of 10-year probability of osteoporotic fractures with the Russian model of FRAX® in a population-based sample 5 regions of Russia. *Meditinsky sovet J. (Medical Council)*. 2017;15:103-7. (In Russ.) Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов с помощью российской модели FRAX в популяционных выборках 5 регионов России. *Медицинский совет*. 2017;15:103-7. doi:10.21518/2079-701X-2017-0-103-107.
- Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res*. 2002;17(7):1237-44. doi:10.1359/jbmr.2002.17.7.1237.
- Strom O, Borgstrom F, Kanis JA, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Association (EFPIA). *Arch. Osteoporos*. 2011;6(1-2):59-155. doi:10.1007/s11657-011-0060-1.
- Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):29-37. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):29-37. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
- Mychka VB. A woman's heart. M: Moscow. 2012. p. 191. (In Russ.) Мычка В.Б. Женское сердце. М: Москва. 2012. 191 с. ISBN 978-5-88149-543-5.
- Skrpnikova IA, Guryev AV, Shalnova SA, et al. The prevalence of clinical factors used for risk assessment of osteoporotic fractures. *Preventive Medicine*. 2016;19(5):32-40. (In Russ.) Скрипникова И.А., Гурьев А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность клинических факторов риска, используемых для оценки риска остеопоротических переломов. *Профилактическая медицина*. 2016;19(5):32-40. doi:10.17116/profmed201619532-40.
- Curtis EM, van der Velde R, Moon RJ, et al. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988-2012: variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status. *Bone*. 2016;87:19-26. doi:10.1016/j.bone.2016.03.006.
- Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions — Participants of the "Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions" study. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(5):6-11. (In Russ.) Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". *Российский кардиологический журнал*. 2012;(5):6-11. doi:10.15829/1560-4071-2012-5-6-11.
- Alikhanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):51-6. (In Russ.) Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н. и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):51-6. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-51-56.
- Makovey J, Macara M, Chen JS, et al. High osteoporotic fracture risk and CVD risk co-exist in postmenopausal women. *Bone*. 2013;52(1):120-5. doi:10.1016/j.bone.2012.09.025.
- Kawinska-Hamala A, Kawiński A, Stanek K, et al. Correlations between 10-year risk of death from cardiovascular diseases and 10-year osteoporotic fracture risk in postmenopausal women. *Endokrynologia Polska*. 2017;68(4):390-7. doi:10.5603/EP.a2017.0030.

Аналитический комплекс биохимических маркеров для доклинической диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Гуманова Н. Г.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Благодаря достижениям мировой научной мысли, клинко-диагностические лаборатории, и диагностические центры, получили в распоряжение возможность анализа огромного количества биохимических маркеров различной природы, и их арсенал год от года пополняется. В предлагаемой статье рассматривается комплекс валидных биомаркеров, объединенных с целью биомедицинской доклинической диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве обоснования выбора именно этих биохимических маркеров приведены триггерные процессы, лежащие в основе развития сердечно-сосудистой патологии, с которыми ассоциированы избранные биохимические маркеры. Диагностический комплекс составлен на основе принципа “необходимого и достаточного”, с учетом финансовой целесообразности, и возможности измерения избранных маркеров в широкой сети клинко-диагностических центров или лабораторий. Обзор предназначен в помощь клиницистам с целью более детального понимания

начальных, доклинических, стадий сердечно-сосудистых заболеваний, как самой распространенной причине смертности населения в России, а также для широкой аудитории, обучающейся или специализирующейся в области кардиологии.

Ключевые слова: биохимические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, диагностические тесты, валидация, доклиническая диагностика.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):117–127
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-117-127>



Поступила 22/05-2019

Получена рецензия 10/06-2019

Принята к публикации 17/06-2019



Analytical complex of biochemical markers for preclinical diagnosis and prevention of cardiovascular diseases

Gumanova N. G.

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Due to the achievements of world scientific thought, clinical diagnostic laboratories and diagnostic centers have been given the opportunity to analyze a huge number of biochemical markers of various nature, and their arsenal is replenished from year to year. This article discusses a complex of valid biomarkers, combined for the purpose of biomedical preclinical diagnosis and prevention of cardiovascular diseases. As a justification for the choice of these biochemical markers, we gave trigger processes that underlie the development of cardiovascular pathology, with which selected biochemical markers are associated. The diagnostic complex is based on the “necessity and sufficiency” principle, taking into account financial feasibility, and the ability to measure selected markers in a wide network of clinical diagnostic centers or laboratories. The review is intended to help clinicians with a view to a more detailed understanding of the initial, preclinical stages of cardiovascular

diseases, as the most common cause of mortality in Russia, as well as for a wide audience studying or specializing in cardiology.

Key words: biochemical markers, cardiovascular diseases, diagnostic tests, validation, preclinical diagnosis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Gumanova N. G. ORCID: 0000-0002-6108-3538.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):117–127
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-117-127>

Received: 22/05-2019 **Revision Received:** 10/06-2019 **Accepted:** 17/06-2019

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АФК — активные формы кислорода, ГЛЮТ — белки-транспортёры глюкозы, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИР — инсулинрезистентность, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, ОС — окислительный стресс, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, EBV — вирус Эпштейна-Барр, FDA — Food and Drug Administration, *H. Pylori* — *Helicobacter pylori*, HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности, HSV-2 — простой вирус герпеса типа 2, IL-6 — интерлейкин-6, PAI-1 — ингибитор тканевого активатора плазминогена, TNF-α — фактор некроза опухоли альфа.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (905) 771-18-36, (499) 553-68-51

e-mail: gumanova@mail.ru

[Гуманова Н. Г. — к. б. н., в. н. с. отдела изучения биохимических маркеров хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6108-3538].

Введение

Биохимический маркер в широком смысле — это вещество, связанное с функционированием какого-либо метаболического или регуляторного узла. Понятие “биомаркер” было уточнено в 2001г Национальным Институтом Здоровья США, как характеристика, которую можно объективно измерить, и которая может служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или контроля терапевтического вмешательства [1].

Процесс валидации биохимического маркера можно представить по модели, предложенной в 2005г, выстроенной по аналогии с моделью внедрения новых лекарственных препаратов [2]. Эта модель включает в себя несколько фаз клинических испытаний, целью которых является:

- определение референсного интервала,
- демонстрация количественной взаимосвязи фактора с заболеванием и взаимосвязи фактора и заболевания на пациентах с подозрением на это заболевание,
- оценка клинической целесообразности использованного лабораторного теста,
- оценка прогностических свойств этого диагностического теста.

Фактор риска (ФР) — статистически доказанная величина, рассчитываемая при проведении проспективных клинических испытаний с периодом наблюдения, достаточным для получения количества конечных точек, достаточного для обеспечения необходимой статистической мощности исследования. Из огромного количества новых биохимических маркеров до валидации доходят единицы. В США валидацией биомаркеров в качестве диагностических тестов занимается FDA (Food and Drug Administration). В России аналогичная функция пока не отрегулирована. По данным FDA, всего из 314 маркеров белковой природы, представленных на одобрение в качестве диагностических тестов за период с 1977г по настоящее время, FDA одобрила 109, по которым доказательная база была сочтена достаточной для валидации [3]. Остальные 205 широко изучаемы белковых параметров были отклонены FDA в связи с противоречивыми результатами клинических испытаний. Интересно, что из всех белковых маркеров, представленных на одобрение FDA, ~80% были представлены до 1993г, остальные 20% — за последние 15-20 лет. Это демонстрирует, что скорость представления новых тестов к валидации за последние 15-20 лет снизилась почти в 6 раз, и составила ~1-1,5 в год, в то время как за 1977-1993гг средняя скорость представления новых тестов к валидации составляла ~5,8 тестов в год [3]. Возможно, это связано с тем, что, благодаря росту аналитических возможностей, ежегодно открывается все большее количество новых биохимических маркеров.

При этом на валидацию новых биохимических маркеров не хватает ресурсов, поскольку клинические испытания биомаркера в качестве диагностического теста требует существенных материальных вложений.

Чтобы определить комплекс биохимических маркеров для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), необходимо выделить начальные, триггерные состояния, лежащие в основе развития сердечно-сосудистой патологии.

Пусковые механизмы развития ССЗ

Пусковые механизмы ССЗ представлены на схеме (рисунке 1). К ним относятся окислительный стресс (ОС), эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, инсулинрезистентность (ИР) и нарушения гемостаза.

Окислительный стресс

ОС характеризуется дисбалансом между продукцией высокореакционноспособных кислородсодержащих соединений или активных форм кислорода (АФК) и способностью организма обезвреживать эти соединения, восполняя нанесенный ими ущерб [4]. К АФК относят свободные радикалы, высокореакционноспособные ионы, которые, реагируя с различными биологически активными соединениями, в т.ч. с ферментами, окисляют их, изменяя таким образом их функции. ОС проявляется в повышенном синтезе супероксид-иона, нитрозил-иона, нитрат-иона, оксида азота и др. и является пусковым механизмом в патогенезе многих хронических неинфекционных заболеваний [4]. В результате ОС и взаимодействия с различными АФК повышается продукция окисленных липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛНП, ЛВП) [5], возникают поломки дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), происходит окисление регуляторных, ферментативных систем и структурных белков. В результате нарушается функционирование биологических систем, что стимулирует атерогенез [6]. Многие хронические заболевания сопряжены с воспалением, которое может не иметь клинических проявлений и не быть выявленным рутинным анализом крови, но при этом служить иницирующим и сопровождающим фактором заболевания. Воспаление — ключевой триггер атеросклероза на всех этапах его развития [6]. Повышенный уровень окисленных ЛНП характерен для пациентов с острым коронарным синдромом и сопряжен с эндотелиальной дисфункцией. ОС сопутствует также развитию онкологических заболеваний, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, Х-синдрома, витилиго и многих других заболеваний. Было показано, что метаболическим синдромом (МС), состоянием, суммирующее риски ССЗ, ассоциировано с повышенным уровнем супероксид-иона, нитрозил-иона, окисленных ЛНП. Повы-

шенный уровень окисленных ЛНП в сосудистой стенке и в циркулирующей крови являлся ФР сердечно-сосудистых осложнений [5].

С-реактивный белок (СРБ) — валидный биохимический маркер воспаления

СРБ — белок плазмы крови, выполняющий защитную функцию, относится к группе белков острой фазы, концентрация которых повышается при воспалении. Молекулярная масса мономера 25 кДа. Белки этого семейства пентраксинов состоят из пяти субъединиц. СРБ был открыт Tillet и Francis в 1930г в плазме пациентов, больных пневмонией, и так назван из-за своей способности связывать и осаждать С-полисахарид пневмококков [7]. В основном, плазменный уровень СРБ определяется экспрессией этого белка в печени. Цитокины — интерлейкин-6 (IL-6), в меньшей степени — IL-1 β , и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) активируют синтез СРБ на уровне транскрипции [7]. Одна из функций СРБ состоит в связывании вредных компонентов, нуклеопротеинов, бактериальных токсинов, модифицированных липопротеинов. Во время воспаления, уровень СРБ в плазме может повыситься за 24-72 ч в 1 тыс. раз, по сравнению с нормальными значениями, которые у здоровых лиц могут быть ниже уровня детекции [7]. Базальный уровень СРБ, измеренного высокочувствительным методом, может служить ФР ССЗ [8, 9]. Согласно современным данным, СРБ в низких концентрациях рассматривают не только как маркер острой фазы воспаления, когда его значения в сыворотке значительно повышены, но и как прогностический фактор развития ССЗ, когда его концентрация >3 мг/мл [9]. Во всех масштабных исследованиях по оценке СРБ как ФР ССЗ повышение сердечно-сосудистых рисков начинается с пограничного значения концентрации СРБ — 1-3 мг/л.

Как указано выше, СРБ ассоциирован с ИР, артериальной гипертензией (АГ), низким уровнем холестерина (ХС) ЛВП, гипертриглицеридемией, а также с уровнем провоспалительных цитокинов — IL-6 и TNF- α [5]. Повышенный индекс массы тела и ИР — практически гаранты хронического воспаления, что подтверждается прочной взаимосвязью между уровнем СРБ, абдоминальным ожирением и ИР [10], где на репрезентативной выборке жителей США — 8570 человек >20 лет, у пациентов с МС, который диагностировали по критериям NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III), как правило, обнаруживали более высокий уровень маркеров воспаления — СРБ, фибриногена и лейкоцитов [10]. Все эти результаты свидетельствуют о патогенном влиянии ОС и его прочной взаимосвязи с СРБ, а также с начальными патологическими процессами, таким как дисфункция эндотелия и МС. Следует сделать вывод, что во всех масштабных про-



Рис. 1 Пусковые механизмы ССЗ и ассоциированные с ними биохимические маркеры.

спективных исследованиях по оценке СРБ как ФР ССЗ, число которых достигает в настоящее время тридцати одного, повышение сердечно-сосудистых рисков начинается с пограничного значения концентрации СРБ, равной 1 мг/л [11]. Для оценки степени воспаления в лабораторный диагностический комплекс биохимических маркеров включен анализ на СРБ в сыворотке крови.

Вирусы и бактерии — инициаторы ОС и воспаления

Бактерии и вирусы — основные инициаторы воспаления в организме человека. Бактерии — это прокариоты, простые клетки малых размеров, у которых генетический материал не окружен мембраной. Многие бактерии являются патогенными, т.к. паразитируют внутри организма хозяина. Многие бактерии, являющиеся в норме безопасными для человека или даже обычными обитателями его кожи или кишечника, в случае нарушения иммунитета или общего ослабления организма способны обнаруживать патогенные свойства. Вирусы (virus — “яд”) представляют собой неживые надмолекулярные структуры, состоящие из одной молекулы нуклеиновой кислоты и окружающей ее белковой оболочки. Вирусы способны заражать специфические для них клетки, заставляя их воспроизводить вирусные частицы в соответствии с генетической информацией, содержащейся в вирусной ДНК. При внедрении вируса в клетку-хозяина, ДНК, несущая генетическую информацию вируса, подчиняет себе клетку-хозяина, нарушая ее функционирование и переключая клетку с синтеза нормальных клеточных компонентов на производство множества новых дочерних вирусных частиц. В одном случае, вирионы высвобождаются из клетки-хозяина, что приводит к гибели и лизису клетки-хозяина, в другом — вирусный генетический материал внедряется и остается внутри клетки-хозяина, незначительно влияя на ее жизнеспособность, но приводя к существенным изменениям внешнего вида и функций клетки-хозяина. Некоторые вирусы чрезвычайно

патогенны для человека. К ним относят вирусы, вызывающие оспу, полиомиелит, грипп, простудные заболевания, мононуклеоз и опоясывающий лишай. Считают, что причиной рака могут быть вирусы, которые способны находиться в клетке в латентном состоянии.

Открытие патогенных свойств у бактерий и вирусов продолжается, и на сегодняшний день к числу заболеваний вирусной (инфекционной) этиологии относят, в частности, вирусный (инфекционный) миокардит [12].

Повреждение сосудистой стенки, ассоциированное с воспалением, окончательно признано существенной составляющей атерогенеза [6]. Однако причины, вызывающие воспаление, с последующим развитием ССЗ, до конца не идентифицированы. Кандидатом на роль триггера воспалительного процесса и аутоиммунной реакции является инфекция, как источник хронического локального или системного воспаления. В отличие от бактериальной инфекции, вирусная инфекция может присутствовать в организме в латентной фазе, а для вирусов герпеса известны прямые проатерогенные эффекты, связанные с повреждением сосудистых стенок.

Среди всех остальных патогенных микроорганизмов, лидирующие позиции по развитию ССЗ занимают вирус Эпштейна-Барр (EBV), простой вирус герпеса типа 2 (HSV-2) и *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*). У пациентов с серопозитивными пробами к антителам против указанных патогенов, риск смерти от сердечно-сосудистых событий возрастал в 2-3 раза, по сравнению с пациентами с отрицательными серологическими пробами. Следует отметить, что повышенный риск фатальных исходов был сопряжен с серопозитивностью к IgG vs HSV-2, и IgA (но не IgG) vs вируса EBV и *H. Pylori*. Предположительно, это может быть связано с тем, что IgA, в отличие от IgG, отражают состояние относительно недавно перенесенного первичного или вторичного инфицирования.

Результаты, крупного проспективного исследования подтверждают гипотезу о том, что количество инфекционных агентов, персистирующих у индивидуума, вносит независимый вклад в долгосрочный прогноз в отношении смерти вследствие сердечно-сосудистой патологии в когорте пациентов с верифицированной коронарной болезнью сердца [13]. В исследование были включены 1018 человек, которых исследовали на наличие антител, IgG и IgA, к 8 патогенам: к вирусу герпеса типа 1 и HSV-2, цитомегаловирусу, вирусу EBV, *H. Pylori*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Исследовали концентрацию СРБ в крови этих пациентов. Кардиоваскулярные эпизоды с летальным исходом отслеживали в течение в среднем 3,1 года (максимум 4,3 года). У серопозитивных

пациентов к одному из трех указанных патогенов — вирусу Эпштейна-Барр ($p=0,001$), *H. pylori* ($p=0,002$) и HSV-2 ($p=0,045$) риск смерти от сердечно-сосудистых событий был в 2 раза, а то и в 3 раза выше, по сравнению с пациентами с отрицательными серологическими пробами. Суммирование инфекционной нагрузки значительно повышало риск прогноза. У пациентов, серопозитивных к 4-5 патогенам, риск смерти от сердечно-сосудистых событий повышался в 5 раз. Однако суммарный риск в основном повышался за счет пациентов, серопозитивных к вирусам герпеса ($p=0,0001$). Положительная серологическая проба в отношении бактериальных инфекций обнаруживала прогностические свойства только при повышенном уровне СРБ. Результаты исследования подтверждают: три (*H. pylori*, HSV-2 и EBV) из восьми патогенов идентифицированы как независимые предикторы смерти вследствие сердечно-сосудистой патологии. Антитела класса IgA, так же, как и IgM часто обнаруживаются через несколько недель после заражения, поэтому, в отличие от IgG, могут указывать на недавно перенесенную инфекцию. Положительная серологическая проба на любой из трех указанных патогенов может быть предиктором развития ССЗ и в какой-то мере, указывать на причину их развития. Для справки: IgG — это антитела, составляющие основной класс иммуноглобулинов, находящихся в крови. Они производятся в большом количестве при вторичном иммунном ответе. В отличие от IgG, IgM поступают в кровь на ранних стадиях первичного иммунного ответа. IgM — это первый класс антител, продуцируемых развивающимися В-клетками, хотя многие В-клетки переключаются со временем на выработку антител других классов. IgD находятся на поверхности большинства покоящихся В-клеток. Единственная известная функция этих антител — служить рецептором антигена. IgA — основной класс антител в секреторных жидкостях (молоке, слюне, слезах, секретах дыхательных путей и кишечного тракта). Есть информация, свидетельствующая, что антитела этого класса могут отражать ранние и/или повторные эпизоды инфицирования [14].

Эндотелиальная дисфункция

Эндотелий — однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей. Нарушение функционирования эндотелия получило название “эндотелиальная дисфункция” (рисунок 2). Эндотелиальная дисфункция — начальный этап атеросклероза и вызванных им ССЗ, может являться следствием ОС [15]. Эндотелиальная дисфункция (рисунок 2) может иметь клиническое проявление в виде АГ, МС, и может быть сопряжена с воспалением, ожирением, низким уровнем ХС ЛВП, нарушенной

толерантностью к глюкозе, гипертриглицеридемией. Валидного биохимического маркера, характеризующего эндотелиальную дисфункцию, пока не выявлено. СРБ мог бы рассматриваться как маркер эндотелиальной дисфункции, т.к. он вносит вклад в снижении активности эндотелиальной NO-синтазы и негативно влияет на сосудистый тонус [16], активирует ингибитор тканевого активатора плазминогена (PAI-I) в эндотелиальных клетках и снижает уровень PAI-I в тканях [17].

АГ — клиническое проявление эндотелиальной дисфункции и компонент МС

АГ — состояние, обусловленное нарушением регуляции сосудистого тонуса, т.е. эндотелиальной дисфункцией, проявляющееся в устойчивом повышении артериального давления (АД). АГ является основным ФР развития осложнений ССЗ. Было отмечено, что АГ часто встречается не изолированно, а в сочетании с целым рядом одних и тех же сопутствующих нарушений, причем коррекция одного из них влечет нормализацию других сопутствующих нарушений. Поэтому данная совокупность нарушений была объединена под названием “метаболический синдром” (МС), что позволило разработать подходы к коррекции этого состояния. Под МС подразумевают комплексное нарушение нескольких взаимосвязанных метаболических процессов, дисбаланс которых приводит к повышению АД, ИР, т.е. неспособности тканей больного поглощать глюкозу из крови, и ожирению [18]. По данным американских исследователей МС подвержено 24% от всего взрослого населения США, из которых 44% в возрасте ~60 лет [19]. По данным целого ряда масштабных клинических испытаний, в которых оценивали риск ССЗ, МС является ФР развития сахарного диабета 2 типа (СД-2), ССЗ и их осложнения [20]. Помимо того, что МС повышает вероятность заболеваемости и смертности от ССЗ, он может являться ФР и другого заболевания — СД-2. Этот факт был установлен в ходе исследования Native American of the Prima tribe на выборке, в которую были включены 1918 человек — жителей США. По данным шотландского исследования WOSCOPS, при наличии МС, диагностированного по четырем или пяти критериям, риск сердечно-сосудистых событий повышался в 3,7 раз, а риск развития СД-2 в 24,5 раз, по сравнению с участниками без признаков МС [21]. Все эти данные свидетельствуют о том, что выявление МС на ранних этапах способствовало бы снижению рисков развития болезней системы кровообращения, СД-2 и их осложнений, а также повышению качества и продолжительности жизни [22].

СД-2 — ФР развития ССЗ. Инсулин и ИР

СД (Diabetes Mellitus), что означает “избыточное выделение сладкой мочи” — заболевание, обусловленное недостаточностью секреции или

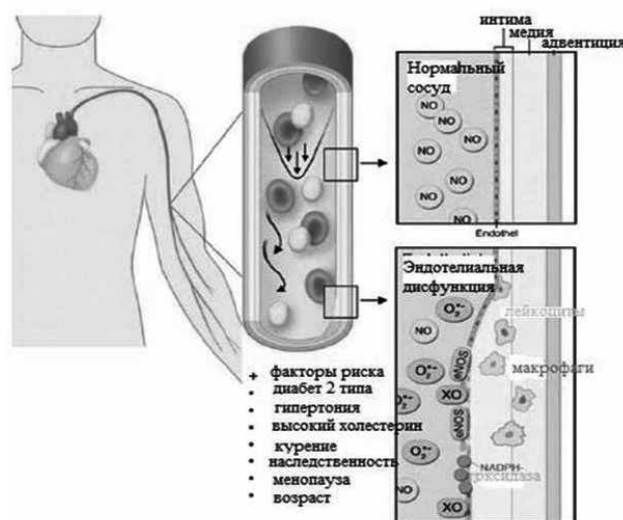


Рис. 2 Эндотелиальная дисфункция и ФР ССЗ.

Примечание: внутренняя выстилка кровеносных сосудов представляет собой монослой эндотелиальных клеток. Здоровые эндотелиальные клетки продуцируют оксид азота (NO), который регулирует целый ряд жизненно важных процессов, среди них: уровень АД, адгезия тромбоцитов к сосудистой стенке, агрегация тромбоцитов, иммунный ответ. При дисфункции эндотелия наблюдается неспособность сосудов воспринимать сигналы от NO либо за счет снижения его синтеза из L-аргинина, либо за счет его инактивации активными формами кислорода (супероксид-ионом (O₂⁻·) и другими кислородсодержащими радикалами (HO₂⁻)).

эффективности действия инсулина (гормона поджелудочной железы), и приводящее к глубоким нарушениям обмена веществ. Это нарушение регуляции углеводного обмена может быть обусловлено разными причинами, в т.ч. и генетическими [23].

Инсулин (в переводе: островковое вещество) представляет собой небольшой белок с мол. массой 5700 кДа, обладающий свойствами гормона. Инсулин синтезируется бета-клетками поджелудочной железы в виде неактивного предшественника. Скорость секреции инсулина зависит, в первую очередь, от концентрации глюкозы в крови. Повышение концентрации инсулина ускоряет поступление глюкозы из крови в печень и мышцы, где она, в основном, превращается в гликоген. При этом концентрация глюкозы в крови снижается до нормального уровня, что, в свою очередь, приводит к замедлению секреции инсулина до достижения нормы. Таким образом, в норме между скоростью секреции инсулина и концентрацией глюкозы в крови существует хорошо отлаженная обратная связь [24].

ИР (Insulin resistance — IR) — это состояние, при котором клетки теряют способность реагировать на инсулин в силу нарушения рецепции. ИР, в итоге, проявляется в неспособности тканей больного поглощать глюкозу из крови [25]. Инсулин контролирует процесс поглощения глюкозы из крови. Взаимодействуя со своим рецептором, инсулин запускает каскадный механизм, в финале

которого белки-транспортёры глюкозы — ГЛЮТ — встраиваются в клеточную мембрану. Благодаря этим ГЛЮТ, глюкоза получает возможность проникать в клетки [26]. Нарушение регуляции ГЛЮТ-4 приводит к ИР скелетных мышц и жировой ткани. Высокий уровень жирных кислот в крови конфликтует с утилизацией глюкозы в мышцах, что также способствует развитию ИР и, в конечном счете, СД-2 [26]. Современные данные подтверждают, что патологический процесс способен развиваться скрыто при сохранении нормального уровня глюкозы в крови. Очевидна необходимость выявления ИР на начальном этапе, поэтому авторы предлагают включить ИР в диагностический комплекс соответствующие валидные лабораторные тесты — инсулин, глюкоза и индекс ИР (НОМА-IR).

Индекс НОМА-IR — инструмент оценки ИР

В настоящее время для оценки ИР используют математическую “модель оценки гомеостаза”, НОМА-IR, “Homeostasis Model Assessment”, предложенную в 1985г [27]. Эта модель позволяет оценить баланс между глюконеогенезом — синтезом глюкозы в печени, и секрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы натощак. $\text{НОМА-IR} = \text{Глюкоза (мМ)} \cdot \text{Инсулин (мкЕд/мл)} / 22,5$ [27]. Математическая модель — индекс НОМА-IR — имеет высокую корреляцию ($r=0,88$) с методом эугликемического гиперинсулинемического клэмпа [28], который признан “золотым стандартом” оценки чувствительности тканей к инсулину, но редко применяется в клинической практике. В идеальной модели индекс НОМА-IR должен быть равен 1, что соответствует нормальному гомеостазу глюкозы. При НОМА-IR >1 развивается состояние ИР [29]. Значения индекса НОМА-IR от 0,5 до 1,4 характеризуют нормальную инсулин-чувствительность. По данным НМИЦ профилактической медицины при анализе выборки 1400 человек, мужчин и женщин в возрасте 55-84 лет, подтверждено, что при значении индекса НОМА-IR $>1,9$ и при нормальном уровне глюкозы натощак достоверно большее число пациентов страдало АГ, МС, приступами стенокардии [30]. Пограничное значение НОМА-IR $>2,7$, часто используемое, как референсное, можно считать достаточно устаревшим [31].

Дислипидемия

Липиды — группа молекул естественного происхождения, в которую входят жиры, воск, стеролы, жирорастворимые витамины (А, D, Е и К), моноглицериды, диглицериды, триглицериды (ТГ), фосфолипиды и др. К основным биологическим функциям липидов относят запасание энергии, сигнальную передачу и структурную функцию. В частности, липиды являются структурным компонентом клеточной мембраны. Нарушение липидного обмена, т.е. дислипидемия — фактор риска атеросклероза [32].

Дислипидемия — состояние, характеризующееся количественным дисбалансом липидов в крови [32]. В большинстве развитых стран существенная доля дислипидемий приходится на гиперлипидемию, т.е. повышенное содержания липидов в крови. Часто это связано с образом жизни и рационом питания. Устойчиво повышенный уровень инсулина также может привести к дислипидемии [18]. Одна из разновидностей дислипидемии — гипертриглицеридемия, характеризуется устойчивым повышением уровня ТГ в сыворотке крови натощак, и является одним из критериев диагностики МС [33, 34]. Повышенный уровень ТГ имеет взаимосвязь с развитием атеросклероза даже в отсутствие гиперхолестеринемии [35]. Очень высокий уровень ТГ (>10 мМ) повышает риск острого панкреатита [33, 36]. Дислипидемия обусловлена разными причинами, среди которых лидирующие позиции занимают генетические факторы и ОС [37]. Это нарушение характеризуется дисбалансом уровней ХС и ТГ, транспортируемых циркулирующими липопротеиновыми компартментами (частицами) различной плотности. Тестируемый уровень ХС в этих частицах традиционно объединяют под названием “липидный профиль”, в который входит концентрация общего ХС сыворотки крови, ХС ЛВП, ХС ЛНП и ТГ. ЛВП и ЛНП — частицы, которые транспортируют нерастворимые в водных средах организма ХС, ТГ и др. компоненты из печени к периферическим тканям и обратно. Функции липопротеинов различаются тем, что одни из них (ЛНП) доставляют ХС из мест его синтеза, в основном, из печени, в клетки периферических тканей, а другие (ЛВП) забирают ХС из клеток периферических тканей и переносят его в печень, т.е. осуществляют обратный транспорт ХС [38]. Количественная характеристика ХС, с точки зрения его связи с развитием атеросклероза, основывается на функциональных свойствах липопротеинов, принимающих участие в его транспорте. В целом, транспорт ХС — весьма сложно организованный процесс и регулируется множеством факторов. Апобелки липопротеинов играют в этом процессе ключевую роль. Всестороннее рассмотрение липидного транспорта выходит за рамки представленной работы.

Параметры липидного профиля являются доказанными биохимическими ФР ССЗ [39-41], которые характеризуются скорректированными границами концентраций маркеров липидного профиля: ХС ЛВП $<1,56$ мМ; ХС ЛВП <1 мМ для мужчин, и $<1,2$ мМ для женщин, сопряжена с повышенным риском развития коронарной болезни сердца [40]. Согласно данным Фремингенского исследования при фиксированном уровне ХС ЛНП риск развития ССЗ возрастает в 10 раз при снижении уровня ХС ЛВП. И, наоборот, при фиксированном уровне ХС ЛВП риск ССЗ возрастает в 3 раза при подъеме уровня

ХС ЛНП. Даже при очень низком уровне ХС ЛНП, но при недостаточно высоком уровне ХС ЛВП, риск развития ССЗ повышается. Уровень ХС, как ФР ССЗ, играет существенную роль у лиц в возрастной группе <50 лет [41].

В диагностическую панель включены следующие биохимические параметры “липидного профиля”: ХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП и ТГ. Следует отметить, что значение концентрации ХС ЛНП либо рассчитывают по формуле Фридвальда $\text{ХС ЛНП (мМ)} = \text{ХС (мМ)} - (\text{ТГ (мМ)} / 2,2 + \text{ХС ЛВП (мМ)})$, исходя из экспериментально полученных значений ХС, ХС ЛВП и ТГ, либо концентрацию этого параметра измеряют прямым методом. Данная формула имеет ограничения: ею нельзя пользоваться при уровне ТГ >4,5 мМ. В таком случае, целесообразно применять прямой метод определения ХС ЛНП. Отношение “ТГ/2,2” в формуле Фридвальда соответствует концентрации ХС липопротеидов очень низкой плотности.

Гемостаз и фибринолиз

Гемостаз — это системный каскад множества реакций организма, нацеленный на предотвращение существенной кровопотери в результате повреждения кровеносного сосуда, в который вовлечены форменные элементы и белки крови, известные под названием факторов коагуляции. Гемостаз базируется на тонко отрегулированном балансе между факторами коагуляции и антикоагулянтами и процессом коагуляции и системой фибринолиза [42]. Разбалансирование гемостаза с высокой долей вероятности приводит к подъему заболеваемости и смертности вследствие патологий, связанных с нарушением в системе кровообращения [43].

Более 150 лет назад Рудольф Вирхов (Rudolph Virchow) вывел постулат о том, что тромбофилия связана с нарушением трех факторов — системы кровообращения, сосудистой стенки и компонентов крови [44]. Впоследствии этот комплекс нарушений получил название триады Вирхова. Благодаря продолжающимся исследованиям, постулируемые Вирховом нарушения обрели более подробные очертания. В результате нарушений гемостаза патологий, сопутствующих ССЗ. К ним относятся венозная тромбоэмболия, атеротромбоз, т.е. тромбоз, стимулируемый разрывом атеросклеротической бляшки, кардиоэмболический инсульт. Процесс коагуляции, приводящий к образованию тромба, включает комплекс протеазных реакций, в котором задействовано >30 различных белков. В результате каскада этих реакций растворимый фибриноген превращается в нерастворимые нити фибрина, которые, совместно с форменными элементами крови, образуют тромб. Механизм коагуляции описывают две различные модели: согласно первой, более старой модели, процесс коагуляции подразделяют на 2 пути — внешний и внутренний (рису-

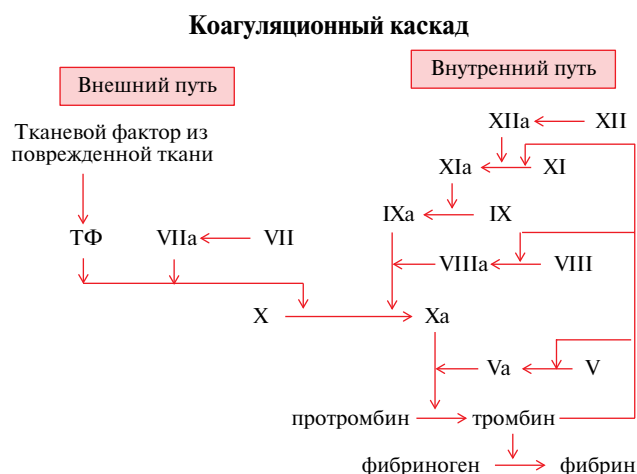


Рис. 3 Механизм гемостаза: внешний и внутренний путь.

Примечание: повреждение кровеносного сосуда является триггером цепи событий, в результате которых происходит а) сокращение мышечной стенки кровеносного сосуда с последующим снижением скорости кровотока, б) адгезия тромбоцитов к сосудистой стенке в участке повреждения, активация и агрегация тромбоцитов, в) запуск серии взаимосвязанных энзиматических реакций с участием каскада коагуляции, г) синтез фибрина из фибриногена, завершающийся образованием стабильного гемостатического тромба.

нок 3). Внешний путь назван так потому, что его инициирует поверхностное повреждение ткани, в результате которого происходит выброс тканевого фактора или тканевого тромбопластина. В ходе этого процесса происходит активация фактора X с образованием фактора Xa [45]. Внутренний путь запускается в результате повреждения эндотелия, выстилающего внутреннюю поверхность кровеносного сосуда. Этот путь, как и внешний, приводит к амплификации фактора Xa. Вообще, фактор X играет в процессе коагуляции ключевую роль, т.к. занимает позицию, где эти два пути объединяются.

Вторая, современная модель коагуляции более полно описывает механизм гемостаза в состоянии *in vivo*. Эта модель учитывает взаимодействия клеток, вовлеченных в гемостаз, с белками, участвующими в процессе коагуляции. В результате этого взаимодействия происходит формирование тромба. Согласно второй модели, поражение кровеносного сосуда инициирует связывание и активацию клеток, несущих тканевой фактор, с фактором VII. В результате этого связывания продуцируется небольшое количество тромбина, который, в свою очередь, активирует тромбоциты и кофакторы, обуславливающие фазу амплификации фактора X. Протромбиновый комплекс, состоящий из фактора Xa и кофакторов, взаимодействуя с активированными тромбоцитами, стимулирует массивный синтез тромбина с последующим образованием фибрина [46]. Финальный этап серии протеазных реакций, приводящих к образованию тромба, включает превращение фибриногена в фибрин под действием

Гемостаз — антикоагулянты и тромболитики

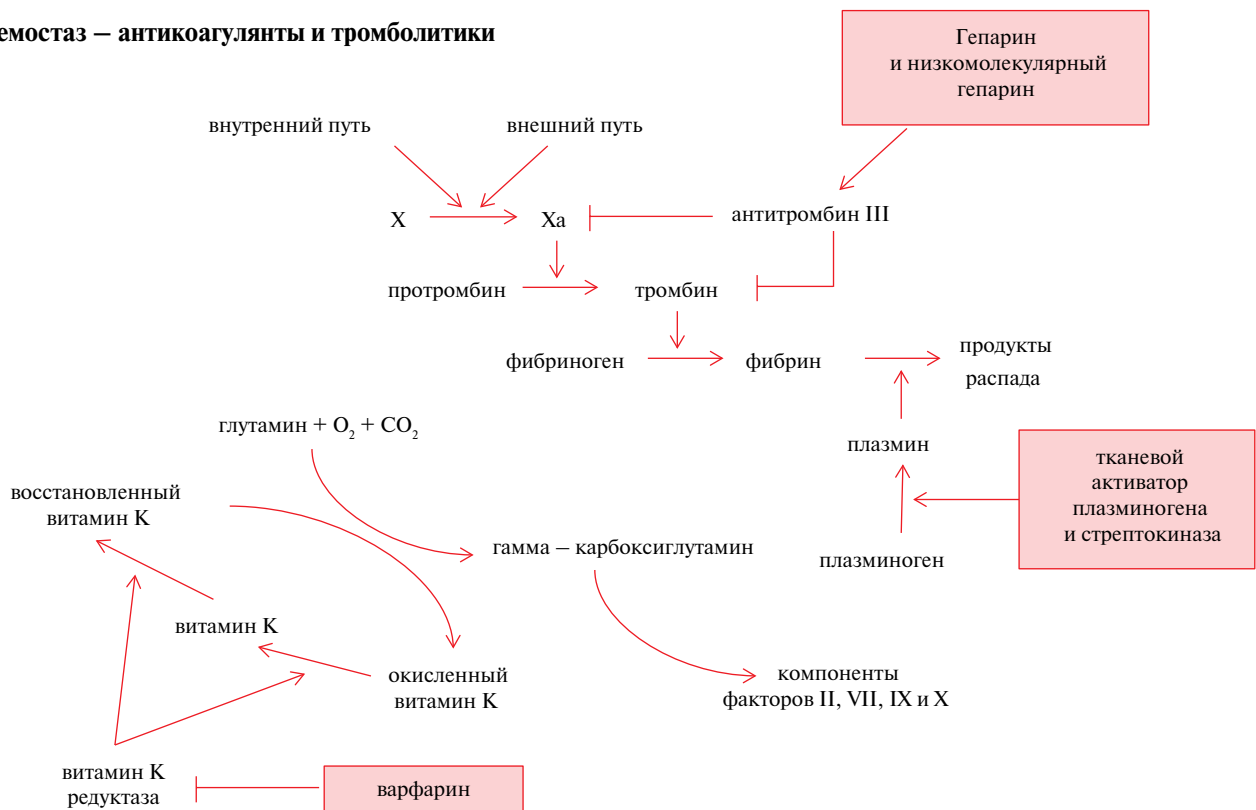


Рис. 4 Механизмы фибринолиза и действие антикоагулянтов.

Примечание: фибринолиз — это процесс расщепления фибрина, приводящий к растворению тромба. Основная роль в фибринолизе принадлежит плазминогену, предшественнику плазмина, который расщепляет фибрин тромба. В результате серии превращений тромб лизируется, целостность сосудистой стенки восстанавливается, и циркуляция крови нормализуется. Тромболитики — стрептокиназа и тканевой активатор плазминогена, превращают плазминоген в плазмин, который, в свою очередь, расщепляет фибриновые нити и, таким образом, растворяет тромб. Антикоагулянты — гепарин и низкомолекулярный гепарин активируют антитромбин III, который, в свою очередь, ингибирует фактор Ха и тромбин. Варфарин является ингибитором витамин К-редуктазы. В результате его действия витамин К остается в окисленной форме, что препятствует образованию гамма-карбоксиглутамина, который, в свою очередь, является компонентом факторов II, VII, IX и X. В результате, эти факторы теряют свои функциональные свойства.

тромбина. Тромбин активирует фактор XIII, который стабилизирует тромб за счет поперечных сшивок фибриновых нитей, что позволяет сформированной фибриновой сети ловить и удерживать клеточные компоненты — тромбоциты и/или эритроциты (красные кровяные тельца), которые обуславливают цвет тромба — белый (артериальный)/красный (венозный).

Фактору Ха принадлежит ключевая роль в образовании тромба в обеих упомянутых выше моделях гемостаза по двум причинам. Первая — фактор Ха при активированном факторе V в качестве кофактора провоцирует коагуляцию путем превращения протромбина (Фактора II) в тромбин (Фактор IIa). И вторая — фактор Ха представляет собой ключевой амплифицирующий сайт в процессе коагуляции, т.к. одна его молекула катализирует образование ~1000 молекул тромбина.

Фибринолиз — процесс обратный гемостазу, состоит в расщеплении фибрина и приводит к растворению тромба. Основная роль в фибринолизе принадлежит плазминогену (рисунок 4), предшест-

веннику плазмина, который расщепляет фибрин тромба [47]. В начальный момент тромбообразования активатор плазминогена пребывает в неактивном состоянии, и чтобы растворить тромб и восстановить целостность сосудистой стенки, эндотелиальные клетки начинают его секретировать. В результате серии превращений тромб лизируется, целостность сосудистой стенки восстанавливается, и циркуляция крови нормализуется. Быстрый лизис тромба особенно важен в момент наступления острых сердечно-сосудистых осложнений. Лизис тромба является основной целью тромболитической терапии. Тромболитическая терапия, применяемая при инфаркте миокарда, инсульте и прочих угрожающих жизни состояниях, связанных с нарушениями тромбообразования и тромболизиса, нацелена на превращение плазминогена в плазмин. Механизмы действия препаратов — антикоагулянтов и тромболитиков представлены на рисунке 4. Тромболитики — стрептокиназа и тканевой активатор плазминогена, превращают плазминоген в плазмин, который, в свою очередь, расщепляет фибри-

Таблица 1

**Аналитический комплекс биохимических маркеров
для доклинической диагностики и профилактики ССЗ**

Биохимические маркеры	Референсные значения и комментарии
Маркеры дислипидемии	
Общий ХС (ммМ)	<4,9 (при умеренном риске)
ХС ЛВП (ммМ)	Мужчины — не <1 Женщины — не <1,2
ХС ЛНП (ммМ)	Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2011: <3 при умеренном риске ССЗ <2,5 при высоком риске ССЗ <1,8 при очень высоком риске ССЗ
ТГ (ммМ)	<1,7 ммМ
Маркеры воспаления	
СРБ (мг/л) высокочувствительный метод определения	<5 — норма, принятая в диагностических лабораториях, >5 — остро протекающий воспалительный процесс, <1 — норма, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2011г, 1-3 — соответствует умеренному риску ССЗ, >3 — соответствуют высокому риску ССЗ, >10 — свидетельствует о выраженном воспалении. Очень высокие концентрации СРБ характерны для остро протекающего воспалительного процесса.
Серопозитивность к патогенам Бактерии и вирусы — основные инициаторы воспаления в организме человека	
IgG vs вируса HSV-2	Среди всех остальных патогенных микроорганизмов, лидирующие позиции по развитию ССЗ занимают вирус EBV, HSV-2 и <i>H. pylori</i>
IgA или IgM vs вируса EBV	
IgA или IgM vs бактерии <i>H. pylori</i>	Ig класса А или М часто обнаруживаются через несколько недель после заражения. Таким образом, можно определить приблизительный срок давности острой (литической) фазы персистенции вируса в организме
Маркеры ИР	
Инсулин (мкМЕд/мл)	2-22
Глюкоза (ммМ)	<6,1
НОМА-IR =Глю.(Мм)×Инс.(мкМЕд/мл)/22,5) (модель НОМА-IR имеет высокую корреляцию (r=0,88) с методом эугликемического гиперинсулинемического клэмпа, — “золотым стандартом” оценки чувствительности тканей к инсулину (редко применяется в клинической практике)	<1 — идеальная модель инсулинчувствительности <2,7 принятая в КДЛ норма <1,9 согласно данным когортного исследования ФГБУ “НМИЦ профилактической медицины” Минздрава России при наличии дополнительных рисков таких, как возраст >55 лет, повышенный уровень ХС в плазме крови, ХС ЛНП, ТГ и сниженный уровень ХС ЛВП, избыточный вес, АГ
Маркеры гемостаза	
Фибриноген (г/л)	2-3,43 при отклонении уровня фибриногена от нормы, риск острых коронарных событий повышался в 4,23 раза, а хронической коронарной болезни сердца в ~2 раза.
Фибринолитическая активность (мин)	150-260 Снижение фибринолитической активности характерно не только для ССЗ, но и для МС, когда еще отсутствуют клинические проявления тромбозов

новые нити и, таким образом, растворяет тромб. Антикоагулянты — гепарин и низкомолекулярный гепарин активируют антитромбин III, который, в свою очередь, ингибирует фактор Ха и тромбин. Механизм действия варфарина наиболее не прямой: варфарин является ингибитором Витамин К-редук-

тазы. Под его действием витамин К остается в окисленной форме, а это препятствует образованию гамма-карбоксиглутамин, который является важным звеном факторов II, VII, IX и X. В результате, эти факторы теряют свои функциональные свойства (рисунок 4) [48]. Вообще, дисбаланс в системе

гемостаза связан с повышенным риском тромбоэмболии и ССЗ — коронарной болезни сердца, сердечной недостаточности, инсульта.

Фибриноген

Фибриноген — это белок острой фазы, гликопротеин (340 кДа), вырабатываемый в печени, состоящий из 2 идентичных субъединиц, каждая из которых состоит из трех полипептидных цепей Аα-, Вβ- и γ. Нормальный уровень фибриногена в плазме составляет от 1,5 до 4,0 мг/мл [49]. Этот белок занимает третье место по содержанию в плазме после альбумина и иммуноглобулинов. Его уровень в плазме поднимается при воспалении в ответ на действие провоспалительных агентов, таких как IL-6 и других цитокинов, за активации транскрипции гена [50]. Повышенный уровень фибриногена в плазме ассоциирован с большим количеством заболеваний системы кровообращения — ССЗ, инсультом, периферическим тромбозом, легочной тромбоэмболией. Было показано, что фибриноген присутствует в атеросклеротической бляшке. Несмотря на показанную взаимосвязь между уровнем фибриногена в плазме и ССЗ, эти ассоциации остаются предметом для дискуссий. Тем не менее, фибриноген автор включает в диагностический комплекс за неимением лучшего варианта валидного биохимического маркера, способного характеризовать систему гемостаза (таблица 1).

Фибринолитическая активность плазмы

Помимо фибриногена, в диагностический комплекс включен анализ фибринолитической активности плазмы — один из старейших методов клинико-лабораторной диагностики. Для определения фибринолитической активности используют унифицированный метод, называемый “Методом лизиса эуглобулинов плазмы”. Это базисный метод исследования системы фибринолиза. Фибринолитическую активность определяют по времени (мин) лизиса эуглобулинового сгустка. Чем короче время лизиса, тем выше фибринолитическая активность плазмы. Метод определения времени лизиса эуглобулинового сгустка дает представление об активности спонтанного фибринолиза. По результатам

исследований, снижение фибринолитической активности плазмы характерно не только для ССЗ, но и для МС, когда еще отсутствуют клинические проявления тромбозов. Нормальные значения фибринолитической активности находятся в диапазоне от 150 до 260 мин. Более продолжительный период времени лизиса эуглобулинового сгустка указывает на низкую фибринолитическую активность и, наоборот, сокращение времени лизиса эуглобулинового сгустка свидетельствует о высокой активности фибринолиза. Низкий уровень фибриногена, особенно в сочетании со сниженной фибринолитической активностью, указывает на системную активацию образования кровяных сгустков — генерализованный тромбгеморрагический синдром, представляющий собой диссеминированное внутрисосудистое свертывание, часто сопряженное с сепсисом или травмой.

Диагностический комплекс “Биомедицинская доклиническая диагностика и профилактика ССЗ” доклиническая диагностика

Диагностический комплекс биохимических маркеров (таблица 1), составленный на основании принципа “необходимого и достаточного”, является дополнительным инструментом диагностики и оценки рисков ССЗ. Критериями включения в предлагаемый диагностический комплекс являются: валидность биохимических маркеров и возможность их анализа в широкой лабораторной практике. Необходимо учитывать, что предлагаемый комплекс анализов рекомендуется сдавать в момент отсутствия острых воспалительных процессов, таких как, острая респираторно-вирусная инфекция, ангина, грипп и др. В противном случае, уровень СРБ будет отражать текущий статус воспаления. Острое воспаление может повлиять и на все измеряемые параметры, что может привести к искажению пролонгированной прогностической значимости диагностического комплекса.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Atkinson Jr AJ, Colburn WA, De Gruttola VG, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001;69(3):89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989.
- Gluud C, Gluud LL. Evidence based diagnostics. BMJ. 2005;330(7493):724-6. doi:10.1136/bmj.330.7493.724.
- Anderson NL. The clinical plasma proteome: a survey of clinical assays for proteins in plasma and serum. Clin Chem. 2010;56(2):177-85. doi:10.1373/clinchem.2009.126706.
- Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. Redox Biol. 2015;4:180-3. doi:10.1016/j.redox.2015.01.002.
- Zhong S, Li L, Shen X, et al. An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases. Free Radic Biol Med. 2019; S0891-5849(19)30271-0. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.062. PMID: 30946962.
- Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. Am Heart J. 1999;138(5):S419. PMID: 10539839.
- Thiele JR, Zeller J, Bannasch H, et al. Targeting C-Reactive Protein in Inflammatory Disease by Preventing Conformational Changes. Mediators Inflamm. 2015;372432. doi:10.1155/2015/372432.
- Ristagno G, Fumagalli F, Bottazzi B, et al. Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease. Front Immunol. 2019;10:823. doi:10.3389/fimmu.2019.00823. PubMed PMID: 31057548.
- Poredoš P. C-reactive protein and the risk of cardiovascular morbidity and mortality. Vasa. 2017;46(2):77-8. doi:10.1024/0301-1526/a000602.
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes. 2003;52(5):1210-4. doi:10.2337/diabetes.52.5.1210.
- Avan A, Tavakoly Sany SB, Ghayour-Mobarhan M, et al. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. J Cell Physiol. 2018;233(11):8508-25. doi:10.1002/jcp.26791.

12. Bacmeister L, Schwarzl M, Warnke S, et al. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2019;114(3):19. doi:10.1007/s00395-019-0722-5.
13. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, et al. AutoGene Investigators. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(1):25-31. PMID: 11435333.
14. Jolles S, Jordan SC, Orange JS, et al. Immunoglobulins: current understanding and future directions. *Clin Exp Immunol*. 2014;Suppl 1:163-8. doi:10.1111/cei.12555.
15. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-40. doi:10.1007/5584_2016_90.
16. Della Corte VD, Tuttolomondo A, Pecoraro R, et al. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness as Therapeutic Targets in Cardiovascular Medicine. *Curr Pharm Des*. 2016; 22(30):4658-68. PMID: 27160758.
17. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003;107(3):398-404. PMID: 12551862.
18. Pokharel DR, Khadka D, Sigdel M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Nepalese type 2 diabetic patients according to WHO, NCEP ATP III, IDF and Harmonized criteria. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(1):104. doi:10.1186/s40200-014-0104-3.
19. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes care*. 2005;28(11):2745-9. PMID: 16249550.
20. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, et al. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(10):3120-7. PMID: 12351457.
21. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108(4):414-9. doi:10.1161/01.CIR.0000080897.52664.94.
22. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004;110(10):1245-50. doi:10.1161/01.CIR.0000140677.20606.0E.
23. Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(1):181-5. doi:10.1007/s12013-015-0598-4.
24. Inoue H. Central insulin-mediated regulation of hepatic glucose production [Review]. *Endocr J*. 2016;63(1):1-7. doi:10.1507/endocrj.EJ15-0540.
25. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(8):75. doi:10.1007/s11886-016-0755-4.
26. Holman GD. Chemical biology probes of mammalian GLUT structure and function. *Biochemical J*. 2018;475(22):3511-34. doi:10.1042/BCJ20170677.
27. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9. PMID: 3899825.
28. Kim JK. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp to assess insulin sensitivity in vivo. *Methods Mol Biol*. 2009;560:221-38. doi:10.1007/978-1-59745-448-3_15.
29. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2013;13(1):47. doi:10.1186/1472-6823-13-47.
30. Perova NV, Ozerova IN, Aleksandrovich OV, et al. Clinical value of insulin resistance in fasting normoglycemia. *Kardiologiya*. 2011;51(8):49-54. (In Russ.) Перова Н.В., Озерова И.Н., Александрович О.В. и др. Клиническое значение инсулинорезистентности при нормогликемии натощак. *Кардиология*. 2011;51(8):49-54.
31. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1087-92. PMID: 9203442.
32. Helkin A, Stein JJ, Lin S, et al. Dyslipidemia Part 1-Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology. *Vasc Endovascular Surg*. 2016;50(2):107-18. doi:10.1177/1538574416628654.
33. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2018;11(6):441-8. doi:10.1007/s12328-018-0881-1.
34. Alexopoulos AS, Qamar A, Hutchins K, et al. Triglycerides: Emerging Targets in Diabetes Care? *Curr Diab Rep*. 2019;19(4):13. doi:10.1007/s11892-019-1136-3. PMID: 30806837.
35. Roubille F, Sultan A, Huet F, et al. Is hypertriglyceridemia atherogenic? *La Presse Médicale*. 2018;47(9):757-63. doi:10.1016/j.lpm.2018.08.009.
36. Inayat F, Zafar F, Baig AS, et al. Hypertriglyceridemic Pancreatitis Treated with Insulin Therapy: A Comparative Review of 34 Cases. *Cureus*. 2018;10(10). doi:10.7759/cureus.3501.
37. Mollazadeh H, Carbone F, Montecucco F. Oxidative burden in familial hypercholesterolemia. *J Cell Physiol*. 2018;233(8):5716-25. doi:10.1002/jcp.26466.
38. Getz G, Reardon C. Apoprotein E and Reverse Cholesterol Transport. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3479. doi:10.3390/ijms19113479.
39. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *The Lancet*. 2007;370(9602):1829-39. PMID: 18061058.
40. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*. 1987;257(16):2176-80.
41. Rosenson RS. The High-Density Lipoprotein Puzzle: Why Classic Epidemiology, Genetic Epidemiology, and Clinical Trials Conflict? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(5):777-82. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307024.
42. Chang JC. Hemostasis based on a novel 'two-path unifying theory' and classification of hemostatic disorders. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(7):573-84. doi:10.1097/MBC.0000000000000765.
43. Asada Y, Yamashita A, Sato Y, et al. Thrombus Formation and Propagation in the Onset of Cardiovascular Events. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(8):653-64. doi:10.5551/jat.RV17022.
44. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008;143(2):180-90. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x.
45. Krpiczajc MA, Scotton CJ, Chambers RC. Coagulation signaling following tissue injury: focus on the role of factor Xa. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(6-7):1228-37. doi:10.1016/j.biocel.2008.02.026.
46. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 2015;29(1):17-24. doi:10.1016/j.blre.2014.09.003.
47. Thiebaut A M, Gauberti M, Ali C, et al. The role of plasminogen activators in stroke treatment: fibrinolysis and beyond. *Lancet Neurol*. 2018;17(12): 1121-32. doi:10.1016/S1474-4422(18)30323-5.
48. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Søndergaard L, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2019;heartjnl-2018-314313. doi:10.1136/heartjnl-2018-314313.
49. Danesh J, Lewington S, Thompson S G, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005;294(14):1799-809. doi:10.1001/jama.294.14.1799.
50. Bridge KI, Philippou H, Ariëns RA. Clot properties and cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2014;112(11):901-8. doi:10.1160/TH14-02-0184.

Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты: фокус на ингибиторы протонной помпы

Остроумова О.Д.^{1,2}, Волкова Е.А.³, Кочетков А.И.¹, Переверзев А.П.¹, Ткачева О.Н.¹
¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». Москва, Россия

В обзоре рассматривается проблема развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, и возможности ингибиторов протонной помпы (ИПП) в снижении частоты таких осложнений. Представлены эпидемиологические данные о распространенности ЖКК на фоне приема новых оральных антикоагулянтов (НОАК) и варфарина. Обсуждаются факторы, повышающие риск кровотечений, ассоциированных с применением антикоагулянтов, в т.ч. потенциально возможные межлекарственные взаимодействия и особенности рациона питания больных. Дано описание шкал, оценивающих вероятность развития кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии. Во второй части обзора рассматриваются принципы профилактики и минимизации риска ЖКК при назначении НОАК. С точки зрения доказательной медицины подробно обсуждается роль ИПП в снижении риска ЖКК. Детально описаны результаты масштабных рандомизированных, клинических исследований и мета-анализов последних лет, свидетельствующие о способно-

сти ИПП благоприятно влиять на риск кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме НОАК и варфарина, особенно при сопутствующей терапии ацетилсалициловой кислотой, благодаря чему ИПП могут рассматриваться в качестве одного из эффективных «инструментов» медикаментозной профилактики указанных осложнений.

Ключевые слова: антикоагулянты, побочные эффекты лекарственных средств, ингибиторы протонной помпы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):128–137
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-128-137>

Поступила 27/02-2019

Рецензия получена 18/03-2019

Принята к публикации 21/03-2019



Prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants: focus on proton pump inhibitors

Ostroumova O. D.^{1,2}, Volkova E. A.³, Kochetkov A. I.¹, Pereverzev A. P.¹, Tkacheva O. N.¹

¹Russian Clinical and Research Center of Gerontology. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ³Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow, Russia

The review addresses the issue of the gastrointestinal bleeding (GIB) development in patients receiving oral anticoagulants, and the proton pump inhibitors (PPIs) efficiency in reducing of such complications. Epidemiological data on the prevalence of GIB in the presence of non-warfarin oral anticoagulants (NOACs) and warfarin intake are presented. The factors that increase the risk of bleeding associated with the use of anticoagulants are discussed, including the potential drug-drug interactions and patients' dietary habits. A description of the scales that assess the bleeding risks during anticoagulant therapy is given. In the second part of the article the principles of prevention and minimization of the GIB risks in the presence of oral anticoagulants treatment are presented. In the context of evidence-based medicine, the PPIs' role in reducing the risk of GIB is fully discussed. The results of recent large-scale randomized clinical trials and meta-analyses are described in detail, suggesting the benefits of PPIs in the decreasing the risk of the upper gastrointestinal tract bleeding when NOACs and warfarin are prescribed, especially with concomitant therapy

with acetylsalicylic acid. So, PPIs can be considered as one of the effective drug prevention "tools" of these complications.

Key words: anticoagulants, drug side effects, proton-pump inhibitors.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):128–137
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-128-137>

Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Volkova E. A. ORCID: 0000-0002-5896-9063, Kochetkov A. I. ORCID: 0000-0001-5801-3742, Pereverzev A. P. ORCID: 0000-0001-7168-3636, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X.

Received: 27/02-2019 **Revision Received:** 18/03-2019 **Accepted:** 21/03-2019

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Тел.: +7 (903) 169-68-28

[Остроумова О. Д. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, ²профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Волкова Е. А. — студентка 5 курса, лечебный факультет, ORCID: 0000-0002-5896-9063, Кочетков А. И. — к.м.н., н.с. лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии, ассистент кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0001-5801-3742, Переверзев А. П. — к.м.н., н.с. лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-7168-3636, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор, президент Российской ассоциации геронтологов и гериатров, главный внештатный специалист гериатр Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4193-688X].

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антиагрегантная терапия, ДИ — доверительный интервал, ЖКК — желудочно-кишечные кровотечения, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ЛС — лекарственные средства, НОАК — новые оральные антикоагулянты, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства (препараты), ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное(-ые) клиническое(-ие) исследование(-я), ФП — фибрилляция предсердий, *H. pylori* — *Helicobacter pylori*, RR — относительный риск.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов ≥ 65 лет составляет 3,4 млн (1,1% всей популяции США) [1]. За последние 20 лет заболеваемость ФП выросла на 12,6%, и предполагается, что к 2050г число больных с ФП в США достигнет 16 млн человек [2]. По сравнению с общей популяцией, пациенты с ФП имеют более высокий риск развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), связанных с приемом варфарина — 0,3–0,5% в год по сравнению с 0,1% в год [3].

В последние годы резко возросла частота назначения новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) для профилактики инсульта при ФП. Это связано с тем, что в соответствующих рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ) [4–6] НОАК как минимум не уступали варфарину в эффективности профилактики инсульта, некоторые даже превосходили, но при этом на фоне их применения был ниже риск развития внутричерепных кровоизлияний. Также лечение НОАК в отличие от варфарина не требует специального лабораторного контроля и долгого периода титрации дозы. НОАК имеют одну точку приложения для осуществления антикоагуляционного эффекта (тромбин для дабигатрана и фактор Ха для ривароксабана, аписабана, эдоксабана), что позволяет выбрать стандартную фиксированную дозу без мониторинга международного нормализованного отношения [7–9]. Это фармакокинетическое преимущество способствовало небывалому сдвигу фармацевтического рынка: как только фармакокомпания ввели новые препараты на мировой рынок, было зарегистрировано 78%-е повышение количества обращений пациентов с целью лечения ФП (2009–2014гг) [10]. В США на НОАК приходится 98% денежных затрат на антикоагулянты [3].

Однако некоторые НОАК ассоциированы с повышенным риском развития ЖКК [11]. Хотя отдельные НОАК не сравнивали между собой в РКИ, существующие результаты свидетельствуют о том, что серьезные ЖКК, спровоцированные НОАК, чаще встречались у пациентов, принимающих ривароксабан или дабигатран: дабигатран и ривароксабан могут быть ассоциированы с $>30\%$ повышением риска кровотечения по сравнению с варфарином [4–6], при этом 0,4–0,7% пациентов в год перенесли НОАК-опосредованные ЖКК, что предполагает 13600–23800 НОАК-опосредованных ЖКК в год. Тем не менее, вопрос выбора оптимального НОАК у пациентов с повышенным риском ЖКК остается открытым.

Факторы, повышающие риск кровотечений, ассоциированных с приемом пероральных антикоагулянтов

К факторам, ассоциирующимся с повышенным риском развития ЖКК на фоне лечения НОАК антикоагулянтами, относят: возраст ≥ 65 лет, нарушение функции печени и почек, низкую массу тела, совместный прием антиагрегантов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или препаратов, взаимодействующих с Р-гликопротеином и системой цитохромов P450 [12].

Возраст. Специально проведенные исследования, использующие результаты реальной клинической практики, подтвердили, что пожилой возраст является важным независимым фактором риска кровотечений как осложнения терапии НОАК [13]. Возраст ≥ 65 лет как один из важнейших факторов НОАК-вызванных кровотечений продемонстрирован также в ряде других исследований [13–15]. Остается неясным вопрос о том, является ли повышенный риск НОАК в пожилом возрасте эффектом всего класса антикоагулянтов или только некоторых из них. Существует только один крупный мета-анализ [15], в котором анализировали подгруппы по возрасту 65–74 года (пожилой возраст) и ≥ 75 лет (старческий возраст), в этот мета-анализ были включены 10 РКИ и 17 нерандомизированных исследований. Согласно полученным результатам, у пациентов ≥ 75 лет дабигатран в дозировке 110 мг и 150 мг, а также ривароксабан были ассоциированы с более высоким риском больших кровотечений по сравнению с варфарином. На фоне применения дабигатрана в дозе 150 мг риск ЖКК был в полтора раза выше — относительный риск (ОР) 1,51; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,61–1,96, у пациентов старческого возраста по сравнению с больными пожилого возраста (60–75 лет). Также в отличие от других НОАК применение дабигатрана в дозе 150 мг было ассоциировано с большим риском развития ЖКК по сравнению с варфарином (ОР 1,51) [16]. Повышение риска ЖКК среди пациентов ≥ 75 лет отмечено также в мета-анализе и систематическом обзоре [17]. В этом исследовании вероятность ЖКК у пациентов, принимающих дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., была $>$ на $\sim 50\%$ выше у пациентов ≥ 75 лет, чем у больных < 75 лет по сравнению с варфарином — $\beta=1,53$; 95% ДИ 1,10–2,14 ($p=0,020$). В субанализе исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy) [18] обнаружена связь фактора возраста на момент кровотечения и повышенной дозы дабигатрана, но этот факт не является статистически значимым ($p=0,06$).

Два этих вышеупомянутых мета-анализа подтвердили значимость возраста как фактора риска ЖКК, особенно на фоне приема дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. Необходимы специально спланированные сравнительные исследования о применении различных НОАК у лиц пожилого и старческого возрастов с целью оценки эффективности и безопасности такой терапии.

Низкая масса тела. После начала использования в реальной клинической практике дабигатрана, более половины случаев кровотечений были зарегистрированы у пациентов с весом <60 кг [19]. Этот феномен не был выявлен у ривароксабана. Однако у пациентов с низкой массой тела отмечены более высокие концентрации ривароксабана в плазме крови [20]. При применении апиксабана у пациентов с низкой массой тела (<50 кг) обнаружен повышенный риск кровотечений вследствие более высоких концентраций препарата в плазме крови (до 30% выше) по сравнению с пациентами, весом 65–85 кг [21].

Сопутствующее назначение антиагрегантов, в т.ч. ацетилсалициловой кислоты (АСК) и/или НПВС. Пациенты с сочетанием ФП и ишемической болезни сердца (ИБС), зачастую принимают АСК одновременно с НОАК. Имеются сведения, что пациентам с ФП, получающих антикоагулянты, в 35% случаев назначается также АСК, причем в 40% (!) случаев нецелесообразно [22]. Одновременное использование АСК и НОАК (или варфарина) обуславливает повышение риска больших кровотечений [23–25]. При одновременном использовании НПВС с НОАК (или варфарином) риск кровотечений также повышается [26].

В подгруппе пациентов с ИБС с сопутствующими ФП или трепетанием предсердий или легочной эмболией антикоагулянты могут быть назначены дополнительно к двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) — тройная антитромботическая терапия [27, 28], в таких ситуациях риск кровотечений может увеличиваться в >2 раза [21]. Данные датского национального регистра [29] и когортных исследований пожилых пациентов [30–32] свидетельствуют о том, что риск ЖКК пропорционален числу используемых антикоагулянтов и антиагрегантов; он возрастает еще больше, когда дабигатран, ривароксабан и эдоксабан назначаются пожилым пациентам [33] или в комбинации с ДАТ [34].

Повышение риска кровотечений при совместном назначении НОАК и ДАТ выявлено также в исследовании APPRAISE-2 (APIxaban for PREvention of Acute ISchemic Events 2) [35]. В этом исследовании добавление апиксабана в дозе 5 мг 2 раза/сут. к антиагрегантной терапии пациентам высокого риска после острого коронарного синдрома привело

к статистически значимому повышению риска больших кровотечений — ОР 2,59; 95% ДИ 1,50–4,46 ($p=0,001$), без статистически значимого снижения риска ишемических событий.

Возможные взаимодействия с другими лекарствами, пищевыми и растительными добавками. Предположительно в патогенезе развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне приема НОАК играют роль следующие факторы:

- Системное антикоагулянтное действие;
- Наличие винной кислоты в составе капсулы некоторых прямых ингибиторов тромбина;
- Нарушение репарации слизистой кишечника [36].

Механизм развития кровотечений вследствие межлекарственных взаимодействий для НОАК также отличается (таблица 1). Для дабигатрана они преимущественно обусловлены ингибированием Р-гликопротеина, т.к. дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются изоферментами цитохрома Р450 печени [37].

Ривароксабан также является субстратом Р-гликопротеина, но в отличие от дабигатрана, активно (~2/3 от полученной дозы) метаболизируется ферментами печени CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2, а также CYP-независимыми путями. Таким образом, повышение риска кровотечений при приеме ривароксабана будет наблюдаться при ингибировании изоферментов цитохрома Р450 печени и Р-гликопротеина, например, на фоне одновременного применения с кетоконазолом, ритонавиром и др. Поэтому не рекомендуется применять ривароксабан одновременно с азоловыми противогрибковыми средствами или ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека. Аналогичная картина будет наблюдаться и для других ингибиторов Ха фактора. Стоит отметить, что риски кровотечения прямо пропорциональны силе ингибирования цитохрома и/или Р-гликопротеина — чем более сильный ингибитор — тем выше концентрация НОАК в крови, тем выше риск кровотечения.

Вопрос взаимодействия НОАК и продуктов питания в настоящий момент остается не до конца изученным, а представленные в открытых литературных и иных источниках данных — противоречивыми. Во многом это обусловлено различиями качественного и количественного состава одного и того же продукта питания, выросшего на различных территориях, а также объемом его потребления пациентом.

Механизмы взаимодействия НОАК с пищей аналогичны тем, что отмечают при межлекарственном взаимодействии, и связаны с угнетением Р-гликопротеина, цитохрома Р450 печени, а также потенциальным фармакодинамическим взаимодействием.

Таблица 1

Потенциальные лекарственные взаимодействия НОАК [36-39]

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан (на момент подготовки статьи в РФ не зарегистрирован)
Печеночный метаболизм	Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются изоферментами цитохрома P450	CYP3A4, 3A5, 2J2	CYP 3A4/5, 1A2, 2C8, 2C9, 2J2	CYP3A4
ЛС, которые потенциально могут увеличивать риск кровотечения	Антиагреганты Антикоагулянты, в т. ч. Антагонисты витамина К, Нефракционированный гепарин, Низкомолекулярные гепарины и др. Тромболитические препараты НПВС Ингибиторы Р-гликопротеина: Дронедарон Амiodарон Тикагрелор Верапамил Кетоконазол Хинидин Кларитромицин Итраконазол Такролимус Циклоспорин Нелфинавир Ритонавир Саквинавир и др. СИОЗС СИОЗНА	Антиагреганты Антикоагулянты, в т. ч. Антагонисты витамина К, Нефракционированный гепарин, Низкомолекулярные гепарины и др. Тромболитические препараты НПВС СИОЗС СИОЗНА Ингибиторы Р-гликопротеина: Ритонавир Кетоконазол Кларитромицин Эритромицин Флуконазол и др. Ингибиторы ЛС CYP3A: Нелфинавир, Индинавир, Вориконазол, Кетоконазол, Кларитромицин, Саквинавир, Дарунавир Ритонавир, Ифавиренц и др.	Антиагреганты Антикоагулянты, в т. ч. Антагонисты витамина К, Нефракционированный гепарин, Низкомолекулярные гепарины и др. Тромболитические препараты НПВС СИОЗС СИОЗНА Ингибиторы Р-гликопротеина: Ритонавир Кетоконазол Кларитромицин Эритромицин Флуконазол и др. Ингибиторы ЛС CYP3A: Нелфинавир, Индинавир, Вориконазол, Кетоконазол, Кларитромицин, Саквинавир, Дарунавир Ритонавир, Ифавиренц и др.	Антиагреганты Антикоагулянты, в т. ч. Антагонисты витамина К, Нефракционированный гепарин, Низкомолекулярные гепарины и др. Тромболитические препараты НПВС СИОЗС СИОЗНА Ингибиторы Р-гликопротеина: Хинидин Дронедарон Ритонавир Кетоконазол Кларитромицин Эритромицин Флуконазол и др. Ингибиторы ЛС CYP3A: Нелфинавир, Индинавир, Вориконазол, Кетоконазол, Кларитромицин, Саквинавир, Дарунавир Ритонавир, Ифавиренц и др.
Продукты питания и БАД, которые потенциально могут увеличивать риск кровотечения	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина Зеленый чай; Розмарина экстракт; Апельсиновый сок; Черный перец; Экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Также продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, малина, чеснок, пиретрум девичий	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина Зеленый чай; Розмарина экстракт; Апельсиновый сок; Черный перец; Экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Также продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, малина, чеснок, пиретрум девичий Продукты-ингибиторы CYP3A4: куркумин, грейпфрутовый сок, мята перечная, эвкалипт	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина Зеленый чай; Розмарина экстракт; Апельсиновый сок; Черный перец; Экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Также продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, малина, чеснок, пиретрум девичий Продукты-ингибиторы CYP3A4: куркумин, грейпфрутовый сок, мята перечная, эвкалипт	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина Зеленый чай; Розмарина экстракт; Апельсиновый сок; Черный перец; Экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Также продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, чеснок, малина, пиретрум девичий Продукты-ингибиторы CYP3A4: куркумин, грейпфрутовый сок, мята перечная, эвкалипт

Примечание: БАД — биологически активные добавки, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СИОЗНА — селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина.

В некоторых официальных инструкциях по медицинскому применению НОАК отмечено, что “взаимодействия с продуктами питания и молочными продуктами отсутствуют” [37], однако потенциально эти лекарственные средства (ЛС) могут взаимодействовать, например, с продуктами — ингибиторами Р-гликопротеина (зеленый чай, апельсиновый сок, розмарин и др.), продуктами — ингибиторами ферментов цитохрома Р-450 (куркумин, грейпфрутовый сок и др.) или продуктами питания, обладающими антикоагулянтной/антиагрегантной активностью (хрен обыкновенный, гинкго, имбирь и др.) (таблица 1).

Однако в настоящее время еще недостаточно информации, чтобы однозначно заявлять о риске совместного назначения новых антикоагулянтов и растительных и пищевых добавок. Тем не менее, врачебные назначения должны учитывать потенциальные фармакодинамические взаимодействия, которые могут менять уровень НОАК в плазме и их биодоступность, как указано в таблице 1. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для принятия оптимальных решений в клинической практике.

К вопросу о шкалах, оценивающих риски кровотечения у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты

Для оценки риска развития кровотечений у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты (НОАК и варфарин) используются различные шкалы: HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly), HEMORR2HAGES (Hepatic or renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older age, Reduced platelet number or function, Rebleeding, Hypertension, Anaemia, Genetic factors, Excessive fall risk, Stroke), ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) или Qbleed (авторское название шкалы, объединяющей две модели оценки риска желудочно-кишечных и внутричерепных кровотечений) [40, 41]. По шкале HAS-BLED оценивается риск развития кровотечения у пациентов, принимающих варфарин (не НОАК), при этом она не позволяет прогнозировать риски развития ЖКК [8, 42]. Европейское общество кардиологов одобрило использование шкал HAS-BLED и HEMORR2HAGES в силу их простоты и удобства [43]. Шкалы ATRIA и HEMORR2HAGES имеют сходные параметры с HAS-BLED, однако они не учитывают сопутствующий прием антиагрегантов, также при использовании этих шкал необходимо определение некоторых лабораторных и генетических маркеров. Ни одна из упомянутых шкал не была разработана для оценки риска других кровотечений, не внутримозговых кровоизлияний, вследствие низкой распространенности случаев

таких кровотечений в популяции [44]. Шкала Qbleed [45] оценивает риск внутримозгового кровоизлияния или ЖКК из верхних отделов, в обоих случаях до и после начала терапии варфарином, но имеется более 14 вариантов его расчета и также данная шкала не позволяет судить о риске кровотечений из нижних отделов ЖКТ (наиболее частые ЖКК), что делает ее использование непрактичным. В целом, шкалы риска кровотечений имеют скромное, ограниченное, прогностическое значение в отношении риска ЖКК [46], несмотря на широкое их использование в реальной клинической практике.

Стратегии минимизации риска ЖКК

Определение модифицируемых и немодифицируемых факторов риска кровотечения до назначения НОАК может помочь в минимизации риска ЖКК. Для минимизации риска кровотечений рекомендуют [12]: избегать назначения НОАК без соответствующих показаний; регулярно просматривать лист врачебных назначений пациента и оценивать самостоятельно принимаемые пациентом пищевые добавки и безрецептурные препараты на основе лекарственного сырья; обращать особое внимание на назначение НОАК пациентам, которые также нуждаются в приеме антиагрегантов или ингибиторов СYP3A4 и/или Р-гликопротеина, в такой ситуации необходимо обязательно обсудить с пациентом риск ЖКК; не применять для купирования боли НПВС.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и язвенной болезнью в анамнезе особое внимание в минимизации риска развития ЖКК уделяется выявлению и эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), причем, по возможности, до начала терапии АСК [47]. Выявление и эрадикация *H. pylori* желательны и у пациентов, нуждающихся в длительной терапии пероральными антикоагулянтами [12]. Установлено, что предшествующее наличие инфекции *H. pylori* ассоциировано с четырехкратным повышением риска ЖКК — относительный риск (RR) 4,75; 95% ДИ 1,93–11,68, у пациентов с ФП, получающих дабигатран [48].

У пациентов с ФП, получающих НОАК и нуждающихся в длительном приеме АСК (или ДАТ), у которых в анамнезе имеются задокументированные ЖКК, необходимо добавление ингибиторов протонной помпы (ИПП) для снижения риска повторного ЖКК из верхних отделов ЖКТ [49, 50]. ИПП эффективно предотвращает повторные ЖКК из верхних отделов ЖКТ на фоне лечения АСК, даже при недостаточной эрадикации *H. pylori* и одновременном приеме других НПВС (не АСК) [47]. Согласно [51], у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, принимающих дабигатран, выявлено ~50%-е снижение риска (коэффициент заболеваемости 0,53; 95% ДИ 0,35–0,77) кровотечений из верхних отделов ЖКТ, при сопутствующем приеме ИПП.

Таблица 2

Изменение некоторых фармакокинетических параметров НОАК при одновременном применении с ИПП

ЛС	Эффект при одновременном применении с ИПП
Дабигатрана этексилат	Одновременное применение с ИПП не сопровождается значительным снижением концентрации дабигатрана в плазме крови (в среднем снижается на 11%), однако при одновременном применении с пантопразолом выявлено снижение AUC дабигатрана на 30% (вероятно не имеет клинического значения) [37].
Ривароксабан	Одновременное назначение омепразола не оказывает влияния на биодоступность и фармакокинетику ривароксабана [37].
Апиксабан	Нет данных.
Эдоксабан	Нет данных.

Хотя, в настоящее время отсутствуют однозначные признаки о нежелательном лекарственном взаимодействии ИПП с НОАК, однако потенциальные риски фармакокинетического взаимодействия между данными группами ЛС все-таки существуют. Наиболее вероятно взаимодействие между ИПП и дабигатрана этексилатом. Ингибиторы Ха фактора имеют меньший риск (таблица 2).

Часто встречается НОАК-ассоциированные кровотечения из дивертикулов, эти кровотечения, согласно исследованиям RE-LY и ARISTOTLE, составляют значительную часть всех ЖКК из нижних отделов ЖКТ [26, 15]. Значительное количество активной формы апиксабана, ривароксабана, эдоксабана было обнаружено в исследуемых фекалиях [52], такое количество препарата может потенциально оказывать местный антикоагулянтный эффект на уязвимых участках слизистой оболочки (дефекты слизистой оболочки, дивертикулиты, сосудистые аномалии и т.д.). Различия в биодоступности антикоагулянтов обуславливают разное количество активных форм с антикоагулянтным действием на поверхности слизистой оболочки желудка, и, поэтому, частота ЖКК разнится в зависимости от конкретного препарата. Например, про дабигатран известно, что он не полностью всасывается в кишечнике, и неабсорбированная форма препарата превращается в активную форму под действием эстераз кишечника на поверхности его слизистой оболочки, что влечет за собой повышение риска ЖКК из нижних отделов ЖКТ, по сравнению с варфарином [26]. Следует принимать во внимание наличие “уязвимых” участков слизистой ЖКТ (ангиодисплазия, артерио-венозные мальформации) [48, 53].

Пациенты с установленным диагнозом дивертикулеза должны быть проинформированы о симптомах и признаках кровотечения из дивертикула. Известно, что АСК и НПВС повышают риск развития такого кровотечения — RR 1,70 и 1,74, соответственно [54]. Необходимо рекомендовать слабительные средства и клетчатку (пищевые волокна) для предотвращения запора и предотвращения осложнений дивертикулярной болезни кишечника.

Больным со сниженной скоростью клубочковой фильтрации и/или принимающим потенци-

ально нефротоксичные препараты, необходимо обеспечить постоянный мониторинг клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации.

Возможности ИПП в снижении риска кровотечения у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты

ИПП подавляют секрецию соляной кислоты в желудке, способствуют рубцеванию язв и предупреждают обострение язвенной болезни [55], в связи с этим они могут обладать гастропротективным эффектом у пациентов, получающих терапию, особенно при наличии высокого риска ЖКК. Литературные данные, посвященные этому вопросу, крайне малочисленны [51, 56, 57]. Предполагается, что применение ИПП может снижать риск потенциально опасных ЖКК из верхних отделов ЖКТ, связанных с приемом варфарина или НОАК, однако этот факт остается недоказанным. Гастропротективный эффект ИПП особенно важен для пациентов, принимающих антикоагулянты совместно с антиагрегантами или НПВС, которые в свою очередь повышают риск развития ЖКК.

Проведено ретроспективное, когортное исследование пациентов, начавших лечение варфарином в штате Теннесси (5% национальной выборки Medicare) [57]. Авторы выявили 97430 новых случаев инициализации терапии варфарином, период наблюдения составил 75720 человеко-лет. Конечными точками были госпитализация по причине кровотечения из верхних отделов ЖКТ, потенциально предотвратимые назначением ИПП, и кровотечения других локализаций. Среди пациентов в группе варфарина, получающих ИПП, сопутствующую терапию АСК получали 12,1%, другие антиагреганты — 14,7%, НПВС — 24,7% больных; в целом, антиагреганты и/или НПВС — 41,2%. Среди пациентов, не получающих терапию ИПП, эти цифры составили 9,9%, 9,3% и 23%, соответственно; в целом, антиагреганты и/или НПВС — 35,4%. Пациенты, получавшие сопутствующую терапию ИПП, имели большую частоту факторов риска развития ЖКК из верхних отделов ЖКТ по сравнению с больными, которым не была назначена терапия ИПП (57,4% vs 35,1%): наличие язвенной болезни в анамнезе (15,6% vs 3,9%), жалобы на боли в эпига-

стральной области (29,1% vs 15,9%), анемия (31,2% vs 19,2%).

В группе пациентов, которые принимали варфарин с сопутствующей терапией ИПП (средний возраст 68,2 года), зафиксировано 119 случаев госпитализации в связи с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ на 10 тыс. человеко-лет периода наблюдения [57]. У этих больных отмечено 24%-е снижение риска по сравнению с теми пациентами, кто принимал варфарин и не получал сопутствующей терапии ИПП (средний возраст 67,7 лет) — отношение шансов (ОШ) 0,76; 95% ДИ 0,63-0,91. Не выявлено статистически значимого снижения риска госпитализаций по поводу ЖКК из нижних отделов ЖКТ — ОШ 1,07; 95% ДИ 0,94-1,22, или госпитализаций в связи с кровотечениями других локализаций — ОШ 0,98; 95% ДИ 0,84-1,15. Среди пациентов, одновременно принимающих антиагреганты или НПВС, у пациентов без сопутствующей терапии ИПП зафиксировано 284 госпитализации в связи с кровотечением из верхних отделов ЖКТ на 10 тыс. пациенто-лет лечения варфарином. При сопутствующем приеме ИПП риск развития кровотечений из верхнего отдела ЖКТ снижался на 45% — ОШ 0,55; 95% ДИ 0,39-0,77. Гастропротективный эффект сопутствующей терапии ИПП был сопоставим при использовании различных антиагрегантов и конкретных представителей класса НПВС. В то же время у пациентов, принимающих только варфарин, без сопутствующей терапии антиагрегантами или НПВС, не было зафиксировано статистически значимого снижения риска госпитализаций по поводу кровотечений из верхних отделов ЖКТ — ОШ 0,86; 95% ДИ 0,70-1,06. На основании полученных данных авторы исследования сделали вывод, что сопутствующая терапия ИПП ассоциируется со снижением риска варфарин-обусловленных кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Этот эффект наиболее выражен у пациентов, принимающих одновременно антиагреганты и/или НПВС. Авторы также делают заключение о том, что они не могут исключить наличие небольшого гастропротекторного эффекта ИПП у пациентов, принимающих варфарин без сопутствующей терапии антиагрегантами и/или НПВС.

Как уже было упомянуто выше, использование дабигатрана, прямого ингибитора тромбина, повышает риск ЖКК по сравнению с варфарином [12]. В настоящее время остается неясным, действительно ли использование гастропротекторов обуславливает снижение риска ЖКК при приеме дабигатрана. Проведено специальное ретроспективное, когортное исследование [51], используя базу данных больницы Гонконга. В анализ были включены пациенты, которым впервые был назначен дабигатран в период с 01.01.2010г до 31.12.2013г. Среди 5041 пациентов (средний возраст $72,0 \pm 10,9$ лет, 47,8% мужчины), которым впервые был назначен дабигатран (88,3% имели ФП), у 124 (2,5%) в течение периода наблюде-

ния (215 ± 255 сут., общий период наблюдения 2973 человеко-лет) развилось ЖКК. Среднее время наступления ЖКК составляло 36,5 сут. после первого приема дабигатрана. Риск ЖКК в этой популяции был повышен у больных в возрасте ≥ 75 лет (47% включенных в исследование больных, соотношение уровней заболеваемости с поправкой на исходные характеристики пациентов, наличие сопутствующих заболеваний и сопутствующих медикаментов — 2,47; 95% ДИ 1,66-3,68), у пациентов с наличием язвенной болезни или ЖКК в анамнезе (13,9% включенных в исследование больных, соотношение уровней заболеваемости — 2,31; 95% ДИ 1,54-3,46), и у больных, принимающих сопутствующую терапию АСК (30,5% пациентов, включенных в исследование, соотношение уровней заболеваемости — 1,52, 95% ДИ 1,03-2,24). Следует также указать, что сопутствующую терапию клопидогрелом получали лишь 4,2% больных, а НПВС — 10,4%. Большинству пациентов (73,1%) дабигатран был назначен в дозе 220 мг/сут.

Среди изучаемой когорты 67,5% больных, получающих дабигатран, были назначены гастропротекторы (ИПП или блокаторы H₂ гистаминовых рецепторов). При использовании гастропротекторов в дополнение к терапии дабигатраном риск ЖКК снижался на 48% по сравнению с пациентами, получавшими дабигатран без сопутствующей терапии гастропротекторами (соотношение уровней заболеваемости — 0,52; 95% ДИ 0,35-0,77). При анализе подгрупп обнаружено, что риск ЖКК снижался и при использовании ИПП (соотношение уровней заболеваемости — 0,53, 95% ДИ 0,31-0,91), и при лечении блокаторами H₂ гистаминовых рецепторов (соотношение уровней заболеваемости — 0,61, 95% ДИ 0,40-0,94). Дальнейший анализ показал, что снижение риска при использовании гастропротекторов было статистически значимым только для ЖКК из верхних отделов ЖКТ (соотношение уровней заболеваемости — 0,29 95% ДИ, 0,15-0,54), и только у пациентов с наличием язвенной болезни или ЖКК в анамнезе (соотношение уровней заболеваемости — 0,14, 95% ДИ 0,06-0,30).

При анализе подгруппы больных с ФП, получавших дабигатран, были получены сходные результаты: использование гастропротекторов было ассоциировано со снижением риска ЖКК у пациентов с ФП (соотношение уровней заболеваемости — 0,58, 95% ДИ 0,39-0,87). Снижение риска ЖКК при назначении гастропротекторов обнаружено и у тех больных, которым антикоагулянтная терапия (дабигатран) была назначена впервые (соотношение уровней заболеваемости — 0,56; 95% ДИ 0,35-0,89), и у тех пациентов, кто был переведен на терапию дабигатраном с других пероральных антикоагулянтов (соотношение уровней заболеваемости — 0,38, 95% ДИ 0,18-0,82). После поправки на используемую дозу дабигатрана, гастропротективный эффект оставался статистически значимым (соотношение уровней заболеваемости — 0,53;

95% ДИ 0,36-0,80). При анализе подгруппы пациентов с ранним развитием ЖКК (в течение первых 30 сут. приема дабигатрана), одновременный прием гастропротекторов был ассоциирован со значительной редукцией риска ЖКК (соотношение уровней заболеваемости — 0,39; 95% ДИ 0,22-0,69).

Среди всех пациентов, использующих дабигатран, ~70% принимали гастропротекторы непрерывно в течение всего периода наблюдения. У этих пациентов было отмечено статистически значимое снижение риска ЖКК (соотношение уровней заболеваемости — 0,51; 95% ДИ 0,34-0,77; ОШ 0,57, 95% ДИ 0,38-0,87). Гастропротективный эффект при нерегулярном применении гастропротекторов был статистически незначимым.

Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что использование ИПП и блокаторов H₂ гистаминовых рецепторов ассоциировано со сниженным риском ЖКК у пациентов, принимающих дабигатран. Эта взаимосвязь была статистически значимой для риска кровотечений из верхних, но не из нижних, отделов ЖКТ и у пациентов с наличием в анамнезе язвенной болезни и/или ЖКК.

В 2018г была опубликована центральная статья по рискам ЖКК на фоне антикоагулянтов [56]. До выхода этой публикации оставалось неизвестным, действительно ли ИПП ассоциированы с меньшим риском развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ при комбинации их со всеми НОАК или лишь с отдельными препаратами (варфарин, дабигатран).

Исследуемая когорта включала пациентов в возрасте ≥30 лет, принимающих в качестве антикоагулянтной терапии апиксабан, дабигатран, ривароксабан, варфарин (исключали пациентов, которые получали различные антикоагулянты в течение периода наблюдения), в период с 01.01.2011г до 30.09.2015г. Эдоксабан не рассматривался, поскольку лечение именно этим препаратом было инициализировано очень небольшому количеству пациентов. Критериями исключения были терминальная стадия хронической болезни почек, заболевание ЖКТ, предрасполагающее к кровотечению (например, варикозное расширение вен пищевода, рак желудка или кишечника), и госпитализация по причине кровотечения в течение предшествующего года. Всего в исследование были включены 1643123 пациента (1713183 эпизодов лечения пероральными антикоагулянтами, 1 161 989 человеко-лет наблюдения, 870330 человеко-лет наблюдения (74,9%) приходилось на больных ФП), средний возраст пациентов составил 76,4±2,4 года. Исследуемая когорта включала 754389 человеко-лет лечения антикоагулянтами без сопутствующей терапии ИПП (апиксабан — 43970, дабигатран — 79739, ривароксабан — 114168 и варфарин — 516512 человеко-лет) и 264447 человеко-лет — с сопутствующей терапией ИПП (апиксабан — 14989, дабигатран — 26572, ривароксабан — 38958 и варфарин — 183929 человеко-лет). Пациенты всех

подгрупп в подавляющем большинстве случаев были в возрасте ≥65 лет (87,3-98,1%), количество больных в возрасте ≥85 лет составило 18,2-23,0%.

У пациентов, которым были назначены ИПП, в целом были в большей степени распространены факторы риска ЖКК. Чаще всего это были пациенты, недавно начавшие лечение антикоагулянтами, пациенты с заболеванием верхних отделов ЖКТ или кровотечениями в анамнезе, они чаще — 13,6-15,1% vs 8,7-10,4%, использовали препараты, повышающие риск кровотечения, прежде всего НВПС и ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, а также некоторые другие. Таким образом, пациенты с сопутствующей терапией ИПП имели более высокий риск развития ЖКК. При этом не зависимо от наличия/отсутствия сопутствующей терапии ИПП, у пациентов, получающих апиксабан, исходно был самый высокий риск развития ЖКК, а у пациентов, лечившихся дабигатраном — наименьший.

У пациентов, получающих лечение антикоагулянтами без сопутствующего назначения ИПП, частота госпитализации в связи с кровотечениями из верхних отделов ЖКК (n=7119) составила 115 на 10 тыс. человеко-лет — 95% ДИ 112-118. Частота госпитализации в связи с ЖКК на фоне терапии ривароксабаном — 144 на 10 тыс. человеко-лет, 95% ДИ 136-152, была статистически значимо выше, чем на фоне терапии апиксабаном — 73 на 10 тыс. человеко-лет; коэффициент заболеваемости, 1,97 (95% ДИ 1,73-2,25); отношение рисков (ОР) 70,9 (95% ДИ 59,1-82,7), дабигатрана — 120 на 10 тыс. человеко-лет; коэффициент заболеваемости 1,19 (95% ДИ, 1,08-1,32); ОР — 23,4 (95% ДИ 10,6-36,2) и варфарина — 113 на 10 тыс. человеко-лет; коэффициент заболеваемости — 1,27 (95% ДИ 1,19-1,35); ОР — 30,4 (95% ДИ 20,3-40,6). Частота госпитализаций вследствие кровотечения из верхних отделов ЖКК на фоне лечения апиксабаном была статистически значимо ниже, чем на фоне терапии дабигатраном — коэффициент заболеваемости 0,61 (95% ДИ 0,52-0,70); ОР — 47,5 (95% ДИ -60,6 — -34,3) и варфарином — коэффициент заболеваемости 0,64 (95% ДИ 0,57-0,73); ОР — 40,5 (95% ДИ -50,0 — -31,0).

У пациентов, получающих сопутствующую терапию ИПП, частота госпитализаций в связи с кровотечением из верхних отделов ЖКТ (n=2245) — 76 на 10 тыс. человеко-лет, была статистически значимо ниже, чем у больных, не получавших лечение ИПП — коэффициент заболеваемости 0,66; 95% ДИ 0,62-0,69; ОР — -39,5; 95% ДИ -44,4 — -35,0. При этом частота госпитализаций по причине ЖКК из верхних отделов ЖКТ была статистически значимо ниже в подгруппах каждого из 4-х изучаемых антикоагулянтов. В максимальной степени эти различия были выражены в группе дабигатрана — коэффициент заболеваемости 0,49; 95% ДИ 0,41-0,59; ОР — -61,1; 95% ДИ -74,8 — -47,4, а в минимальной — в группе ривароксабана — коэффициент заболеваемости 0,75;

95% ДИ 0,68-0,84; ОР — -35,5; 95% ДИ -48,6 — -22,4. Для пациентов с сопутствующей терапией ИПП, частота госпитализаций в связи с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ за время лечения ривароксабаном была существенно выше, чем при использовании других антикоагулянтов. При сравнении групп лечения апиксабаном и дабигатраном этот показатель статистически значимо не различался.

Риск госпитализации по поводу ЖКК верхних отделов был выше в подгруппах пациентов с высоким риском его развития. Согласно данным исследования [56], это были пациенты пожилого возраста, они чаще проживали в домах престарелых, чаще имели синдром старческой астении, начали антикоагулянтную терапию в недавнем времени, имели в анамнезе ранее перенесенное ЖКК из верхних отделов ЖКТ, чаще принимали другие лекарственные средства, повышающие риск кровотечения, имели сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и показания для назначения АСК, в течение предшествовавшего года они чаще обращались за медицинской помощью в связи с наличием симптомов со стороны ЖКТ.

У пациентов с высоким риском развития ЖКК, даже несмотря на сопутствующую терапию ИПП, была более выражена абсолютная разница по частоте госпитализаций между группами ривароксабана и апиксабана. У этой категории больных обнаружена взаимосвязь между терапией ИПП и снижением числа госпитализаций по поводу ЖКК из верхних отделов ЖКТ, она была максимальной в группе дабигатрана: скорректированная частота на 10 тыс. человеко-лет составляла 299 (95% ДИ 265-337) без ИПП, по сравнению со 139 (95% ДИ 112-171) с сопутствующей терапией ИПП (ОР -160,7; -206,6 — -114,8).

Согласно результатам этого масштабного исследования авторы сделали вывод о том, что у пациентов, начинающих лечение пероральными антикоагулянтами, частота госпитализаций по поводу кровоте-

чений из верхних отделов ЖКТ была самой высокой при назначении ривароксабана, а самой низкой — при назначении апиксабана. Для любого из изучаемых антикоагулянтов, частота госпитализаций по поводу кровотечений из верхних отделов ЖКТ была ниже в той подгруппе пациентов, которым была назначена сопутствующая терапия ИПП. Эти выводы очень важны и для выбора конкретного антикоагулянта, и для решения вопроса о назначении ИПП.

Таким образом, применение, по крайней мере, некоторых пероральных антикоагулянтов ассоциируется с повышением риска возникновения ЖКК. С точки зрения оценки вероятности развития данных осложнений, в реальной клинической практике лечащему врачу при назначении антикоагулянтной терапии следует принимать во внимание наличие у пациента факторов, повышающих риск кровотечений, а также возможных взаимодействий с другими ЛС и пищевыми добавками. Исходя из результатов масштабных исследований и мета-анализов последних лет, можно говорить, что одним из эффективных принципов профилактики кровотечений из верхних отделов ЖКТ как на фоне использования варфарина, так и НОАК, особенно при наличии сопутствующей терапии АСК, может явиться включение в схему лечения пациента препаратов из класса ИПП. Вместе с тем, поскольку доказательная база гастропротективного влияния ИПП у больных, получающих антикоагулянты, на сегодняшний день представлена ограниченным числом работ, в дальнейшем необходимо продолжение изучения данного вопроса в многоцентровых РКИ, с оценкой влияния указанных препаратов на риск развития ЖКК из верхних отделов ЖКТ на фоне применения НОАК.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Naccarelli GV, Johnston SS, Dalal M, et al. Rates and implications for hospitalization of patients ≥ 65 years of age with atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol.* 2012;109(4):543-9. doi:10.1016/j.amjcard.2011.10.009.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006;114(2):119-25. doi:10.1161/circulationaha.105.595140.
- Desai NR, Krumme AA, Schneeweiss S, et al. Patterns of initiation of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation—quality and cost implications. *Am J Med.* 2014;127(11):1075-82.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2014.05.013.
- Holster IL, Hunfeld NG, Kuipers EJ, et al. On the treatment of new oral anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22(2):229-31. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.041.
- Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145(1):105-12.e15. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.041.
- Coleman CI, Sobieraj DM, Winkler S, et al. Effect of pharmacological therapies for stroke prevention on major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2012;66(1):53-63. doi:10.1111/j.1742-1241.2011.02809.x.
- Abraham NS. Novel oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: a case for cardiogastroenterology. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):324-8. doi:10.1016/j.cgh.2012.12.013.
- Abraham NS, Castillo DL. Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(6):676-83. doi:10.1097/MOG.0b013e328365d415.
- Abraham NS. Gastrointestinal bleeding in cardiac patients: epidemiology and evolving clinical paradigms. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(6):609-14. doi:10.1097/MOG.0000000000000122.
- Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, et al. National trends in ambulatory oral anticoagulant use. *Am J Med.* 2015;128(12):1300-5.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2015.05.044.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Abraham NS. Prevention of Gastrointestinal Bleeding in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants. *Am J Gastroenterol. Suppl.* 2016;3:2-12. doi:10.1038/aigsup.2016.2.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131(2):157-64. doi:10.1161/circulationaha.114.012061.
- Hernandez I, Baik SH, Pinera A, et al. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2015;175(1):18-24. doi:10.1001/jamainternmed.2014.5398.
- Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (apixaban for reduction in stroke

- and other thromboembolic events in atrial fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes. *JACC*. 2014;63(20):2141-7. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.549.
16. Lin L, Lim WS, Zhou HJ, et al. Clinical and safety outcomes of oral antithrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(12):1103.e1-19. doi:10.1016/j.jamda.2015.09.008.
17. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, et al. Dabigatran versus warfarin for atrial fibrillation in real-world clinical practice. A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(2):126-34. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002369.
18. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
19. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med*. 2012;366(9):864-6. doi:10.1056/NEJMc1112874.
20. Kubitz D, Becka M, Zuehlendorf M, et al. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(2):218-26. doi:10.1177/0091270006296058.
21. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 Suppl):S24-33. doi:10.1016/j.cjca.2013.04.002.
22. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, et al. ORBIT-AF Investigators and Patients. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation*. 2013;128(7):721-8. doi:10.1161/circulationaha.113.002927.
23. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127(5):634-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386.
24. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *JACC*. 2014;63(9):891-900. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.013.
25. Hess CN, James S, Lopes RD, et al. Apixaban plus mono versus dual antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: insights from the APPRAISE-2 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):777-87. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.027.
26. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants — defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost*. 2013;110(2):205-12. doi:10.1160/TH13-02-0150.
27. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(1):50. doi:10.1016/j.rec.2016.11.033.
28. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
29. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*. 2009;374(9706):1967-74. doi:10.1016/S0140-6736(09)61751-7.
30. Abraham NS, Hartman C, Richardson P, et al. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. *Circulation*. 2013;128(17):1869-77. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004747.
31. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, et al. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):784-9. doi:10.1001/archinte.165.7.784.
32. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 2006;333(7571):726. doi:10.1136/bmj.38947697558.AE.
33. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1857. doi:10.1136/bmj.h1857.
34. Komocsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, et al. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(20):1537-45. doi:10.1001/archinternmed.2012.4026.
35. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(8):699-708. doi:10.1056/NEJMoa1105819.
36. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):1954-63. Published online 2017 Mar 21. doi:10.3748/wjg.v23.i11.1954.
37. Russian State Register of Pharmaceutical Products for Medical Purposes. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Accessed 12.02.2019). (In Russ.) Государственный реестр лекарственных средств. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 12.02.2019).
38. Deferme S, Augustijns P. The effect of food components on the absorption of P-gp substrates: a review. *J Pharmacy Pharmacol*. 2003;55(2):153-62. doi:10.1211/002235702603.
39. Drugbank. Available at: <https://www.drugbank.ca> (Accessed 12.02.2019).
40. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HASBLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100. doi:10.1378/chest.10-0134.
41. Steinberg BA, Beckley PD, Deering TF, et al. Society of Cardiovascular Patient Care. Evaluation and management of the atrial fibrillation patient: a report from the Society of Cardiovascular Patient Care. *Crit Pathw Cardiol*. 2013;12(3):107-15. doi:10.1097/HPC.0b013e31829834ed.
42. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly) score. *JACC*. 2011;57(2):173-80. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.024.
43. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
44. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation) Study. *JACC*. 2011;58(4):395-401. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.031.
45. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of upper gastrointestinal bleed and intracranial bleed with anticoagulants: cohort study to derive and validate the Qbleed scores. *BMJ*. 2014;349:g4606. doi:10.1136/bmj.g4606.
46. Barnes GD, Gu X, Haymart B, et al. The predictive ability of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for bleeding risk in atrial fibrillation: the MAQ(2) experience. *Thromb Res*. 2014;134(2):294-9. doi:10.1016/j.thromres.2014.05.034.
47. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118(18):1894-909. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087.
48. Lauffenburger JC, Rhoney DH, Farley JF, et al. Predictors of gastrointestinal bleeding among patients with atrial fibrillation after initiating dabigatran therapy. *Pharmacotherapy*. 2015;35(6):560-8. doi:10.1002/phar.1597.
49. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(5):625-51. doi:10.1093/europace/eut083.
50. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;122(24):2619-33. doi:10.1161/CIR.0b013e318202f701.
51. Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology*. 2015;149(3):586-95.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.002.
52. Salem JE, Sabouret P, Funck-Brentano C, et al. Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29(1):10-20. doi:10.1111/fcp.12091.
53. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72. doi:10.1378/chest.09-1584.
54. Strate LL, Liu YL, Huang ES, et al. Use of aspirin or nonsteroidal antiinflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1427-33. doi:10.1053/j.gastro.2011.02.004.
55. Brunner G, Creutfeldt W. Omeprazole in the long-term treatment of patients with acid-related disease resistant to ranitidine. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(Suppl 166):101-5. doi:10.3109/00365528909091254.
56. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA*. 2018;320(21):2221-30. doi:10.1001/jama.2018.17242.
57. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1105-12.e10. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.054.

Влияние хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии на развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий

Хидирова Л.Д.¹, Яхонтов Д.А.¹, Зенин С.А.², Куропий Т.С.¹

¹ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Новосибирск; ²ГБУЗ НСО «Новосибирский областной кардиологический клинический диспансер». Новосибирск, Россия

В статье представлен обзор литературы, отражающий представления о влиянии хронической обструктивной болезни легких на развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий. Современные представления, касающиеся субстрата и триггеров пароксизмов фибрилляции предсердий, в последнее время значительно изменились. Роль сопутствующих заболеваний, в частности артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких, легла в основу изменений электрофизиологических свойств миокарда.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):138–144
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-138-144>



Поступила 21/01-2019

Рецензия получена 18/02-2019

Принята к публикации 06/03-2019



The impact of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension on the development and progression of atrial fibrillation

Khidirova L. D.¹, Yakhontov D. A.¹, Zenin S. A.², Kuropii T. S.¹

¹Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk; ²Novosibirsk Regional Cardiology Clinical Dispensary. Novosibirsk, Russia

The article presents a review of the literature, reflecting ideas about the effect of chronic obstructive pulmonary disease on the development and progression of atrial fibrillation. Modern concepts regarding the substrate and triggers of paroxysms of atrial fibrillation have recently changed significantly. The role of concomitant diseases, in particular arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease, formed the basis for changes in the electrophysiological properties of the myocardium.

Key words: atrial fibrillation, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):138–144
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-138-144>

Khidirova L. D. ORCID: 0000-0002-1250-8798, Yakhontov D. A. ORCID: 0000-0003-4735-5178, Zenin S. A. ORCID: 0000-0002-1250-8799, Kuropii T. S. ORCID: 0000-0001-6916-4845.

Received: 21/01-2019 **Revision Received:** 18/02-2019 **Accepted:** 06/03-2019

Conflicts of Interest: nothing to declare.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АП II — ангиотензин II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СРБ — С-реактивный белок, ССС — сердечно-сосудистая система, ФНО-α — фактор некроза опухоли α, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее часто встречающихся в клинической деятельности врача аритмий с высоким риском осложнений, инвалидизации и летальности [1]. По данным масштабного эпидемиологического исследования распространенность ФП достигает

0,5% у пациентов в возрасте 50–59 лет, 4% у пациентов >60 лет и до 15% у пациентов >70 лет, и, вероятно, будет увеличиваться в ближайшие 50–60 лет в связи с неуклонно развивающимся старением населения [2]. Также положительная динамика отмечена в отношении числа осложнений и сопут-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: h_ludmila73@mail.ru

Тел.: +7 (923) 112-92-18

[Хидирова Л. Д. — к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0002-1250-8798, Яхонтов Д. А. — д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0003-4735-5178, Зенин С. А. — д.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-1250-8799, Куропий Т. С. — студент VI курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6916-4845].

ствующих заболеваний, ассоциированных с ФП, что также является результатом повышения среднего возраста в популяции [3].

ФП является неоспоримым и важным звеном патогенеза такого грозного осложнения как ишемический инсульт (ИИ), который развивается вследствие тромбоэмболии с типичной локализацией источника тромбоза в ушке левого предсердия. По результатам многочисленных исследований частота возникновения инсульта у лиц с ФП составляет в среднем 5% в год, что в 5-7 раз больше, чем у пациентов с синусовым ритмом. Стоит отметить, частота случаев развития ИИ имеет жесткую зависимость от возраста, при этом доказано, что форма ФП: пароксизмальная или персистирующая не оказывает значимого влияния на периодичность этого осложнения [4]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является неотъемлемой частью развития ФП. Такая взаимосвязь чаще всего обусловлена ремоделированием миокардиального слоя предсердий, первостепенную роль в этом процессе играют артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в связи с тем, что эти заболевания вносят свой существенный вклад в развитие гипертрофии и склероза миокарда вышеуказанных отделов сердца [5, 6].

ФП развивается на фоне массы коморбидных состояний, которые могут как патогенетически способствовать прогрессированию ФП, так обособленно снижать качество жизни пациентов, увеличивая шансы осложнений и внезапной сердечной смерти. Любые структурные заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), такие как АГ, ХСН, ишемическая болезнь сердца (ИБС) могут способствовать медленной, но неуклонно прогрессирующей структурной перестройке желудочков и предсердий, этот процесс происходит в связи с пролиферацией и заменой фибробластов на миофибробласты, а также усиленным отложением соединительной ткани и фиброзом [7]. По мере накопления знаний о патогенезе ФП, и, в первую очередь, о вкладе сопутствующих заболеваний в течение этого процесса, становится сомнительным существование первичной или идиопатической ФП [8]. В сравнительно недавнем масштабном исследовании European Heart Survey, участниками которого стали 3978 пациентов с ФП, частота идиопатического или первичного типа данной патологии наблюдалась всего лишь у 3% из выше указанного числа лиц, принимавших участие [9]. ФП и аритмия в целом является актуальным вопросом современной кардиологии. Данные о том, что любая аритмия в целом имеет тенденцию к прогрессии, не новы, но в связи с ростом числа ФП в популяции и предположениями о том, что с годами число новых случаев диагностирования этой патологии будет только нарастать, интерес к этой проблеме привлек внимание исследователей [10].

За последние годы накопилось достаточно научных трудов, которые указывают на ассоциированность ФП с легочной патологией, в частности ХОБЛ. Далее они будут представлены. Связь между ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологией можно объяснить за счет общности основного фактора риска — курения [10], и влияние этого фактора клинически обуславливает снижение объема форсированного выдоха за первую секунду маневра, что может расцениваться как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Не менее распространенным заболеванием, имеющим ассоциированность с ФП, является АГ. Взаимосвязь этих двух нозологий прослеживается на всех уровнях их патогенеза, следовательно, АГ надлежит рассматривать как определяющий, независимый, потенциально обратимый фактор развития ФП [12]. О неопровержимой роли повышенного давления как ключевой части возникновения ФП позволяют судить результаты крупных исследований: STOP-2 (Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations II study), CAPPP (The Captopril Prevention Project), LIFE (Lifestyle Interventions and Independence for Elders study) [13-15]. Присутствие такой коморбидности не только содействует ускоренному формированию устойчивых к консервативному лечению форм ФП, но и значительно влияет на прогноз и смертность пациентов. В ряде монографий удалось отследить корреляцию между частотой тромбоэмболических осложнений, в частности ИИ, и наличием фонового АГ у лиц с ФП. Число тромбозов возрастало даже на фоне антикоагулянтной терапии [16]. В исследовании European Heart Survey, где выборка включала 5333 пациента с пароксизмальной формой ФП, у 30% наблюдалась прогрессия до персистирующего варианта нозологии в течение года [17]. В другой работе, где сроком наблюдения являлся 10-летний период, из 755 пациентов с различными формами ФП у 50% были выявлены или прогрессирование до постоянной формы, или смерть [18].

Частота такого явления, как прогрессия ФП очень значительна, и воспринимать ее следует не просто как патогенетический аспект течения этой аритмии, а как достоверный предиктор развития осложнений и повышения смертности. У пациентов с прогрессированием ФП в сравнении с пациентами без нее смертность повышается в 2 раза, вероятность инфаркта миокарда (ИМ) в 3 раза, а вероятность ИИ в 5 раз [19].

Влияние ХОБЛ на развитие ФП

ХОБЛ является ключевым фактором в развитии большой группы заболеваний, включающей в себя: АГ, ИБС, аритмии, сердечную недостаточность, внезапную сердечную смерть. В группе аритмий, возникающих при данной нозологии, преобладающее место занимают суправентрикулярные нарушения ритма, на которые приходится 77%,

мерцательные же аритмии наблюдались у 8% [20]. Таким образом, невозможно не обратить внимания на проаритмогенное действие аспектов патогенеза, возникающих при ХОБЛ.

В исследовании [21] достоверно определено, что при сочетании ХОБЛ и ФП в течение одного года общая смертность увеличивается в 2 раза: 26,9% vs 12,3% для пациентов без сопутствующей легочной патологии. Частота возникновения ключевых осложнений (ИИ, ИМ, ХСН) у пациентов с ХОБЛ была 25,6%, при 19,1% без нее.

На фоне ХОБЛ появляется масса условий, негативно сказывающихся на функции ССС: снижение содержания кислорода в тканях, токсигенное влияние на сердечную мышцу продуктов бронхолегочного воспаления (с последующей дистрофией), гиперкатехоламинемия [22]. Появляется все больше доказательств того, что воспаление является релевантным игроком в структурном ремоделировании предсердий, которое представляет основной механизм персистенции ФП [23]. Было показано, что воспаление связано как с первым возникновением, так и с риском рецидива ФП и, кроме того, воспаление играет важную роль в послеоперационной ФП, о чем свидетельствует внутрисердечная экспрессия специфических маркеров, а активированные воспалительные клетки, такие как нейтрофилы, лимфоциты, моноциты — резидентные макрофаги и активированные тромбоциты, являются самыми важными игроками в этой картине. Устойчивая ФП может привести к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкин ИЛ-6, ИЛ-8, трансформирующий фактор роста бета-1 и фактор роста, полученный из тромбоцитов, которые связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями и повреждением тканей [24]. Таким образом, можно выделить основные группы факторов, содействующих развитию ФП у больных со сниженной легочной функцией: хроническая гипоксия и окислительные стресс-гемодинамические нарушения с последующим развитием легочной гипертензии и ремоделированием предсердий; токсическое действие продуктов воспаления с последующим развитием эндотелиальной дисфункции.

Хроническая гипоксия и окислительный стресс

Наличие хронической гипоксии вызывает целый каскад патологических реакций в клетке, в т.ч. миофибрилле миокарда. Одним из последствий снижения оксигенации ткани при ХОБЛ является уменьшение количества в тканях антиокислительных ферментов: супероксид-дисмутаза и глутатион-пероксидаза [23]. При существенном ослаблении антиокислительной системы происходит накопление свободных радикалов, которые негативно сказываются на состоянии липидных мембран, способствуя их перекисному окислению. При повреждении мембраны свободные радикалы получают возможность проникать в цитоплазму

клетки и контактировать с ее дезоксирибонуклеиновой кислотой. Результатом такого контакта будет являться синтез супероксиданиона, который является индуктором апоптоза. При возникновении данного процесса в кардиомиоцитах, можно будет наблюдать их деструкцию, постепенное склерозирование миокарда и, как следствие, его ремоделирование [24]. Дополнением к накоплению свободных радикалов будет повышение активности симпатoadrenalовой системы, что также является следствием хронической гипоксии. На фоне этого будет увеличение частоты возникновения пароксизмов аритмий, в частности ФП; тахикардии в покое; снижение вариабельности сердечного ритма.

Еще одним патогенетическим звеном хронической гипоксии является снижение почечного кровотока, это, в свою очередь, приводит к излишней активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ее синергичное действие с симпатoadrenalовой системой вызывает выраженную периферическую вазоконстрикцию и нагрузку давлением на левые отделы сердца. Повышенный уровень ренина является одним из предикторов развития ФП [25], а также способствует ремоделированию миокарда, развитию легочной гипертензии и хронического легочного сердца.

Гемодинамические нарушения с последующим развитием легочной гипертензии и ремоделированием предсердий

В массе случаев течение ХОБЛ соотносится с повышением давления в малом круге кровообращения, что является результатом участия нескольких связанных между собой процессов. Полицистемия, являющаяся компенсаторной реакцией организма к хронической гипоксии, увеличивает вязкость крови, а вместе с этим и легочное сопротивление [26]. Эмфизема легких также влияет на легочное сопротивление вследствие перерастяжения альвеол [27]. Эндотелиальная дисфункция, развивающаяся в системе легочных артерий, приводит к повышению их тонуса и возрастанию давления в малом круге [28]. Наличие легочной гипертензии совместно с гиперкапнией уже само по себе коррелирует с развитием ФП и может считаться ее провоцирующим агентом, основным триггером эктопических импульсов, запускающих процесс фибрилляции, являются устья легочных вен, известно, что нарастание их активности имеет связь с повышением давления в системе легочных сосудов [29]. Неблагоприятным последствием легочной гипертензии, в контексте ее аритмогенной активности, будет расширение правых отделов сердца и изменение архитектоники их миокарда. Доказана связь между возрастанием диаметра правого желудочка у лиц с ХОБЛ и наличием у них ФП [30]. Следовательно, можно полагать, что размер правых камер сердца несет диагностическую значимость

в качестве фактора возникновения ФП у больных ХОБЛ.

В последнее время в вопросах кардиопульмональной коморбидности широко обсуждается проблема возникновения диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) на фоне ХОБЛ. Наличие внутрилегочных гемодинамических нарушений приводит к развитию комплексного изменения миокарда, сокращенно называемого хроническим легочным сердцем. Эти изменения увеличивают степень ДДЛЖ за счет пролабирования межжелудочковой перегородки в сторону ЛЖ [31]. Выявлено, что ХОБЛ не только достоверно нарушают диастолическое расслабление ЛЖ, но и оказывает влияние на частоту цереброваскулярных осложнений [32].

Известно, что выраженность ДДЛЖ является ключевым параметром в вопросах развития ХСН, а ее последствия могут выступать как в качестве предиктора развития ФП, так и в качестве осложнений этого вида аритмии. Диагностическим маркером, используемым для выявления ДДЛЖ и предсердного фиброза, может выступать предсердный натрийуретический пептид. Доказано, что концентрация натрийуретического пептида, а также воспалительных цитокинов, таких как: ИЛ-6, ФНО- α , молекулы клеточной адгезии (ICAM-1 — intercellular adhesion molecule 1, VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule 1), увеличивается в периферической крови у лиц с ФП [33].

Токсическое действие продуктов воспаления с последующим развитием эндотелиальной дисфункции

При избыточном накоплении свободных радикалов вследствие хронической гипоксии, одной из мишеней перекисного окисления становится билипидный слой эндокарда. В результате этого воздействия происходит продукция провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) и последующая миграция в эндокард лимфоцитов и моноцитов [34].

Под влиянием ИЛ-6 в гепатоцитах происходит продукция С-реактивного белка (СРБ), который является основным маркером системного воспаления и по данным исследований коррелирует с наличием и развитием ФП у пациентов. В мета-анализе определили, что пациенты с положительным высокочувствительным СРБ ($>0,6$ мг/дл) в 5,91 раз более склонны к развитию ФП, чем пациенты с отрицательным СРБ [35].

Под влиянием свободных радикалов происходит дисбаланс между защитными (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин — PGI) и повреждающими сосудистую стенку факторами (эндотелин-1, тромбоксан-A₂, супероксиданион) и в результате повышения продукции свободных радикалов подавляется функция NO-синтазы, что приводит к уменьшению продукции оксида азота — основного вазодилатора,

который в норме подавляет экспрессию молекул клеточной адгезии и оказывает антипролиферативное, антитромботическое действие, также значительно снижается выработка других вазодилаторов, таких как простагландины, простагландин, оксид азота [36]. Весь этот патогенетический каскад приводит к развитию состояния, называемого эндотелиальная дисфункция, характеризующегося нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации, развитием атеросклеротического процесса в сосудистом русле, воспалением и тромбозом [37].

Влияние АГ на развитие ФП

Если принять во внимание распространенность АГ в популяции: среди лиц молодого возраста она составляет 14,2%, 35-45% для взрослого возраста, достигает 50-65% у лиц >65 лет, то становится понятно, что данная патология вносит существенный вклад в формирование ФП [38]. Также стоит учитывать общность патогенетических механизмов, задействованных при вышеописанных заболеваниях: нарушение наполнения желудочков, дилатация левого предсердия, замедление предсердной проводимости [39]. Доказано, что увеличение систолического артериального давления (АД) и пульсового АД, оказывает влияние на развитие ФП. С увеличением систолического АД на каждые 20 мм рт.ст. вероятность развития ФП увеличивается в 1,14 раза, а повышением пульсового АД на аналогичную величину — в 1,26 раз [40].

Механизмы формирования ФП при АГ можно разделить на две основные группы в зависимости от превалирующих патогенетических изменений: патологическая гемодинамика и, как ее следствие, структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда и влияние РААС. Рассмотрим каждый из перечисленных механизмов подробнее.

Патологическая гемодинамика

При АГ патогенетический каскад изменений, исходом которого будет ремоделирование предсердий и фиброз, начинается с развития гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), вследствие повышенной нагрузки на этот отдел сердца, она ассоциируется с повышением ригидности ЛЖ, нарушением его диастолического расслабления и следствием этого будет закономерное повышение давления в левом предсердии и его дилатация [41].

Вышеназванные изменения можно использовать в качестве превентивной диагностики эффективности кардиоверсии. Наиболее чувствительными в этом отношении будут параметры: степень переднезаднего укорочения ЛЖ ($>30\%$) и скорость тока крови в области ушка левого предсердия (>20 см/с) по данным импульсного доплеровского режима чреспищеводной эхокардиографии [42].

Структурное ремоделирование сердца

Под ремоделированием понимают совокупность механизмов, происходящих на молекуляр-

ных, метаболических и ультраструктурных уровнях организации кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса, которые влекут за собой нарушение их электрофизиологических свойств, что приводит к структурным изменениям миокарда предсердий [43]. Такого рода нарушения формируют собой субстрат ФП, вызывая фиброз, т.е. замещение электрофизиологически активных кардиомиоцитов соединительной тканью в ответ на их повреждение и дилатацию. Следствием фиброирования предсердий и желудочков будет изменение их сократительной функции и диастолической релаксации, приводя, таким образом, к ДДЛЖ и систолической дисфункции ЛЖ, что также является частью патогенеза ФП [44]. Основным триггером пароксизма ФП считается эктопический очаг у устьев легочных вен. Поэтому наибольшую ассоциированность с ФП и прогностическую значимость будет иметь фиброз именно левого предсердия [45]. Основой вышеописанных изменений будет замещение фибробластов миофибробластами и связанный с этим дисбаланс между синтезом коллагена и его деградацией в пораженном миокарде [46]. Достоверно доказано, что выраженность фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии влияет не только на развитие ФП, но и на его осложнения, в частности повышает риск ИИ [47].

Доказано, что на фоне АГ и сопутствующей ей систолической и диастолической дисфункции левых отделов сердца, повышается уровень такого маркера, как цистатин С [48]. Увеличение цистатина С отражает трансформацию экстрацеллюлярного коллагенового матрикса в миокарде, центральных и периферических артериях, что способствует их фиброзу, структурному ремоделированию [49]. Ряд авторов считает, что цистатин С является не столько “свидетелем” неблагоприятного коллагенообразования, но и активным участником процесса ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса миокарда [50]. Выявлена прямая сильная взаимосвязь между уровнем цистатина С и тканевым ингибитором металлопротеиназы-1, который активно участвует в процессах фиброза и способствует ремоделированию тканей. Не вызывает вопросов и наличие корреляции между цистатином С и хронической формой ФП у пациентов [51]. Дальнейшее изучение этого маркера способно расширить возможности ранней диагностики ФП при ее сочетании с АГ, а также поменять подходы к терапии.

В последнее время при ФП активно изучается роль сывороточной концентрации ИЛ-33 у пациентов с персистирующей ФП [52]. Хотя существует все больше клинических данных [53–54], подтверждающих влияние воспаления на патогенез ФП, есть исследования, которые изучили корреляцию между воспалительными цитокинами кардиомиоцитов и доказали, что экспрессия гена ИЛ-33 способ-

ствует патогенезу различных аутоиммунных, аллергических, фиброзных изменений миокарда.

Электрофизиологическое ремоделирование сердца

В основе электрофизиологического ремоделирования лежит феномен уменьшения времени эффективного рефрактерного периода. Связано это в первую очередь с избыточной дилатацией предсердий и увеличением давления в них. Следствием такого феномена будет более длительное прохождение электрического импульса по предсердиям с формированием множественных участков re-entry, что увеличивает аритмогенный потенциал данной зоны миокарда и развитие пароксизма ФП [55]. Аналогичным образом будет влиять на проводимость при фиброзе миокарда, т.к. он ведет к формированию электрически индифферентных участков, которые могут приводить к электрической нестабильности и развитию фибрилляции миокарда.

Во время пароксизма ФП, происходит индуцированная тахикардией перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция, что, в свою очередь, приводит к удлинению эффективного рефрактерного периода [56]. Этот феномен является компенсаторным механизмом при перегрузке клеток кальцием за счет уменьшения продолжительности волны возбуждения, что, в свою очередь, способствует множественным re-entry. При ФП активация поперечнополосатой мускулатуры предсердий приводит к повышению уровня кальция в клетках кардиомиоцитов, и генерирует ток кальция, который обеспечивает задержку триггерной активности. Повышение дисперсии рефрактерности и потеря или изменение частотной адаптации рефрактерного периода — составляющие электрического ремоделирования [57].

Влияние РААС

Повышенная активность РААС способствует структурному ремоделированию и прогрессированию предсердного фиброза. Ангиотензин II (АТII) — один из ключевых факторов, влияющих на ГЛЖ. При этом имеет значение не только активность циркулирующего АТII, но и тканевого, синтезируемого кардиомиоцитами [58].

Существуют разные точки приложения АТII в контексте его действия на миокард и проаритмогенной активности. Данный фермент увеличивает давление и напряжение в левом предсердии, следствием чего является замедление проведения электрического тока по миокарду и, как описано выше, формирование множественных очагов re-entry [59]. Посредством этого механизма происходит замыкание “порочного круга”, т.к. избыточная дилатация предсердий, в т.ч. связанная с ГЛЖ, приводит к активации тканевой ренин-ангиотензиновой системы и повышению синтеза АТII [60]. Другим патогенетическим механизмом приложения фермента является его влияние на фиброз миокарда. Эти изменения структуры миокарда возникают вслед-

ствии АПГ-индуцированного снижения активности коллагеназы и активации внеклеточной сигнально-регулирующей и митоген-активированной протеинкиназы [61]. АПГ действует, связываясь с рецепторами 2 различных подтипов: ангиотензиновыми рецепторами I типа и II типа, эффекты которых подчас различны. Действуя на рецепторы I типа, АПГ вызывает инфильтрацию макрофагами периваскулярного пространства. Макрофаги выделяют цитокины и факторы роста, в т.ч. трансформирующий фактор роста-бета 1, которые провоцируют воспаление и фиброз, и доказано, что процессы фиброобразования и ремоделирования миокарда, индуцируемые TGF- β /Smad3, играют роль в развитии ФП и могут использоваться в качестве его диагностических предикторов [62]. При связывании АПГ с рецепторами II типа происходит стимулирование процессов накопления белков внеклеточного матрикса, что служит предиктором образования фиброза и способствует его развитию при различных заболеваниях сердца, а профиброгенный эффект гиперактивации РААС будет опосредован не только АПГ, но и, как показали ряд исследований, альдостероном [63]. Механизмы подобного влияния многообразны. Один из них реализуется через негеномный эффект гормона — индукцию окислительного стресса. Альдостерон напрямую стимулирует образование активных форм кислорода в миокарде, что ведет к деструкции компонентов мембран с образованием продуктов перекисного окисления липидов, а другой путь заключается

в стимуляции образования ядерного фактора (NF — nuclear factor)-карпа В — NF- κ B, который является одним из главных транскрипционных факторов, отвечающих за адаптивные реакции клеток, и играет важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе, воспалительных и аутоиммунных реакциях, поскольку регулирует экспрессию генов, вовлеченных в эти процессы. Одним из важных эффектов NF- κ B является его участие в регуляции функции ионных каналов. Избыточная продукция этого белка под влиянием альдостерона приводит к нарушению трансмембранных ионных потоков, вызывая тем самым изменение электрофизиологических свойств миокарда и развитие ФП.

Заключение

Несмотря на неопределенность в определении маркеров развития и прогрессирования ФП, у больных АГ в сочетании с бронхолегочной патологией, в частности ХОБЛ, представленные литературные данные являются важными, и демонстрируют прочную взаимосвязь между ХОБЛ, АГ и ФП. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы подтвердить эту ассоциацию, которая может дать новое предложение для профилактики развития и прогрессирования ФП у больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Chazov EI, Golitsyna SP. Guide to Cardiac Arrhythmias. M: Geotar-Media, 2010. 232-99 p. (in Russ.) Чазов Е.И., Голицына С.П. Руководство по нарушениям ритма сердца. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 232-99 с. ISBN: 5970416436, 9785970416433.
- Lebedev DI, Krivolapov SN, Zavadovsky KV, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2017;(7):7-86. (In Russ.). Лебедев Д.И., Криволапов С.Н., Заводовский К.В. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2017;(7):7-86. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
- Proietti M, Laroche C, Nieuwlaet R, et al. Increased burden of comorbidities and risk of cardiovascular death in atrial fibrillation patients in Europe over ten years: A comparison between EORP-AF pilot and EHS-AF registries. Eur J Intern Med. 2016;16(2):1-3. doi:10.1016/j.ejim.2018.05.016.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27.
- Weijls B, Pisters R, Nieuwlaet R, et al. Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort. Europace. 2012;14(2):184-90. doi:10.1093/europace/eur379.
- Hisashi O, Yoshimori An, level A, et al. Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse. Events stroke. October 2018;49:100-16. http://www.umin.ac.jp/ctr.
- Clarke R, Lewington S. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet Glob Health. 2018;6(6):641-9. doi:10.1016/S2214-109X(18)30217-1.
- Mathers CD, Loncar DP, Lo S. Projections of Global Mortality and Burden of Disease. Medicine. 2017;8:209-24. doi:10.21037/jtd.2016.07.07.
- Malyshev Yu, Drobysheva YeS, Chernov AV. Chronic obstructive lung disease and damage to the cardiovascular system. Young Scientist. 2014; 5:145-8. (In Russ.) Малышев Е.Ю., Дробышева Е.С., Чернов А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и поражение сердечно-сосудистой системы. Молодой ученый. 2014;5:145-8.
- Lip G, Coca A. A consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE) 6. doi:10.1093/europace/eux091. (19 June 2017).
- Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. Use of an implantable monitor to detect arrhythmia recurrences and select patients for early repeat catheter ablation for atrial fibrillation: a pilot study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011;4(6):823-31. doi:10.1161/CIRCEP.111.964809.
- Renate B, Schnabel, Xiaoyan Yin, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. Published 2015 in Lancet. doi:10.24022/1997-3187-2018-12-1-31-39.
- Apostolakis S, Sullivan R. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Trial. Int J Cardiol. 2014;170(3):3038-63. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.002.
- Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2011 Jan 11;57(2):223-42. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.001. Epub 2010 Dec 21.
- Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, et al. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. Heart Rhythm. 2017;14(6):801-07. doi:10.1016/j.hrthm.2017.01.038.
- De Vos CB, Breithardt G, Camm AJ, et al. Progression of atrial fibrillation in the Registry on Cardiac rhythm disorders assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. Am Heart J. 2012;163(5):887-93. doi:10.1016/j.ahj.2012.02.015.
- Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. Chest. 2012;142(2):298-304. doi:10.1378/chest.10-2499.
- Huang B, Yang Y. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: results from a multicenter atrial fibrillation registry study. J Am Med Dir Assoc. 2014;15(8):576-81. doi:10.1016/j.jamda.2014.04.009.

19. Leonova EI, Shehyan GG, Zadionchenko VS, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):328-33. (In Russ.) Леонова Е.И., Шехян Г.Г., Задюнченко В.С. и др. Фибрилляция предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(3):328-33. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-328-333.
20. Grigoryan SV, Azarapetyan LG, Adamyan KG. Comparative evaluation of markers of inflammation and fibrosis in patients with various clinical forms of atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):26-31. (In Russ.) Григорян С.В., Азарапетян Л.Г., Адамьян К.Г. Сравнительная оценка маркеров воспаления и фиброза у больных с различными клиническими формами фибрилляции предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(6):26-31. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-26-31.
21. Pavlova V, Kichigin V, Madyanov I. Adrenocortical hormone rate in blood of patients ill with chronic obstructive pulmonary disease. *J Health Care of Chuvashia*. 2012;5(4):324-51. (In Russ.) Павлова В., Кичигин В., Мадьянов И. Уровень адреналокортикальных гормонов в крови больных хронической обструктивной болезнью легких. *Здравоохранение Чувашии*. 2012;5(4):324-51.
22. Kashuro VA, Dolgo-Saburov VB, Basharin VA, et al. Mechanisms of violation of bioenergy and optimization of approaches to their pharmacotherapy. *Pharmacology*. 2010;11(6):611-26. (In Russ.) Кашуро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Башарин В.А. и др. Некоторые механизмы нарушения биоэнергетики и оптимизация подходов к их фармакотерапии. *Фармакология*. 2010;11(6):611-26.
23. Laghi V, Adiguzel N, Tobin M. Endocrinological derangements in COPD. *Eur Respiratory J*. 2009;34:975-96. doi:10.1183/09031936.00103708
24. Trip P1, Nossent EJ, de Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Patient characteristics and treatment responses. 2013;42(6):1575-85. doi:10.1183/09031936.00184412
25. Terzano C, Romani S, Conti V, et al. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(19):2908-17. doi:10.1016/j.tsr.2013.05.001
26. Camm AJ. focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation - developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14(10):1385-413. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
27. Melnichenko OV, Nekrasov AA, Kuznetsov AN. Factors Associated with the Development of Atrial Fibrillation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *IJBM* 2011;1(2):71-83. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-26-30.
28. Dodouras T, Paraskevalidis IA. Prediction of successful cardioversion and maintenance of sinus rhythm in patients with lone atrial fibrillation. *Chest*. 2015;127(2):488-94. doi:10.1378/chest.1272.488.
29. Ying-Shuo Huang, Ying-Chao Feng, Feng YC, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2015;10:81-7. doi:10.2147/CIA.S71878.
30. Tomoko I, Brenda K. Atrium Fibrosis and Inflammation: Impaired Atrial Natriuretic Peptide System in Experimental. *Heart Failure Originally*. 2018;1:232-45. doi:10.1155/2018/7279036.
31. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Subclinical atherosclerosis and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 26;167(4):382-7.
32. Bunch TJ, Day JD, Olshansky B, et al. Newly detected atrial fibrillation in patients with an implantable cardioverter-defibrillator is a strong risk marker of increased mortality. *Heart Rhythm*. 2009;6:2-8. doi:10.1016/j.hrthm.2008.09.025.
33. Verdejo H, Roldan J, Bae BS, et al. Systemic vascular cell adhesion molecule-1 predicts the occurrence of post-operative atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2011;150(3):270-6. doi:10.1016/j.ijcard.2010.04.033.
34. Gray L, Lee IM, Sesso H.D, et al. Blood pressure in early adulthood, hypertension in middle age, and future cardiovascular disease mortality: HAHS (Harvard Alumni Health Study). *JACC*. 2011;58(23):2396-03.
35. Vatutin NT, Sklyanna EV. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young adults. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017;7(1):30-4. (In Russ.) Ватулин Н.Т., Складная Е.В. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста. *Архив внутренней медицины*. 2017;7(1):30-4. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-1-30-34.
36. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension were presented at the 28th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension in Barcelona. 2018. <http://www.eshonline.org/guidelines/arterial-hypertension/>.
37. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;28;119(16):2146-52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830042.
38. Toh, N, Kanzaki, H, Nakatani S, et al. Left atrial volume combined with atrial pump function identifies hypertensive patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertension*. 2010;55(5):1150-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137760.
39. Zholbayeva A, Golukhova E, Tabina A. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: „ideal” marker searching. *Creative Cardiology J*. 2015;12:152-61. doi:10.15275/kreatkard.2015.02.04.
40. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, et al. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *JACC*. 2015;66(8):943-59. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1313.
41. Aldhoon B, Melenovsk V, Peichl P, et al. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol Res*. 2010;59(1):1-12. doi:10.1155/2010/637482.
42. Gaita F, Blandino A. Atrial fibrillation. Left atrial fibrosis — a promising stroke risk factor? *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(6):307-8. doi:10.1038/nrcardio.2011.63.
43. Huerta A, Lopez B. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism. *J Hypertens*. 2016;34(1):130-8. doi:10.1097/HJH.0000000000000757.
44. McMurray MD, Trivax JE, McCullough PA. Serum cystatin C, renal filtration function, and left ventricular remodeling. *Heart Fail*. 2009;2(2):86-9. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-14-20.
45. Lifang X, Jerome T, et al. Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation. *Cardiovasc Res*. 2010;87(4):628-35. doi:10.1093/cvr/cvq138.
46. Survtseva MV. Remodeling of the heart and vessels in atrial fibrillation patients with chronic heart failure according to cystatin c-related glomerular filtration rate. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;1(1):14-20. (In Russ.) Суровцева М.В. Ремоделирование сердца и сосудов у пациентов с фибрилляцией предсердий с хронической сердечной недостаточностью по скорости клубочковой фильтрации, связанной с цистатином С. *Российский кардиологический журнал*. 2018;1(1):14-20. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-14-20
47. Alkhiary W, Abdalaal M, El-Sabbagh A. Serum Concentrations of Interleukin-33 and its Soluble Receptor sST2 in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. *J Mol Biomark Diagn*. 2015;6:235-42.
48. Marcus GM, Smith LM, Ordovas K, et al. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7:149-54. doi:10.1016/j.hrthm.2009.10.004.
49. Sasaki N, Okumura Y, Watanabe I, et al. Increased levels of inflammatory and extracellular matrix turnover biomarkers persist despite reverse atrial structural remodeling during the first year after atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39:241-9. doi:10.1007/s10840-013-9867-6.
50. Corradi D, Callegari S, Manotti L, et al. Persistent lone atrial fibrillation: clinicopathologic study of 19 cases. *Heart Rhythm*. 2014;11:1250-8. doi:10.1016/j.hrthm.2014.02.008.
51. Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm (Lond)*. 2011;8:22. doi:10.1186/1476-9255-8-22.
52. Yue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res*. 2011;89(4):744-53. doi:10.1093/cvr/cvq329.
53. Verheule S, Sato T, Everett T, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Clin Res Cardiol*. 2014;94(11):1458-65. doi:10.1161/01.RES.0000129579.59664.9d.
54. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016; Available from: <https://goldcopd.org/> (11 may 2016).
55. Mazon K, George W. Booz New take on the role of angiotensin ii in cardiac hypertrophy and fibrosis. *Hypertension*. 2011;57(6):1034-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172700.
56. Drapkina OM, Emelyanov AV. Atrial fibrosis is the morphological basis of atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(4):417-22. (In Russ.) Драпкина О.М., Емельянов А.В. Предсердный фиброз морфологическая основа фибрилляций предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(4):417-22. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-71-76.
57. Xu J, Carretero OA, Liao TD, et al. Local angiotensin II aggravates cardiac remodeling in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(5):1328-38. doi:10.1152/ajpheart.00538.2010.
58. Friedrichs K, Baldus S, Klinke A. Fibrosis in atrial fibrillation — role of reactive species and MPO. *Front Physiol*. 2012;3:214-25. doi:10.3389/fphys.2012.00214.
59. Huang XR, Chung AC, et al. Smad3 mediates cardiac inflammation and fibrosis in angiotensin II-induced hypertensive cardiac remodeling. *Hypertension*. 2010;55(5):1165-71. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147611.
60. Tanabe Y, Kawamura Y, Sakamoto N, et al. Blood pressure control and the reduction of left atrial overload is essential for controlling atrial fibrillation. *Int Heart J*. 2009;50(4):445-56. doi:10.1155/2014/980505.
61. Grigoryan SV, Azarapetyan LG, Adamyan KG. Myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;9(7):71-6. (In Russ.) Григорян С.В., Азарапетян Л.Г., Адамьян К.Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(9):71-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-71-76.
62. Lavall D, Selzer C, Schuster P, et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *JACC*. 2014;289(10):6656-68. doi:10.1074/jbc.M113.519256.
63. Mayyas F, Alzoubi KH, Van Wagoner DR. Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5135-42. doi:10.1016/j.ijcard.2013.

К юбилею Светланы Анатольевны Шальной

11 октября 2019г свой юбилей отметила доктор медицинских наук, профессор Светлана Анатольевна Шальная, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России.

Профессор Шальная С.А. — лауреат премии правительства РФ в области науки и техники, лауреат премии SCOPUS Awards Russia 2018 как наиболее цитируемый автор в категории “Здравоохранение” по версии Scopus, член правления Российского кардиологического общества, действительный член (FESC) Европейского общества кардиологов, заместитель главного редактора научно-практических рецензируемых журналов “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” и “Рациональная фармакотерапия в кардиологии”, член редакционной коллегии журналов “Профилактическая медицина” и “Российский кардиологический журнал”, заместитель председателя диссертационного совета на базе ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России.



Друзья, коллеги и редколлегия журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” сердечно поздравляет дорогую, глубокоуважаемую Светлану Анатольевну с юбилеем, желают ей крепкого здоровья, благополучия и больших творческих успехов в научной, общественной и образовательной деятельности.

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА



Официальный сайт журнала:

<https://cardiovascular.elpub.ru/jour/index>

Официальный сайт издательства:

<http://roscardio.ru/ru/cardiovascular-therapy-and-prevention.html>

Присоединяйтесь к нам в Фэйсбук:

<https://www.facebook.com/CardiovascularTherapyPrevention/>

Правила для авторов:

<https://cardiovascular.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Политика журнала:

<https://cardiovascular.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope>

В начале 2018 года Международный Комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE) выпустил новые Рекомендации о “Проведении, представлении, редактуре и публикации научных исследований в медицинских журналах”.

Поскольку редакция журнала придает большое значение вопросам подготовки научной публикации работ авторских коллективов на высоком уровне, повышения грамотности авторов и их владения современной информацией, доступности результатов научных исследований не только для коллег в России, но и за рубежом, в Правила для авторов и разделы, касающиеся политики журнала, внесены изменения.

Что нового ждёт авторов статей и исследователей?

1. Изменилось отношение к критериям авторства.

Все члены группы авторов должны отвечать **всем четырём критериям авторства**, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И** 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И** 3) окончательное утверждение для публикации рукописи **И** 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы, которое предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестном выполнении любой части представленного исследования.

Большие группы авторов подписывают авторство от имени группы с/без указанием имён каждого из них. В этом случае рукопись авторизуется ответственным автором, а группе присваивается имя. Список имён не-авторов, но лиц, внёсших вклад в представленную работу, не отвечающих критериям авторства, представляется отдельно.

Не-авторы, но лица, внесшие вклад в работу, не отвечают **всем четырём критериям** авторства. Их функции могут быть следующими: финансирование, общее руководство группой исследователей, общая административная поддержка, участие в написании

текста, техническая редакция текста, научная редакция текста, коррекция и вычитка. Их вклад отмечается индивидуально или в составе группы в разделе **Благодарности**, их вклад в работу должен быть письменно определён (научный консультант, критический анализ данных, сбор данных и пр.).

2. Ужесточились требования к раскрытию конфликта интересов.

Раздел Конфликт интересов (даже если он не заявлен) должен быть не только в конце текста статьи, но и в резюме, которое является открытым во всех базах цитирования.

Все лица, участвующие в процессе подготовки статьи (авторы, исследователи-участники, рецензенты) заполняют установленную журналом форму, разработанную на основе рекомендаций ICMJE по раскрытию конфликта интересов.

3. При представлении клинического исследования прописывается не только, что исследование “соответствовало требованиям Хельсинской декларации...”, но и то, что **от всех испытуемых получено письменное согласие** на проведение исследования.

4. Изменилось отношение к двойной публикации, пре-публикации, изложению разных аспектов одного и того же исследования.

К этому вопросу нужно теперь относиться очень осторожно: редакции журналов ожидают, что рукописи, присланные для публикации, написаны в оригинальном стиле, который предполагает новое осмысление без использования ранее опубликованного текста. Рукописи проверяются в системе “Антиплагиат”. Рукописи, имеющие оригинальность ниже 75%, не принимаются к рассмотрению. При отправке рукописи в редакцию в официальном письме необходимо перечислить все ранние публикации, которые уже были сделаны авторами по данной теме.

С остальными изменениями можно ознакомиться на сайте журнала.