

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

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

№ 2, 2020

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и 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 (2017) 3,414
импакт-фактор (2017) 0,897

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 19 2'2020

Главный редактор	Оганов Р. Г. (Москва)
Заместители главного редактора	Драпкина О. М. (Москва) Шальнова С. А. (Москва)
Ответственный секретарь	Толпыгина С. Н. (Москва)
Ответственный редактор номера	Калинина А. М. (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) Галевич 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) Ойроткинова 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	Метельская В. А. (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) 621 01 22; тел. +7 (495) 623 86 36 e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru
Издательство:	ООО "Силиция-Полиграф" 115478, Москва, а/я 509 тел. +7 (985) 768 43 18 e-mail: cardio.nauka@yandex.ru www.roscardio.ru

Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПМ № 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 (2017) 3,414
Impact-factor (2017) 0,897

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.19 2'2020

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Drapkina O. M. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Executive secretary

Tolpygina S. N. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Kalinina A. M. (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

Metelskaya V. A. (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) 621 01 22;
Tel. +7 (495) 623 86 36
e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

Publisher:

Silicea-Poligraf
115478, Moscow, a/ja 509
Tel. +7 (985) 768 43 18
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
www.roscardio.ru

Содержание

Оригинальные статьи

Ишемическая болезнь сердца

Абдумаликова Ф. Б., Нуриллаева Н. М.

Прогностическое значение психоэмоционального статуса у больных ишемической болезнью сердца в отношении нарушений тромбоцитарного звена системы гемостаза

Гогниева Д. Г., Першина Е. С., Митина Ю. О., Гамилов Т. М., Прямоносков Р. А., Гогиберидзе Н. А., Рожков А. Н., Василевский Ю. В., Симаков С. С., Лианг Ф., Синицын В. Е., Бетелин В. Б., Щекочихин Д. Ю., Сыркин А. Л., Копылов Ф. Ю.

Сравнение диагностической эффективности методик неинвазивного расчета фракционного резерва кровотока, основанных на построении одномерной и трехмерной математических моделей

Хроническая обструктивная болезнь легких

Болотова Е. В., Трембач В. В., Дудникова А. В.

Влияние терапии неактивным витамином Д на эхокардиографические показатели пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек

Фибрилляция предсердий

Давтян К. В., Арутюнян Г. Г., Топчян А. Г., Драпкина О. М.

Эффективность катетерного лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у больных с сопутствующим обструктивным апноэ сна с проведением и без проведения СИПАП-терапии: результаты 12-месячного наблюдения

Эпидемиология и профилактика

Шальнова С. А., Максимов С. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Карамнова Н. С., Муромцева Г. А., Викторова И. А., Прищепа Н. Н., Редько А. Н., Якушин С. С., Драпкина О. М.

Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения

Клиника и фармакотерапия

Боровкова Н. Ю., Буянова М. В., Терехова В. В., Бакка Т. Е., Нистратова М. П., Власова Т. В.

Особенности аспириноиндуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции

Рузов В. И., Комарова Л. Г., Комаров А. С., Воробьев А. М., Савоненкова Л. Н., Мидленко О. В.

Активность цитокиновой регуляции воспаления и эффект моно- и двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ сна

Соболева М. С., Лоскутова Е. Е.

Приобретение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в терапии кардиологических заболеваний в субъектах Дальневосточного федерального округа

Contents

Original articles

Ischemic heart disease

Abdumalikova F. B., Nurillaeva N. M.

Prognostic value of the psychoemotional status in patients with coronary artery disease: focus on platelet hemostatic system

Gognieva D. G., Pershina E. S., Mitina Yu. O., Gamilov T. M., Pryamonosov R. A., Gogiberidze N. A., Rozhkov A. N., Vasilevsky Yu. V., Simakov S. S., Liang F., Sinitsyn V. E., Betelin V. B., Schekochikhin D. Yu., Syrkin A. L., Kopylov F. Yu.

Non-invasive fractional flow reserve: a comparison of one-dimensional and three-dimensional mathematical modeling effectiveness

Chronic obstructive pulmonary disease

Bolotova E. V., Trembach V. V., Dudnikova A. V.

The effect of native vitamin D therapy on echocardiographic parameters of patients with chronic obstructive pulmonary disease and early-stage chronic kidney disease

Atrial fibrillation

Davtyan K. V., Arutyunyan G. G., Topchyan A. G., Drapkina O. M.

The effectiveness of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea with/without use of continuous positive airway pressure: results of a 12-month follow-up

Epidemiology and prevention

Shalnova S. A., Maksimov S. A., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Karamnova N. S., Muromtseva G. A., Viktorova I. A., Prishchepa N. N., Redko A. N., Yakushin S. S., Drapkina O. M.

Adherence to a healthy lifestyle of the Russian population depending on the socio-demographics

Clinic and pharmacotherapy

Borovkova N. Yu., Buyanova M. V., Terekhova V. V., Bakka T. E., Nistratova M. P., Vlasova T. V.

Aspirin-induced gastrointestinal lesions in patients with chronic coronary artery disease: special aspects and therapeutic options

Ruzov V. I., Komarova L. G., Komarov A. S., Vorobev A. M., Savonenkova L. N., Midlenko O. V.

The effect of single and dual antiplatelet therapy on the activity of pro-inflammatory cytokines in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea

Soboleva M. S., Loskutova E. E.

Acquisition of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors for the treatment of cardiovascular diseases in regions of the Far Eastern Federal District

Клинический случай

Зекрияева С. Р., Захарьян Е. А., Ризк Г. Э.,
Сницер А. А., Белоусов М. С., Левский К. В.
Хирургическое лечение острой расслаивающей
аневризмы восходящего отдела аорты у пациента
с протезированием аортального клапана
в анамнезе: случай из практики

Обзоры литературы

Драпкина О. М., Дзгоева О. Н.
Современные эхокардиографические критерии
сердечной недостаточности с сохраненной
фракцией выброса: не только диастолическая
дисфункция

Ершова А. И., Балахонова Т. В., Иванова А. А.,
Мешков А. Н., Бойцов С. А., Драпкина О. М.
Проблема стратификации сердечно-сосудистого
риска в зависимости от выраженности
атеросклероза сонных и бедренных артерий

Демчук О. В., Сукманова И. А., Пономаренко И. В.,
Елыкомов В. А.
Контрастиндуцированная нефропатия
у пациентов с острым коронарным синдромом:
клиническое значение, диагностика, методы
профилактики

Ларина В. Н., Леонова М. В., Бондаренкова А. А.,
Ларин В. Г.
Приверженность пациентов медикаментозной
терапии и врачей клиническим рекомендациям
по хронической сердечной недостаточности
с низкой фракцией выброса левого желудочка

Гайфулин Р. А., Иванов С. В., Гайфулина Е. Н.
Стратификация предоперационного
риска у больных пожилого возраста
в кардиохирургической клинике

Чебан А. В., Игнатенко П. В., Рабцун А. А.,
Саая Ш. Б., Гостев А. А. I, Бугуров С. В.,
Лактионов П. П., Попова И. В., Осипова О. С.,
Карпенко А. А.
Современные подходы к реваскуляризации
бедренно-подколенных поражений. Достижения
и перспективы

Clinical case

64 Zekriyeva S. R., Zakharyan E. A., Rizk G. E.,
Snitser A. A., Belousov M. S., Levsky K. V.
Surgical management of acute dissecting aneurysm
of the ascending aorta in a patient with a history
of aortic valve replacement: a case report

Literature reviews

66 Drapkina O. M., Dzhioeva O. N.
Modern echocardiographic criteria for heart failure
with preserved ejection fraction: not only diastolic
dysfunction

75 Ershova A. I., Balakhonova T. V., Ivanova A. A.,
Meshkov A. N., Boytsov S. A., Drapkina O. M.
The problem of cardiovascular risk stratification
depending on the severity of carotid and femoral artery
atherosclerosis

82 Demchuk O. V., Sukmanova I. A., Ponomarenko I. V.,
Elykomov V. A.
Contrast-induced nephropathy in patients with acute
coronary syndrome: clinical significance, diagnosis,
prophylaxis

89 Larina V. N., Leonova M. V., Bondarenkova A. A.,
Larin V. G.
Patient compliance and physicians' adherence
to guidelines on heart failure with reduced ejection
fraction

97 Gayfulin R. A., Ivanov S. V., Gayfulina E. N.
Preoperative risk stratification in elderly patients
in cardiac surgery clinic

104 Cheban A. V., Ignatenko P. V., Rabtsun A. A.,
Saaya Sh. B., Gostev A. A., Bugurov S. V.,
Laktionov P. P., Popova I. V., Osipova O. S.,
Karpenko A. A.
Modern approaches to femoropopliteal bypass surgery:
achievements and future prospects

Прогностическое значение психоэмоционального статуса у больных ишемической болезнью сердца в отношении нарушений тромбоцитарного звена системы гемостаза

Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М.

Ташкентская медицинская академия. Ташкент, Узбекистан

Цель. Оценить влияние психологического дистресса на морфологию тромбоцитов в зависимости от уровня тревожно-депрессивного синдрома (ТДС) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследовано 112 человек обоего пола, средний возраст $60,9 \pm 1,46$ лет; из них 84 пациента имели диагноз ИБС, стенокардию напряжения II-III функционального класса и артериальную гипертензию I-III степени. Оценку уровня психоэмоционального статуса проводили с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, а определение типа личности Д по опроснику DS14. Исследование фенотипа тромбоцитов в крови проводили на высокотехнологичном гемоанализаторе серии XN 1000 с помощью проточной цитофлуориметрии.

Результаты. Пациенты были разделены на две группы: I группа ($n=40$) пациентов с ТДС и II группа ($n=44$) без тревоги и депрессии. При оценке взаимосвязанного влияния ТДС и психологического дистресса на показатели тромбопрофиля у пациентов с ИБС выявлены различия в исследуемых группах по морфологии тромбоцитов крови. У пациентов I группы средний показатель тромбоцитов (PLT) составил $312,1 \pm 17,17 \times 10^9/\text{л}$, а у пациентов с Д типом значение PLT составило в среднем $316,7 \pm 17,54 \times 10^9/\text{л}$, что достоверно преобладало над средним PLT — $220,4 \pm 10,48 \times 10^9/\text{л}$ группы сравнения ($p < 0,001$). Среднее значение ширины распределения тромбоцитов (PDW) оказалось достоверно выше в I группе пациентов в среднем $17,0 \pm 0,94 \text{ fL}$, vs $13,6 \pm 0,76 \text{ fL}$ по сравнению с больными II группы ($p < 0,05$). Показатель среднего объема тромбоцитов (MPV) у пациентов I группы на фоне тревоги и депрессии статистически значимо

превышал значения MPV, что составило в среднем $11,3 \pm 0,42$, в отличие от показателей группы сравнения и контроля: $9,7 \pm 0,23$ и $8,7 \pm 0,28 \text{ fL}$, соответственно ($p < 0,001$). При логистическом регрессионном анализе независимыми предикторами риска повышенной агрегационной активности тромбоцитов у кардиологических больных являются депрессия — отношение шансов (ОШ) 8,95, доверительный интервал (ДИ) 2,08–38,49 ($p = 0,003$), тревога — ОШ 1,78, ДИ 1,12–2,84 ($p = 0,015$) и личностный тип Д — ОШ 2,32, ДИ 1,57–3,44 ($p = 0,001$).

Заключение. Повышенная функциональная активность тромбоцитов крови у пациентов с ИБС и артериальной гипертензией, обусловлены влиянием ТДС, ассоциированного с личностным типом Д.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, тревожно-депрессивный синдром, личностный тип Д, тромбопрофиль, фенотип тромбоцитов.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/05-2019

Рецензия получена 06/09-2019

Принята к публикации 14/10-2019



Для цитирования: Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М. Прогностическое значение психоэмоционального статуса у больных ишемической болезнью сердца в отношении нарушений тромбоцитарного звена системы гемостаза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2278. doi:10.15829/1728-8800-2020-2278

Prognostic value of the psychoemotional status in patients with coronary artery disease: focus on platelet hemostatic system

Abdumalikova F. B., Nurillaeva N. M.

Tashkent Medical Academy. Tashkent, Uzbekistan

Aim. To assess the effect of psychological distress on platelet morphology depending on the severity of mixed anxiety-depressive disorder (MADD) in patients with coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included 112 patients (mean age — $60,9 \pm 1,46$ years), 84 of whom were diagnosed with CAD, class II-III angina of effort and stage I-III hypertension. The assessment of psychoemotional status and type D personality was carried out using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the Type D Scale-14 (DS14), respectively. The detection of platelet phenotype was performed on a high-tech XN-1000 hematology analyzer using flow cytometry.

Results. Participants were divided into two groups: group I ($n=40$) — patients with MADD; group II ($n=44$) — patients without anxiety and

depression. Assessment of the interconnected effect of MADD and psychological distress on the platelet profile in patients with CAD revealed differences between groups by the platelet morphology. The average platelet count (PLT) in patients of group I was $312,1 \pm 17,17 \times 10^9/\text{L}$, and in patients with type D personality — $316,7 \pm 17,54 \times 10^9/\text{L}$, which significantly prevailed the same parameter in comparison group — $220,4 \pm 10,48 \times 10^9/\text{L}$ ($p < 0,001$). The average platelet distribution width (PDW) was significantly higher in group I compared with group II ($17,0 \pm 0,94 \text{ fL}$ vs $13,6 \pm 0,76 \text{ fL}$ ($p < 0,05$)). The mean platelet volume (MPV) in patients of group I ($11,3 \pm 0,42$) was significantly higher than in the comparison and control groups: $9,7 \pm 0,23$ and $8,7 \pm 0,28 \text{ fL}$, respectively ($p < 0,001$). According to logistic regression, the independent predictors of increased platelet aggregation in cardiac patients were depression

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: abdumalikova.feruza@gmail.com

Тел.: +99893-546-73-51

[Абдумаликова Ф. Б.* — докторант кафедры Внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-3389-3071, Нуриллаева Н. М. — д.м.н., зав. кафедры Внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-4417-0875].

(odds ratio (OR) 8,95, confidence interval (CI) 2,08-38,49 ($p=0,003$)), anxiety (OR 1,78, CI 1,12-2,84 ($p=0,015$) and type D personality — OR 2,32, CI 1,57-3,44 ($p=0,001$).

Conclusion. Increased functional activity of platelets in patients with CAD and hypertension is due to the effect of MADD associated with type D personality.

Key words: coronary artery disease, hypertension, mixed anxiety-depressive disorder, type D personality, platelet profile, platelet phenotype.

Relationships and Activities: not.

Abdumalikova F. B. * ORCID: 0000-0003-3389-3071, Nurillaeva N. M. ORCID: 0000-0002-4417-0875.

*Corresponding author:

abdumalikova.feruza@gmail.com

Received: 29/01-2020

Revision Received: 30/01-2020

Accepted: 28/02-2020

For citation: Abdumalikova F. B., Nurillaeva N. M. Prognostic value of the psychoemotional status in patients with coronary artery disease: focus on platelet hemostatic system. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2278. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2278

АГ — артериальная гипертония, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССН — стабильная стенокардия напряжения, ТДС — тревожно-депрессивный синдром, ФР — факторы риска, DS-14 — The Type D scale (шкала личностного типа Д), fL — фемтолитр = 1 мкм³, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии), IPF — immature platelet fraction (фракция незрелых тромбоцитов), MPV — mean platelet volume (средний объем тромбоцитов), NA — negative affectivity (негативная возбудимость), PCT — platelet crit тромбоцитрит, PDW — platelet distribution width (ширина распределения тромбоцитов), PLT — number of platelets (количество тромбоцитов), P-LCR — ratio of large platelet (фракция крупных тромбоцитов), SI — social inhibition (социальное ингибирование).

Введение

Интенсивное изучение связи причин развития неинфекционных заболеваний в последние годы показало, что имеются общие факторы риска (ФР) для сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), депрессии, ожирения, сахарного диабета, бронхолегочных и других хронических заболеваний. Поэтому неудивительно, что коррекция ФР ССЗ снижает заболеваемость и смертность от целого ряда сопряженных заболеваний. Поскольку все вышеперечисленные ФР модифицируемые, потенциал возможных положительных сдвигов в состоянии здоровья в случае их адекватной коррекции достаточно велик [1].

В настоящее время при широкой распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертонии (АГ), а также тревожно-депрессивного синдрома (ТДС) среди населения все чаще встречается коморбидное сочетание таких нозологий. По результатам EUROASPIRE IV (EUROpean Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events IV) распространенность тревожной и депрессивной симптоматики среди пациентов с ИБС может достигать в различных когортах больных ИБС 30-40% [2]. Между тем, по данным клинических исследований, проведенных в РФ, общая распространенность ТДС среди пациентов с ИБС, в частности со стабильной стенокардией напряжения (ССН), без перенесенного инфаркта миокарда составляет 40-48% [3].

Комитет экспертов Российского кардиологического общества в последних Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике от 2017г и клинических рекомендациях экспертов Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ССН обращает внимание на важность оценки психосоциальных факторов, относящихся к независимым ФР развития ССЗ; основанием для этого является стратегия профилактических

вмешательств по выявлению, контролю и коррекции кардиоваскулярных и психосоциальных факторов [4, 5]. Наибольшая доказательная база, подтверждающая неблагоприятное влияние психосоциальных факторов на риск развития, течение и прогноз ИБС с учетом класса рекомендации (IIA), уровня доказательности (B) и силы рекомендаций по GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (сильная), представлена в отношении психосоциального стресса, депрессии, тревоги, враждебности, низкого социально-экономического статуса, социальной изоляции, типа личности D [2, 4]. Тип личности D (дистрессорный) относится к хроническим психологическим ФР и включает негативную возбудимость (NA — negative affectivity) — тенденцию испытывать отрицательные эмоции и социальное ингибирование (SI — social inhibition) — подавление эмоций и поведенческих реакций при социальных взаимодействиях [6].

Помимо прочего, изучение взаимосвязи психосоциальных ФР и ССЗ связано с их широкой распространенностью, социальной значимостью, влиянием на трудоспособность и определяется результатами клинических, нейробиологических, нейрофизиологических исследований, свидетельствующих об общности их некоторых патогенетических механизмов [7]. Известно несколько путей, которые потенциально связывают негативные психоэмоциональные расстройства с ИБС: косвенный механизм — в виде поведенческих реакций, проявляющийся низкой приверженностью пациентов основному лечению; прямой патофизиологический механизм в виде вегетативного дисбаланса, серотонинергического дефицита в нейронах, активации воспалительных реакций, повышенной агрегационной активности тромбоцитов и эндотелиальной дисфункции [8].

Нарушение регуляции нейроэндокринных функций — это еще один вероятный путь, через который депрессивная симптоматика и психологический дистресс могут влиять на развитие и течение ССЗ. Обе составляющие типа личности Д связаны с повышенной секрецией кортизона в ответ на стресс: так, к примеру, у больных с острым коронарным синдромом типа личности Д отмечался более высокий уровень кортизона после пробуждения ($p=0,007$) и более высокая выработка кортизона в течение дня ($p=0,044$), чем у больных без типа Д [7, 9]. Таким образом, “дистрессорный” тип личности приводит к более длительному нарушению функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси вследствие избыточной секреции кортизона, что ведет к гемостатическим (полицитемическим) изменениям [9]. Повышенный уровень катехоламинов в крови у больных с ТДС ассоциирован с повышенным риском активации тромбоцитов, процессом агрегации и дальнейшего тромбообразования [10].

Таким образом, депрессия и ССЗ имеют двустороннюю связь, в которой дисфункция нейрогуморальной и вегетативной нервной системы, повышенная активность тромбоцитов взаимно потенцируют друг друга [8]. Накопленные доказательства указывают на целесообразность комплексной оценки взаимосвязанного влияния психологических и личностных особенностей больных ИБС на показатели тромбоцитарного профиля крови, а также выявление пациентов с высоким тромбогенным риском крови, обусловленным стрессом.

Цель исследования — оценить влияние психологического дистресса на морфологическую картину тромбоцитов крови в зависимости от уровня ТДС у пациентов с ИБС.

Материал и методы

В ходе работы обследовано 112 лиц, находящихся на лечении в кардиологическом отделении 1 — клиники Ташкентской медицинской академии. Из них 84 пациента с установленным диагнозом ИБС, в частности ССН, обоим пола, возраст которых в среднем составил $60,9 \pm 1,46$ лет. Основными критериями включения были наличие установленного диагноза у пациентов ИБС: ССН II–III функционального класса (ФК) в сочетании с АГ 1–3 степени. При верификации диагноза ССН использовалась классификация ИБС, принятая Всемирной организацией здравоохранения (1979г), а ФК ССН устанавливался на основании классификации стенокардии Канадского общества кардиологов (1976г). В исследование не включены больные с острым коронарным синдромом, перенесенным инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью IV ФК, сахарным диабетом и инсультом в анамнезе. Контрольную группу составили 28 практически здоровых лиц. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice)

и принципами Хельсинской Декларации. Протокол клинического исследования был одобрен этическим комитетом участвующей клиники.

Определение уровня психоэмоционального статуса проводили с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии — HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), в условиях общемедицинской практики. Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы, и обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении двух расстройств: тревоги и депрессии. При интерпретации данных учитывали суммарный показатель по каждой подшкале (HADS-A и HADS-D) с выделением 3 областей значений: 0–7 баллов — норма; 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия; ≥ 11 баллов — клинически выраженная тревога/депрессия.

Для определения типа личности Д использовали 14-пунктовой опросник “The Type D scale” (DS-14), который был успешно валидирован во многих странах Западной Европы и Азии [6, 11]. Опросник DS-14 состоит из двух субшкал: NA и SI, содержащих по семь вопросов для каждой из субшкал. При наличии ≥ 10 баллов по каждой из шкал диагностировали тип личности Д [6].

Гемобиологические исследования с использованием флуоресцентно-цитометрических методов, включая развернутый анализ количественной и качественной характеристики тромбоцитов, проводили на высокотехнологичном гемоанализаторе серии XN 1000. Данный прибор исследует форменные элементы крови с помощью инновационной технологии проточной цитофлуориметрии, принцип которой заключается в том, что клетки крови оцениваются не только по внешним параметрам — размер, объем и т.д., но и по внутренним, т.е. по содержанию клеток, ядра, дезоксирибонуклеиновой кислоты. Кроме того, подсчет клеток крови проводится не в поле зрения, а в объеме крови, что позволяет выполнить более точный качественный и количественный подсчет. Тромбопрофиль включает в себя следующие показатели: количество тромбоцитов — PLT (number of platelets, $10^9/\text{л}$), ширина распределения тромбоцитов — PDW (platelet distribution width, fL), средний объем тромбоцитов — MPV (mean platelet volume, fL), фракция крупных тромбоцитов — P-LCR (ratio of large platelet, %), тромбокрит — PCT (platelet crit, %) и фракция незрелых тромбоцитов — IPF (immature platelet fraction, %).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью вычисления стандартных характеристик распределения, в т.ч. средних величин, стандартных отклонений, стандартных ошибок. Для статистического описания связи между различными параметрами вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Достоверность отличий между двумя группами проверяли с помощью t-критерия Стьюдента, где уровнем статистической значимости было принято считать $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. На основе моделей логистической регрессии были рассчитаны отношения шансов (ОШ), соответствующие 95% доверительному интервалу (ДИ) и р-значению (критерий Вальда).

Результаты

С целью выявления особенностей тромбогенного потенциала крови у больных ИБС и АГ, в зависимости от наличия психоэмоциональных состоя-

ний (при условии получения ≥ 8 баллов по обеим подшкалам опросника: HADS-A и HADS-D, у пациентов с ИБС верифицировался ТДС), исследуемые были разделены на две группы: I группа — 40 (47,6%) пациентов с ТДС и II группа сравнения — 44 (52,4%) пациента без ТДС. По результатам анкетирования основная группа в среднем набрала $11,5 \pm 0,55$ баллов по подшкале HADS-A и $11,4 \pm 0,41$ баллов по HADS-D, что достоверно преобладало над средними значениями группы сравнения, т.е. $4,9 \pm 0,37$ и $5,7 \pm 0,36$ баллов, соответственно ($p < 0,001$). В контрольной группе средние баллы составили по HADS-A — $4,5 \pm 0,40$ и по HADS-D — $4,8 \pm 0,29$ балла, что также исключало наличие тревоги и депрессии у здоровых лиц. Немаловажен тот факт, что среди пациентов с ИБС и АГ I группы в 60% случаев были диагностированы клинически выраженный уровень тревоги и депрессии, а в 25% случаев субклинически выраженный уровень, что указывает на преобладание выраженной степени смешанного ТДС у больных ССЗ. На момент исследования между сформированными группами не отмечено статистически значимых различий по возрасту, полу, тяжести стенокардии напряжения и степени АГ, длительности и тяжести проявлений предшествующей ИБС и частоте сопутствующих заболеваний.

По результатам проведенного анкетирования с целью сравнения личностных характеристик пациентов с ИБС в сочетании с АГ, отмечено: тип личности Д преобладал у большинства больных основной группы — 34 (85%) исследуемых, тогда как в группе сравнения выявлено 22,7% пациентов с типом Д ($p < 0,0001$), что соответствует частоте “дистрессорного” типа среди больных ССЗ (25-30%) [7]. Наименьшее количество лиц с личностным типом Д оказалось в контрольной группе, т.е. 4 (14,2%) практически здоровых человека. Особенностью лиц с наличием этого типа является склонность испытывать негативные эмоции в повседневной жизни и подавлять их выражение в социальных взаимодействиях, что проявляется предрасположенностью к проявлениям психологического дистресса [6]. Оценка показателей по шкалам негативной аффективности и социального подавления согласно опроснику DS-14 установила значимые различия компонентов, сочетание которых характеризует тип личности Д. Так, выраженность социального подавления была наименьшей в контрольной группе (SI —

$8,7 \pm 0,64$ баллов), более высокой — в группе сравнения (SI — $10,8 \pm 0,60$ баллов) и максимальной среди пациентов I группы (SI — $13,7 \pm 0,72$ баллов) ($p < 0,01$). Значения по шкале негативной возбудимости составили $15,5 \pm 1,07$; $8,0 \pm 0,73$ и $7,2 \pm 0,75$ балла, соответственно ($p < 0,001$). При проведении корреляционного анализа у обследованных выявлена статистически значимая взаимосвязь между степенью выраженности дистрессорных черт личности по шкалам NA, SI и уровнем ТДС (таблица 1).

Проведенный корреляционный анализ выявил ассоциативную взаимосвязь тревоги и депрессии как с баллами по подшкалам NA и SI, так и с наличием типа личности Д в целом. Положительная взаимосвязь средней силы отмечалась между уровнем тревоги и показателями NA ($r = 0,60$), SI ($r = 0,48$) и наличием типа личности Д ($r = 0,62$). Похожая корреляционная связь этих показателей была отмечена с уровнем депрессии ($r = 0,61$, $r = 0,58$ и $r = 0,64$, соответственно), что указывает на достоверную взаимосвязь ТДС и психологического дистресса.

При оценке взаимосвязанного влияния ТДС и личностного типа Д на показатели тромбопрофиля крови пациентов с ИБС выявлены различия между группами исследуемых по морфологической картине тромбоцитов периферической крови (таблица 2). Известно, что тромбоциты являются основным звеном первичного гемостаза; высокий уровень тромбоцитов выступает в качестве фактора тромбогенного риска [9]. У пациентов основной группы средний показатель PLT составил $312,1 \pm 17,17 \times 10^9/\text{л}$, в частности, у пациентов с Д типом значение PLT составило в среднем $316,7 \pm 17,54 \times 10^9/\text{л}$, что достоверно преобладало над средним PLT — $220,4 \pm 10,48 \times 10^9/\text{л}$ группы сравнения ($p < 0,001$). Среди здоровых лиц контрольной группы, не принимавших антиагрегационные препараты, средние значения количества тромбоцитов составили $242,6 \pm 19,81 \times 10^9/\text{л}$, тогда как у здоровых реципиентов, обладающих “дистрессорным” типом, была предрасположенность к повышенному $\text{PLT} = 298,7 \pm 14,9 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$). Предполагаем, что психологический дистресс может рассматриваться как самостоятельный психосоциальный ФР роста тромбогенного потенциала крови.

Отмечены связи между размером тромбоцитов и их функциональной активностью, содержанием в гранулах тромбоцитов биологически активных

Таблица 1

Взаимосвязь показателей психоэмоционального статуса со степенью выраженности психологического дистресса у больных ИБС на фоне АГ

Показатель	Негативная возбудимость (NA)		Социальное подавление (SI)		Тип Д	
	r	p	r	p	r	p
Уровень тревоги	0,62	0,05	0,48	0,05	0,62	0,01
Уровень депрессии	0,61	0,05	0,58	0,01	0,64	0,01

Таблица 2

Количественные и качественные характеристики тромбоцитов крови
в группах исследуемых (данные представлены в виде ($M \pm m$))

Показатели тромбопрофиля	Основная группа (n=40)	Группа сравнения (n=44)	Контрольная группа (n=28)	p
Количество тромбоцитов (PLT)	312,1 $\pm$ 17,17	220,4 $\pm$ 10,48	242,6 $\pm$ 19,81	<0,001
Ширина распределения тромбоцитов (PDW)	17,0 $\pm$ 0,94	13,6 $\pm$ 0,76	11,2 $\pm$ 0,58	<0,05
Средний объем тромбоцитов (MPV)	11,3 $\pm$ 0,42	9,7 $\pm$ 0,23	9,7 $\pm$ 0,32	<0,001
Крупные тромбоциты (P-LCR)	31,2 $\pm$ 1,49	27,7 $\pm$ 1,19	25,9 $\pm$ 1,9	>0,05
Незрелые тромбоциты (IPF)	2,4 $\pm$ 0,35	1,9 $\pm$ 0,30	2,1 $\pm$ 0,39	>0,05
Тромбоцит (PCT)	0,3 $\pm$ 0,02	0,2 $\pm$ 0,01	0,23 $\pm$ 0,02	<0,01

Таблица 3

Корреляционная взаимосвязь показателей психологического дистресса,
ТДС с фенотипом тромбоцитов крови

Показатели тромбопрофиля	Негативная возбудимость (NA)		Социальное подавление (SI)		Тип Д		Уровень тревоги (HAS)		Уровень депрессии (HDS)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Количество тромбоцитов (PLT)	0,41	<0,05	0,2	<0,05	0,52	<0,01	0,5	<0,01	0,57	<0,01
Ширина распределения тромбоцитов (PDW)	0,15	<0,01	0,17	<0,05	0,29	<0,01	0,1	<0,01	0,26	<0,01
Средний объем тромбоцитов (MPV)	0,35	<0,01	0,19	<0,05	0,44	<0,05	0,41	<0,05	0,34	<0,05
Крупные тромбоциты (P-LCR)	0,10	<0,05	0,15	<0,05	0,23	<0,05	0,11	<0,05	0,12	<0,01
Незрелые тромбоциты (IPF)	0,06	<0,05	0,08	<0,05	0,18	<0,05	0,07	<0,05	0,19	<0,05
Тромбоцит (PCT)	0,08	<0,05	0,12	<0,01	0,26	<0,01	0,34	<0,05	0,45	<0,01

веществ, склонностью клеток к адгезии, изменениями объема тромбоцитов перед агрегацией. В результате активации тромбоцитов дисковидная форма тромбоцитов меняется на сферическую, появляются псевдоподии, что ведет к увеличению размеров клетки и степени анизоцитоза и отражается в показателях PDW и MPV [12]. Так, средние значения PDW, показателя гетерогенности тромбоцитов с учётом их размера, указывающего на степень анизоцитоза, оказались достоверно выше в основной группе пациентов по сравнению с больными без ТДС, в среднем 17,0 $\pm$ 0,94 fL vs 13,6 $\pm$ 0,76 fL ($p < 0,05$). В ходе исследования выявлены различия в исследуемых группах по показателям MPV, косвенно отражающему появление в крови больших ретикулярных тромбоцитов с повышенным содержанием прокоагулянтных факторов, высокой функциональной активностью и развитием воспалительного процесса. У пациентов I группы на фоне ТДС статистически значимо превалировало значение MPV, что составило в среднем 11,3 $\pm$ 0,42 fL в отличие от показателей в группах сравнения и контроля: 9,7 $\pm$ 0,23 и 8,7 $\pm$ 0,28 fL, соответственно ($p < 0,001$). Однако преобладание в группе пациентов с ТДС показателей P-LCR, PCT и IPF было незначительным и достоверные различия между группами не установлены: в основной группе их значения в среднем составили 31,2 $\pm$ 1,49%, 0,3 $\pm$ 0,02%, 2,4 $\pm$ 0,35%, в группе сравнения — 27,7 $\pm$ 1,19%,

0,2 $\pm$ 0,01%, 1,9 $\pm$ 0,30%, а в группе контроля — 25,9 $\pm$ 1,9%, 0,23 $\pm$ 0,02%, 2,1 $\pm$ 0,39%, соответственно.

Взаимосвязь психологических и личностных характеристик пациентов с ИБС и АГ с морфологическими изменениями тромбоцитов подтверждает наличие корреляционной связи между этими показателями (таблица 3). Положительно высокая степень корреляции отмечалась между значениями PLT с HADS-D и HADS-A ($r=0,5$ и $r=0,57$), а также с типом личности Д ($r=0,52$). Средняя положительная связь отмечалась среди показателей HADS-D и PDW, MPV, PCT ($r=0,26$, $r=0,34$ и $r=0,45$, соответственно), а также HADS-A и MPV, PCT ($r=0,41$ и $r=0,34$). Похожие степени корреляционных взаимосвязей с показателями PDW, MPV, PCT были отмечены с типом Д ($r=0,29$, $r=0,44$ и $r=0,26$, соответственно). За исключением отсутствия связи P-LCR с SI и HADS-A, а также между остальными личностно-психологическими показателями и значениями тромбопрофиля установлена слабая и очень слабая корреляционная взаимосвязь.

Поскольку все показатели психоэмоционального статуса пациентов с основными ССЗ коррелировали между собой, для многофакторного логистического регрессионного анализа использованы несколько моделей каждой психологической и личностной характеристики. При анализе взаимосвязи показателей тромбоцитарного профиля и изучаемых психологических ФР у пациентов с ИБС и АГ

Таблица 4

Предикторы риска повышенной агрегационной активности тромбоцитов у больных ИБС/АГ

Психосоциальные ФР	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости (p)
Тревога	1,78	1,12-2,84	0,015
Депрессия	8,95	2,08-38,49	0,003
Негативная возбудимость (NA)	1,57	0,89-2,74	0,115
Социальное ингибирование (SI)	1,54	0,98-2,42	0,065
Личностный тип Д	2,32	1,57-3,44	0,001

было обнаружено, что независимыми предикторами повышенной агрегационной активности тромбоцитов в порядке убывания по степени значимости явились: депрессия — ОШ 8,95, 95% ДИ: 2,08-38,49 ($p=0,003$); личностный тип Д — ОШ 2,32, 95% ДИ: 1,57-3,44 ($p=0,001$) и тревога — ОШ 1,78, 95% ДИ: 1,12-2,84 ($p=0,015$). Необходимо отметить, что предикторное значение компонента психологического дистресса — SI не достигло статистической значимости, хотя нижняя граница ДИ (95%) близка к единице (0,98) (таблица 4). При сочетании депрессии или ТДС с личностным типом Д у пациентов с ССЗ риск развития сдвигов в морфологии тромбоцитов, усугубляющих активацию тромбогенного потенциала крови, повышается в 2,3 и 2,5 раза, соответственно.

Обсуждение

В клинических исследованиях было показано, что психологические ФР, такие как тревога и депрессия часто сочетаются в рамках одной личности [7], и конструкция типа Д специально разработана для выявления пациентов с риском сочетания таких ФР. В проведенном исследовании у пациентов с ИБС отмечалось сопоставимое увеличение частоты распространения и степени выраженности смешанного ТДС, который ассоциировался с такими компонентами личностного типа Д, как NA и SI. Данные некоторых клинических исследований подтвердили факт гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с усилением выработки кортизона при депрессии, что также характерно для личностного типа Д [8, 9, 13]. Установлено, что хроническая гиперкортизокемия повышает риск функциональной активации, агрегации тромбоцитов и дальнейшего тромбообразования [8].

Дисфункция тромбоцитов описана у пациентов с различной степенью тяжести ТДС. При депрессии наблюдаются отклонения уровня серотонина в крови и тромбоцитах, повышенная концентрация тромбоцитарных рецепторов серотонина и снижение уровня тромбоцитарного белка — транспортера серотонина. Это позволяет предположить повышенную чувствительность тромбоцитов к серотонину и снижение скорости его захвата клетками из плазмы крови [14]. Более того, у пациентов

с депрессией имеются значительные дефекты физиологических характеристик тромбоцитов. В крови больных с депрессией повышены количество ретикулярных тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, а также их функциональная активность, что сопровождается ростом тромбогенного потенциала крови. Косвенным отражением сказанного могут служить показатели тромбопрофиля, которые предлагается использовать для прогнозирования риска развития тромботических событий у больных [12]. Существующие на сегодняшний день методы исследования позволяют изучить практически каждый этап участия тромбоцитов в процессе образования тромба, существенную помощь оказывает анализ функциональной активности тромбоцитов, с помощью проточной цитометрии.

Данные представленного исследования демонстрируют, что у пациентов с ИБС наличие типа личности Д было ассоциировано с более высокими уровнями тревоги и депрессии по шкале HADS, в корреляции с показателями тромбоцитарного профиля крови, такие как PLT, PDW и MPW крови. На основании логистического регрессионного анализа установлено, что независимыми предикторами риска повышенной агрегационной активности тромбоцитов у больных ИБС и АГ являются депрессия, личностный тип Д и тревога. Оба компонента типа Д, такие как NA и SI по отдельности не представляли прогностического значения при нарушении фенотипа тромбоцитов в крови. Тогда как, при сочетании ТДС и психологического дистресса значительно увеличивается риск повышенной активации тромбогенного потенциала крови у пациентов с основными ССЗ.

Заключение

Таким образом, изменения морфологии тромбоцитов, обусловлены сочетанным влиянием дистресса посредством гиперкортизокемии, ассоциируемых с личностным типом Д и доминирующим ТДС у больных ИБС с АГ. В проведенном исследовании отмечено достоверное преобладание средних значений PLT, PDW и MPW у пациентов с клинически выраженным ТДС. По результатам логистического регрессионного анализа было установлено предикторное значение психологических и личностных особенностей пациентов с ИБС в росте

тромбогенного потенциала крови, основанного на сопоставимой корреляционной взаимосвязи типа Д, тревоги и депрессии с показателями тромбопрофиля. Можно предположить, что тип личности Д является самостоятельным хроническим психологическим ФР манифестации ИБС, развития выраженной тревоги и депрессии, что указывает на необходимость своевременно идентифицировать данный негативный прогностический фактор у больных ССЗ. Изучение способности тромбоцитов к актива-

ции, их структурно-функциональные изменения, понимание механизмов, лежащих в их основе, расширяет возможности профилактики и коррекции нарушений в тромбоцитарном звене системы гемостаза, не только отягощающих течение заболевания, но и нередко определяющих его исход.

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

Литература/References

- Oganov RG, Gerasimenko NF, Koltunov IE, et al. The All-Russian education action "Healthy Hearts" is a large-scale prophylaxis project. Preventive Medicine. 2010;3:3-5. (In Russ.) Оганов Р.Г., Герасименко Н.Ф., Колтунов И.Е. и др. Всероссийская образовательная акция "Здоровые сердца" — масштабный профилактический проект. Профилактическая медицина. 2010;3:3-5.
- Pogosova NV, Oganov RG, Boytsov SA, et al. Psychosocial factors and life quality in coronary heart disease patients: results of the Russian part of International multicenter study EUROASPIRE IV. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(5):20-6. (In Russ.) Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С. А. и др. Психосоциальные факторы и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):20-6. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-20-26.
- Nurillaeva NM. Analysis of the prevalence and significance of behavioral risk factors in patients with ischemic heart disease in outpatient conditions. Preventive Medicine. 2011;1:11-5. (In Russ.) Нуриллаева Н.М. Анализ распространенности и значение поведенческих факторов риска у больных ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях. Профилактическая медицина. 2011;1:11-5.
- Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russ J Cardiol. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2012;33(17):21-6. doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
- Conden E. Type D Personality. Psychometric Properties of the DS14 and Associations with Ill Health and Coronary Heart Disease in General and Clinical Populations. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis. 2014. p. 74. ISBN 978-91-554-9052-2.
- Sumin AN, Raykh OI, Indukaeva EV, et al. Prevalence of type D personality and its association with cardiovascular diseases and their risk factors according to the ESSE study conducted. Ration Pharmacother Cardiol. 2015;11(3):261-6. (In Russ.) Сумин А.Н., Райх О.И., Индукаева Е.В. и др. Распространенность типа личности "Д" и связь с наличием и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний по данным исследования "ЭССЕ". Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):261-6. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-3-261-266.
- Vinokurov EV, Sobennikov VS. The Relationship of depression to cardiovascular disease. Acta scientifica biomedica. 2017;2(5):124-8. (In Russ.) Винокуров Е.В., Собенников В.С. Взаимосвязь депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний. Acta biomedica scientifica. 2017;2(5):124-8.
- Molloy GJ, Perkins-Porras L, Strike PS, et al. Type-D Personality and Cortisol in Survivors of Acute Coronary Syndrome. Psychosomatic Medicine. 2008;70(8):863-8. doi:10.1097/PSY.0b013e3181842e0c.
- Williams MS. Platelets and depression in cardiovascular disease: A brief review of the current literature. World J Psychiatry. 2012;2(6):114-23. doi:10.5498/wjp.v2.i6.114.
- Lim HE, Lee MS, Ko YH, et al. Assessment of the Type D personality construct in the Korean population: A validation study of the Korean DS14. J Korean Med Sci. 2011;26(1):116-23. doi:10.3346/jkms.2011.26.1.116.
- Philippova OI, Koloskov AV, Stolitsa AA. Testing of platelet function. Transfusion medicine. 2012;13:493-514. (In Russ.) Филиппова О.И., Колосков А.В., Столица А.А. Методы исследования функциональной активности тромбоцитов. Трансфузиология. 2012;13:493-514.
- Denollet J, Susanne P, Christiaan V, et al. Predictive value of social inhibition and negative affectivity for cardiovascular events and mortality in patients with coronary artery disease: the type D personality construct. Psychosom Med. 2013;75(9):73-81. doi:10.1097/PSY.0000000000000001.
- Gehi A, Musselman D, Otte C, et al. Depression and platelet activation in outpatients with stable coronary heart disease: findings from the heart and soul study. Psychiatry Res. 2010;175(3):200-4. doi:10.1016/j.psychres.2009.01.010.

Сравнение диагностической эффективности методик неинвазивного расчета фракционного резерва кровотока, основанных на построении одномерной и трехмерной математических моделей

Гогниева Д. Г.¹, Першина Е. С.², Митина Ю. О.⁷, Гамилов Т. М.¹, Прямоносков Р. А.^{1,3}, Гогиберидзе Н. А.¹, Рожков А. Н.¹, Василевский Ю. В.¹, Симаков С. С.¹, Лианг Ф.^{1,4}, Синицын В. Е.⁵, Бетелин В. Б.⁶, Щекочихин Д. Ю.¹, Сыркин А. Л.¹, Копылов Ф. Ю.¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия; ²ГБУЗ города Москвы ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗ города Москвы. Москва, Россия; ³ФГБУН Институт вычислительной математики Российской академии наук. Москва, Россия; ⁴Шанхайский университет транспорта. Шанхай, Китай; ⁵ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова. Москва, Россия; ⁶ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований РАН. Москва, Россия; ⁷АНОО ВО "Сколково" институт науки и технологий", Научно-исследовательский Центр Наук о Жизни. Москва, Россия

Цель. В сравнении оценить показатели диагностической эффективности одномерного (1-D) и трехмерного (3-D) алгоритмов неинвазивного расчета фракционного резерва коронарного кровотока (ФРК) на основании результатов компьютерной томографии (КТ) коронарных артерий (КА).

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов КТ КА 13 пациентов (9 муж.), средний возраст 61,07±9,73 лет, для которых в оригинальной работе был рассчитан ФРК с использованием показателей КТ КА по 3-D алгоритму HeartFlow[®] компании HeartFlow, Inc. (Калифорния, США) с последующим проведением катетерного измерения ФРК в качестве референсного стандарта. Произведен расчет показателя ФРК с помощью 1-D алгоритма лаборатории математического моделирования в биомедицине Сеченовского Университета. Выполнено сравнение показателей, характеризующих диагностическую точность методики.

Результаты. При анализе по сосудам чувствительность и специфичность 3-D алгоритма составили: 90,91% (95% доверительный интервал (ДИ): 62,26-99,53), и 20% (95% ДИ: 0,01026-62,46), $p>0,9999$; при анализе по пациентам: 90% (95% ДИ: 59,58-99,49) и 0% (95% ДИ: 0-56,15), $p>0,9999$, соответственно; площадь под ROC-кривой: 93,75% (95% ДИ: 80,26-100), $p=2,0431^{e-10}$. Для 1-D алгоритма данные показатели при анализе по пациентам: 88,89% (95% ДИ: 56,50-99,43) и 25% (95% ДИ: 0,01282-69,94), $p>0,9999$, соответственно. При анализе по сосудам: 100% (95% ДИ: 72,25-100) и 33,33% (95% ДИ: 0,05923-70), $p=0,1250$, соответственно.

Площадь под ROC-кривой составила 84,54% (95% ДИ: 63,93-100), $p=0,001$. Коэффициент корреляции Спирмена между 3-D и 1-D алгоритмами: 0,7326 (95% ДИ: 0,3581-0,9041), $p=0,0017$.

Заключение. Несмотря на то, что были получены более низкие показатели площади под ROC-кривой, чувствительность и специфичность тестируемого метода, а также коэффициент корреляции между 3-D и 1-D моделями оказались достаточно высокими. Однако для получения более достоверных результатов необходимо выполнение исследования с большей статистической мощностью.

Ключевые слова: одномерная модель коронарного кровотока, трехмерная модель коронарного кровотока, неинвазивный расчет фракционного резерва кровотока, ишемическая болезнь сердца, компьютерная томография.

Отношения и деятельность. Работа поддержана грантами РФФИ 17-51-53160, 18-31-20048, 18-00-01524, работа Фио Лианга была поддержана Национальным фондом естественных наук Китая (грант № 81611530715, 11832003).

Регистрационный номер исследования (ClinicalTrials.gov Identifier): NCT03797118.

Поступила 26/06-2019

Рецензия получена 26/08-2019

Принята к публикации 05/09-2019



*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (969) 021-48-47

e-mail: dashkagov@mail.ru

[Гогниева Д. Г.* — аспирант, ассистент кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0451-2009, Першина Е. С. — руководитель Центра лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-3952-6865, Митина Ю. О. — научный сотрудник, ORCID: 0000-0003-3742-7959, Гамилов Т. М. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, старший преподаватель кафедры высшей математики, механики и математического моделирования, ORCID: 0000-0002-1914-3859, Прямоносков Р. А. — 'м.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, 'аспирант, ORCID: 0000-0001-8475-3808, Гогиберидзе Н. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0000-0003-0243-6724, Рожков А. Н. — соискатель кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-2735-076X, Василевский Ю. В. — д.ф.-м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель лаборатории математического моделирования в биомедицине, ORCID: 0000-0002-4718-1377, Симаков С. С. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, ORCID: 0000-0003-3406-9623, Лианг Ф. — 'доктор философии, с.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, доцент, 'н.с. Международного объединенного исследовательского центра, ORCID: 0000-0001-5012-486X, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики Факультета Фундаментальной Медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Бетелин В. Б. — д.ф.-м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0001-6646-2660, Щекочихин Д. Ю. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-8209-2791, Сыркин А. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-6452-1222, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, директор Института персонализированной медицины Научно-технологического парка биомедицины, ORCID: 0000-0001-5124-6383].

Для цитирования: Гогниева Д.Г., Першина Е.С., Митина Ю.О., Гамилов Т.М., Прямоносков Р.А., Гогиберидзе Н.А., Рожков А.Н., Василевский Ю.В., Симаков С.С., Лианг Ф., Синицын В.Е., Бетелин В.Б., Щекочихин Д.Ю., Сыркин А.Л., Копылов Ф.Ю. Сравнение диагностической

эффективности методик неинвазивного расчета фракционного резерва кровотока, основанных на построении одномерной и трехмерной математических моделей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2303. doi:10.15829/1728-8800-2020-2303

Non-invasive fractional flow reserve: a comparison of one-dimensional and three-dimensional mathematical modeling effectiveness

Gognieva D. G.¹, Pershina E. S.², Mitina Yu. O.⁷, Gamilov T. M.¹, Pryamonosov R. A.^{1,3}, Gogiberidze N. A.¹, Rozhkov A. N.¹, Vasilevsky Yu. V.¹, Simakov S. S.¹, Liang F.^{1,4}, Sinitsyn V. E.⁵, Betelin V. B.⁶, Schekochikhin D. Yu.¹, Syrkin A. L.¹, Kopylov F. Yu.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; ²N.I. Pirogov City Clinical Hospital № 1. Moscow, Russia; ³Marchuk Institute of Numerical Mathematics. Moscow, Russia; ⁴Shanghai Jiao Tong University. Shanghai, China; ⁵Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia; ⁶Scientific Research Institute of System Analysis. Moscow, Russia; ⁷Skolkovo Institute of Science and Technology. Moscow, Russia

Aim. Comparative analysis of the diagnostic effectiveness of one-dimensional (1-D) and three-dimensional (3-D) non-invasive methods for coronary fractional flow reserve (FFR) assessment based on the coronary computed tomography angiography (CCTA).

Material and methods. We carried out a retrospective analysis of CCTA data for 13 patients (men — 9, mean age — 61,07±9,73). In the original research, coronary FFR of those patients was evaluated using the original 3-D HeartFlow® Analysis followed by a standard invasive FFR assessment. We estimated coronary FFR using the 1-D algorithm of the Laboratory of Mathematical Modeling (Sechenov University) and compared the diagnostic effectiveness of these methods.

Results. In per-vessel analysis, the sensitivity and specificity of the 3-D approach were 90,91% (95% confidence interval (CI) 62,26-99,53) and 20% (95% CI 0,01026-62,46, $p>0,9999$), respectively; in per-patient analysis — 90% (95% CI 59,58-99,49) and 0% (95% CI 0-56,15, $p>0,9999$), respectively; area under the ROC curve was 93,75% (95% CI 80,26-100), $p=2,0431^{e-10}$. For the 1-D approach, the same parameters in per-patient analysis were 88,89 % (95% CI 56,50-99,43) and 25% (95% CI 0,01282-69,94, $p>0,9999$), respectively; in per-vessel analysis — 100% (95% CI 72,25-100) and 33,33% (95% CI 0,05923-70, $p=0,1250$), respectively; area under the ROC curve was 84,54% (95% CI 63,93-100), $p=0,001$. Spearman's rank correlation coefficient between the 3-D and 1-D techniques was 0,7326 (95% CI 0,3581-0,9041), $p=0,0017$.

Conclusion. Although we have obtained lower values of area under the ROC curve, the sensitivity and specificity of experimental approach, as well as the correlation coefficient between models were rather high. However, further studies with higher statistical power are required.

Key words: one-dimensional model of coronary blood flow, three-dimensional model of coronary blood flow, non-invasive fractional flow reserve, coronary artery disease, computed tomography.

Relationships and Activities. This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grants № 17-51-53160, 18-31-20048, 18-00-01524); the work by Liang F. was supported by the China National Natural Science Fund (grants № 81611530715, 11832003).

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03797118.

Gognieva D. G.* ORCID: 0000-0002-0451-2009, Pershina E. S. ORCID: 0000-0002-3952-6865, Mitina Yu. O. ORCID: 0000-0003-3742-7959, Gamilov T. M. ORCID: 0000-0002-1914-3859, Pryamonosov R. A. ORCID: 0000-0001-8475-3808, Gogiberidze N. A. ORCID: 0000-0003-0243-6724, Rozhkov A. N. ORCID: 0000-0002-2735-076X, Vasilevsky Yu. V. ORCID: 0000-0002-4718-1377, Simakov S. S. ORCID: 0000-0003-3406-9623, Liang F. ORCID: 0000-0001-5012-486X, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Betelin V. B. ORCID: 0000-0001-6646-2660, Schekochikhin D. Yu. ORCID: 0000-0002-8209-2791, Syrkin A. L. ORCID: 0000-0002-6452-1222, Kopylov F. Yu. ORCID: 0000-0001-5124-6383.

*Corresponding author: dashkagog@mail.ru

Received: 26/06-2019

Revision Received: 26/08-2019

Accepted: 05/09-2019

For citation: Gognieva D. G., Pershina E. S., Mitina Yu. O., Gamilov T. M., Pryamonosov R. A., Gogiberidze N. A., Rozhkov A. N., Vasilevsky Yu. V., Simakov S. S., Liang F., Sinitsyn V. E., Betelin V. B., Schekochikhin D. Yu., Syrkin A. L., Kopylov F. Yu. Non-invasive fractional flow reserve: a comparison of one-dimensional and three-dimensional mathematical modeling effectiveness. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2303. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2303

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, КА — коронарная артерия, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Введение

Более десяти лет назад результаты исследования FAME (The Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Intervention) изменили взгляд кардиологов на оценку значимости атеросклеротических поражений, продемонстрировав, что анатомический подход, основанный на оценке тяжести поражения по степени стенозирования сосудов, выраженной в %, зачастую плохо коррелирует с их истинной функциональной значимостью, т.е. способностью вызывать ишемию мио-

карда. Это многоцентровое рандомизированное исследование, включившее 1005 пациентов, продемонстрировало снижение относительного риска комбинированной конечной точки смерти, инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации на 72% за период наблюдения, равный 1 году, в группе пациентов, у которых решение о реваскуляризации принималось на основании значений фракционного резерва кровотока (ФРК) [1]. Результаты двух- и пятилетнего наблюдений подтвердили долгосрочную эффективность стратегии оценки функцио-

нальной значимости [2, 3]. При этом только 35% из всех стенозов (50-70%) в этом исследовании оказались функционально значимыми [4]. Кроме того, в крупной ретроспективной работе было продемонстрировано, что из 398987 пациентов, направленных на коронарографию с целью верификации диагноза ишемической болезни сердца (ИБС), только 37,6% имели значимое поражение коронарных артерий (КА) [5].

В следующем исследовании FAME 2 (The Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation 2) сравнивали эффективность двух стратегий: 1 — оптимальная медикаментозная терапия и реваскуляризация функционально значимых стенозов (по данным ФРК); 2 — медикаментозная терапия без реваскуляризации. Исследование было преждевременно прекращено в связи с выявлением достоверных различий в частоте первичных конечных точек — 4,3% в первой группе vs 12,2% во второй ($p < 0,001$) [6].

Несмотря на впечатляющие результаты исследований, приведенных выше, методика инвазивного измерения ФРК не получила широкого применения в клинической практике. Это связано, в первую очередь, с высокой стоимостью расходных материалов. Процедура не входит в перечень диагностических манипуляций, выполняемых за счет средств обязательного медицинского страхования, как в России, так и в странах Евросоюза, и, соответственно, не выполняется рутинно. Не стоит также забывать о том, что коронароангиография и катетерное измерение ФРК — инвазивные процедуры, сопряженные с определенными рисками интраоперационных осложнений.

В свете вышесказанного, оптимальный метод диагностики стабильной ИБС должен соответствовать следующим основным характеристикам: неинвазивность; возможность получения анатомических данных о локализации и степени выраженности стенозов; возможность получения сведений о способности стеноза вызывать ишемию миокарда — функциональная значимость. Для оценки значимости коронарного стеноза применяется ряд неинвазивных методов. В последние годы все большее внимания привлекают два метода, основанные на данных компьютерной томографии (КТ) — это КТ-перфузия с фармакологической нагрузкой и неинвазивный расчет ФРК на основании данных КТ КА.

Первая методика имеет как преимущества (не принадлежит какому-либо производителю), так и определенные ограничения: требуется увеличение лучевой нагрузки; дополнительное время на обработку данных; назначение стресс-индуцирующих препаратов; нет единого, общепринятого протокола проведения исследования; доказательная база относительно невелика.

Вторая методика применяется более широко. Коммерчески доступный алгоритм, предложенный компанией HeartFlow®, основанный на построении трехмерной гемодинамической модели коронарного кровотока по данным КТ КА, доказал свою высокую диагностическую эффективность в рандомизированных многоцентровых исследованиях [7]. Однако применение этой методики ограничивается ее высокой стоимостью и принадлежностью только одной компании.

В 2015г учеными из Института вычислительной математики РАН совместно со специалистами Сеченовского Университета была предложена методика неинвазивного расчета ФРК с помощью построения одномерной гемодинамической модели [8-11].

В представленной статье будут приведены результаты сравнения показателей диагностической эффективности 3-D алгоритма (HeartFlow®) и предложенного нами 1-D алгоритма на верифицированной ранее базе данных пациентов с уже имеющимися показателями ФРК и КТ ФРК.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование из оригинальной проспективной работы Першиной Е.С. и др. (2018) [12]. В последнюю исходно были включены результаты КТ КА 16 пациентов (13 мужчин/3 женщины, средний возраст $47,8 \pm 2,3$ лет), имеющих стенозы от 45% до 75% в артериях диаметром > 2 мм. Из исследования исключались пациенты после оперативного вмешательства по поводу ИБС (аортокоронарного шунтирования/чрескожного коронарного вмешательства), пациенты с острым коронарным синдромом, с окклюзирующими поражениями КА, с врожденными пороками сердца, некупируемой желудочковой тахикардией, с частотой сердечных сокращений (ЧСС) > 100 уд./мин, экстрасистолией, непереносимостью йодсодержащих контрастных веществ, β -адреноблокаторов, нитропрепаратов.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась КТ КА на 64-срезовом томографе “Discovery 850”, GE, США с проспективной кардиосинхронизацией. Анонимизированные КТ-изображения направлялись в компанию HeartFlow® (Калифорния, США) (в рамках ограниченного гранта) для анализа и последующей обработки и расчета значений КТ ФРК. Анонимизация также сохранялась при возвращении результатов в электронном виде. В дальнейшем все пациенты в пределах 2 нед. госпитализировались в рентгенохирургические отделения с целью выполнения инвазивного измерения ФРК и коронарной ангиографии в качестве референсного стандарта. Значимым считалось значение ФРК $< 0,80$ как для неинвазивного, так и для инвазивного методов.

В настоящее ретроспективное исследование исходно включены все 16 пациентов оригинального исследования. Обезличенные КТ-данные были направлены в лабораторию математического моделирования в биомедицине Сеченовского Университета, где проводилась их дальнейшая обработка. Она включала следующие последовательные этапы: предобработка, сегментация аорты и КА, скелетонизация артерий, построение графа артерий, пер-

сонализация модели коронарного кровотока, математическое моделирование гемодинамических показателей коронарного кровотока с помощью одномерной сетевой динамической модели гемодинамики, вычисление коэффициента ФРК. Подробнее эти этапы описаны в более ранних работах [8, 10]. На этапе сегментации в связи с качеством, непригодным для анализа, из исследования были исключены результаты 3 пациентов. Вычисление неинвазивного ФРК с применением одномерной модели кровотока было выполнено для 13 пациентов (16 сосудов). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Далее проводилось определение и сравнение показателей точности, чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата, прогностической ценности отрицательного результата, площади под ROC-кривой между 3-D и 1-D моделями.

Статистический анализ. Статистический анализ полученных результатов выполнялся с использованием специализированных статистических пакетов языка программирования R (cran-r.project.org). Непрерывные переменные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартные отклонения, порядковые переменные представлены в виде медиан с межквартильными диапазонами в круглых скобках. Значения $p < 0,05$ (p — p -value — p -уровень статистической значимости) рассматривались как статистически значимые. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Оценка чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости проводилась с использованием гибридного теста Уилсона-Брауна. Для сравнения методик также были выполнены анализ по Блэнду-Альтману и ROC-анализ. Учитывая ненормальность распределения, для оценки степени корреляции между значениями, полученными при неинвазивном расчете ФРК при помощи 3-D алгоритма (HeartFlow®), и значениями ФРК, полученными при помощи 1-D алгоритма, использовали критерий Спирмена, а для попарного сравнения полученных данных в трех группах был использован тест Фридмана. Наличие ишемии подтверждалось при наличии хотя бы одного стеноза крупной КА, для которого ФРК соответствовал $< 0,80$.

Результаты

Согласно тесту Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, фактическое распределение исследуемых количественных показателей в экспериментальных группах не соответствовало нормальному. Статистически достоверных различий между группами КТ ФРК 1-D, 3-D и ФРК обнаружено не было (критерий Фридмана — 0,6032, $p = 0,7396$).

При анализе по сосудам чувствительность и специфичность 3-D алгоритма неинвазивной оценки ФРК (HeartFlow®) составили: 90,91% (95% ДИ: 62,26–99,53) и 20% (95% ДИ: 0,01026–62,46), соответственно, $p > 0,9999$; прогностическая ценность положительного результата: 71,53% (95% ДИ: 45,35–88,28); прогностическая ценность отрицательного результата 50% (95% ДИ: 0,02565–97,44); отношение правдоподобия — 1,136. Площадь под

Таблица 1

Характеристика включенных пациентов (n=13)

Параметры	
Возраст (лет)	61,07 $\pm$ 9,73
Мужчины n (%)	9 (69%)
Рост (см)	170,00 $\pm$ 2,14
Вес (кг)	86,69 $\pm$ 2,64
ИМТ (кг/м ²)	30,02 $\pm$ 0,83
Курение, n (%)	0
Сахарный диабет, n (%)	0
Артериальная гипертензия	0
Наличие клиники стенокардии	13
Кальциевый индекс (Ед)	<400
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	135 $\pm$ 3
Диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	86,15 $\pm$ 1,34
ЧСС (уд./мин)	64,92 $\pm$ 0,68

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

ROC-кривой составила 93,75% (95% ДИ: 80,26–100), $p = 2,0431 \times 10^{-10}$ (рисунок 1).

При анализе по пациентам чувствительность и специфичность 3-D алгоритма составили: 90% (95% ДИ: 59,58–99,49) и 0% (95% ДИ: 0–56,15), $p > 0,9999$, соответственно; прогностическая ценность положительного результата 75% (95% ДИ: 46,77–91,11); прогностическая ценность отрицательного результата 0% (95% ДИ: 0–94,87); отношение правдоподобия — 0,9.

Для 1-D алгоритма эти показатели при анализе по пациентам были представлены следующими значениями: чувствительность 88,89% (95% ДИ: 56,50–99,43); специфичность 25% (95% ДИ: 0,01282–69,94), $p > 0,9999$, соответственно; прогностическая ценность положительного результата 72,73% (95% ДИ: 43,44–90,25); прогностическая ценность отрицательного результата 50% (95% ДИ: 0,02565–97,44); отношение правдоподобия — 1,185.

При анализе по сосудам: чувствительность 100% (95% ДИ: 72,25–100), специфичность 33,33% (95% ДИ: 0,05923–70), $p = 0,1250$, соответственно; прогностическая ценность положительного результата 71,43% (95% ДИ: 45,35–88,28); прогностическая ценность отрицательного результата 100% (95% ДИ: 17,77–100); отношение правдоподобия — 1,500.

Площадь под ROC-кривой составила 84,54% (95% ДИ: 63,93–100), $p = 0,001$ (рисунок 2).

Средняя разность измерений и пределы согласованности были оценены с помощью анализа Бланда-Альтмана: для 1-D и 3-D алгоритмов (рисунок 3А) и для инвазивного ФРК и 1-D алгоритма (рисунок 3Б).

Коэффициент корреляции Спирмена между значениями ФРК, полученными при использовании 3-D и 1-D алгоритмов, составил 0,7326 (95% ДИ: 0,3581–0,9041), $p = 0,0017$.

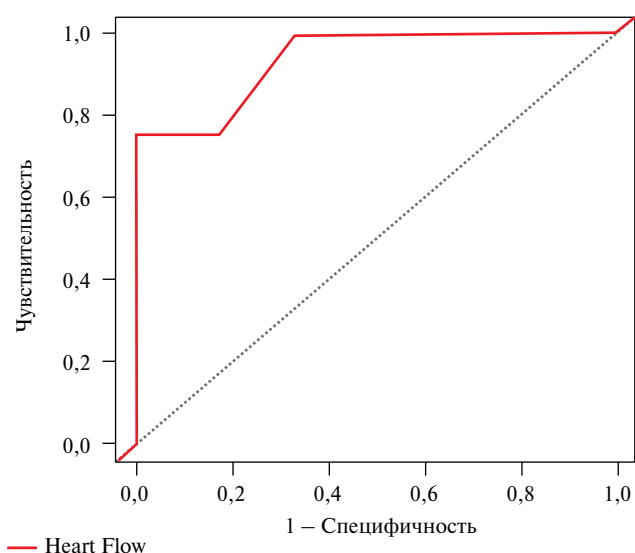


Рис. 1 ROC-кривая показателей 3-D алгоритма (HeartFlow®), анализ по сосудам.

Примечание: ФРК 3-D — неинвазивный ФРК, рассчитанный с применением 3-D алгоритма.

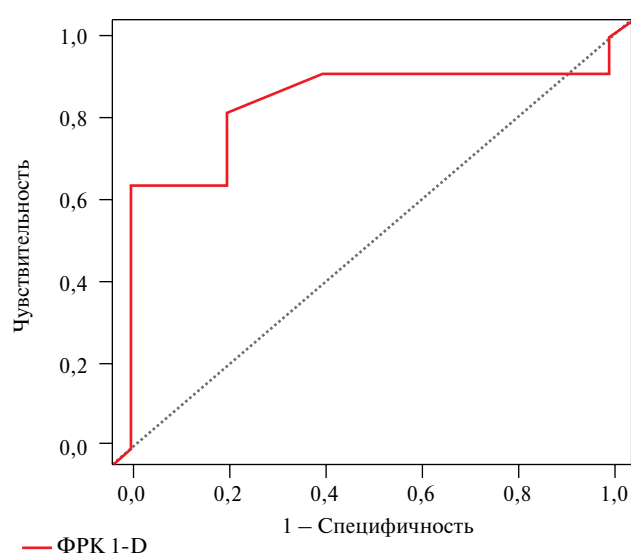


Рис. 2 ROC-кривая показателей 1-D алгоритма, анализ по сосудам. Примечание: ФРК 1-D — неинвазивный ФРК, рассчитанный с применением 1-D алгоритма.

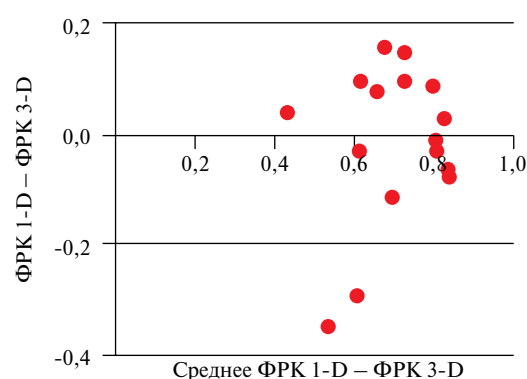


Рис. 3А Анализ по Бланду-Альтману для 1-D и 3-D алгоритмов. Средняя разность измерений: $-0,0131 \pm 0,1444$ (95% ДИ: $-0,2962-0,2700$).

Примечание: ФРК 1-D — неинвазивный ФРК, рассчитанный с применением 1-D алгоритма; ФРК 3-D — неинвазивный ФРК, рассчитанный с применением 3-D алгоритма (HeartFlow®).

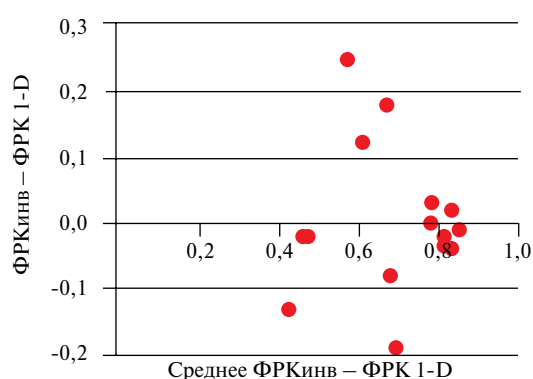


Рис. 3Б Анализ по Бланду-Альтману для ФРК и 1-D алгоритма. Средняя разность измерений: $0,0001 \pm 0,1081$ (95% ДИ: $-0,2107-0,2132$).

Примечание: ФРК 1-D — неинвазивный ФРК, рассчитанный с применением 1-D алгоритма; ФРК — инвазивный ФРК.

Таблица 2

Сравнение значений отклонений, полученных при использовании 1-D и 3-D алгоритмов, с показателями референсного стандарта

Алгоритмы	3D	1D	Алгоритмы	3D	1D
Число случаев	16		Число случаев	16	
Минимум	-0,3500	-0,1900	Среднее	-0,01563	0,001250
Максимум	0,1600	0,2500	Стандартное отклонение	0,1447	0,1081
Диапазон	0,5100	0,4400	Стандартная ошибка среднего	0,03618	0,02703
ДИ медианы			Нижняя граница ДИ среднего	-0,09275	-0,05637
Уровень достоверности	97,87%	97,87%	Верхняя граница ДИ среднего	0,06150	0,05887
Нижняя граница ДИ	-0,08000	-0,04000			
Верхняя граница ДИ	0,1000	0,03000			

В связи с изначальной несбалансированностью выборки — недостаточное число отрицательных контролей для выборки, значения ФРК у большинства пациентов, приближенные к 0,8, также было выполнено сравнение значений отклонений, полученных при использовании 1-D и 3-D алгоритмов, с данными референсного стандарта. Величина абсолютной ошибки в случае использования 1-D алгоритма была меньше, хотя данное различие не являлось статистически значимым ($p=0,5808$) (рисунок 4, таблица 2).

Обсуждение

Несмотря на увеличившееся в последнее время количество исследований, связанных с определением диагностической эффективности различных алгоритмов неинвазивного определения ФРК, работ по сравнению 1-D и 3-D подходов на сегодняшний день довольно мало. В ходе анализа литературных источников удалось найти одну схожую публикацию. В исследовании [13] сравнивали одномерную и трехмерную модели с точки зрения прогнозирования значения КТ ФРК. В исследование были включены 20 пациентов и построены 29 трехмерных математических моделей коронарного русла: 9 на основании данных КТ КА и 20 на основании данных, полученных при выполнении внутрисосудистого ультразвука. Для каждой трехмерной артериальной модели был сгенерирован одномерный аналог. В сравнении с показателями 3-D разница для результатов 1-D алгоритма составила $0,00 \pm 0,03$, площадь под ROC-кривой была равна 0,97, точность — 0,98, чувствительность — 0,99, специфичность — 0,90, прогностическая ценность положительного результата — 0,82, прогностическая ценность отрицательного результата — 0,99 (значение ФРК, равное 0,80, было принято как пороговое). В исследовании были получены достаточно хорошие результаты, это позволило авторам заключить, что 1-D моделирование кровотока, являющееся менее затратным как с точки зрения времени, так и с точки зрения материальных ресурсов, может быть надежной альтернативой 3-D алгоритмов.

Результаты представленного исследования несколько хуже, чем в процитированной выше работе, однако следует отметить, что дизайн этого исследования отличался от предложенного авторами. Кроме того, в работе [13] использовался алгоритм построения трехмерной модели, предложенный самими исследователями, а не методика HeartFlow®, как в настоящей работе.

Проведено сравнение показателей диагностической точности предложенной авторами 1-D методики с результатами расчета ФРК с использованием 3-D алгоритма компании HeartFlow®. К сожалению, в распоряжении авторов имелись только окончательные данные расчетов, без исходного набора показателей

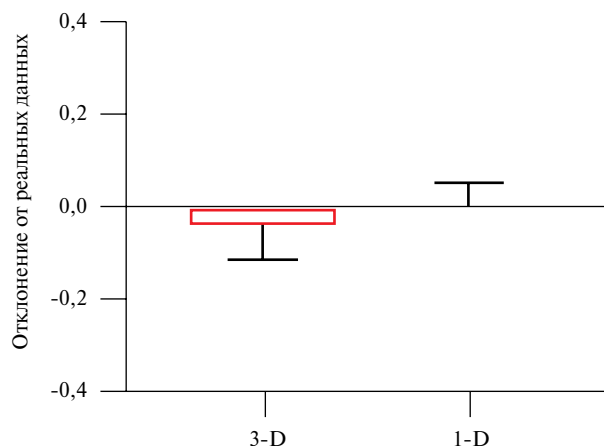


Рис. 4 Сравнение значений отклонений, полученных при использовании 1-D и 3-D алгоритмов, с показателями референсного стандарта.

Примечание: ФРК 1-D — неинвазивный ФРК, рассчитанный с применением 1-D алгоритма; ФРК 3-D — неинвазивный ФРК, рассчитанный с применением 3-D алгоритма (HeartFlow®).

пациентов. Наличие полной информации, возможно, позволило бы провести более глубокий анализ.

Полученные в исследовании результаты и расхождения с данными 3-D алгоритма также можно объяснить особенностями рассматриваемых алгоритмов. В сравнении с трехмерным одномерный алгоритм не всегда способен точно воспроизводить геометрию стенозов высоких градаций. Кроме того, все допущенные расхождения в значениях ФРК соответствовали диапазону 0,75–0,85, что находится в пределах чувствительности алгоритма и что допустимо, но в условиях такой малой выборки любая ошибка алгоритма становится более весомой. В 3 случаях на КТ-изображениях присутствовали вены, которые затруднительно отделить от артерий при автоматической сегментации, применяемой в одномерном алгоритме. Во всех 3 случаях наблюдалось значительное ($>0,15$) отклонение измеренного ФРК от оценки ФРК с помощью одномерного алгоритма. Следует помнить, что инвазивное измерение ФРК хоть и является золотым стандартом, все же имеет свои недостатки и свою точность, поэтому по-прежнему критичным остается повышение чувствительности и точности методов именно в диапазоне 0,75–0,85.

Заключение

Несмотря на то, что показатели площади под ROC-кривой были более низкими, чувствительность и специфичность метода, а также коэффициент корреляции между 3-D и 1-D моделями оказались достаточно высокими. Среднее отклонение от референсного стандарта при использовании 1-D-алгоритма было минимальным и составило 0,001250, что в 10 раз меньше, чем у 3-D-алгоритма ($-0,01563$). Справедливости ради стоит заметить, что эта разница очень мала (сотые и тысячные доли), но целью насто-

ящего исследования было получение максимально полного соответствия данным инвазивного ФРК.

Для получения более достоверных результатов необходимо выполнение исследования с большей статистической мощностью.

Благодарности. Работа поддержана грантами РФФИ 17-51-53160, 18-31-20048, 18-00-01524, работа

Фию Лианга была поддержана Национальным фондом естественных наук Китая (грант № 81611530715, 11832003).

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

Литература/References

1. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213-24. doi:10.1056/NEJMoa0807611.
2. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *JACC.* 2010;56(3):177-84. doi:10.1016/j.jacc.2010.04.012.
3. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10006):1853-60. doi:10.1016/S0140-6736(15)00057-4.
4. Tonino PA. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenosis in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *JACC.* 2010;55:2816-2. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.096.
5. Patel MR, Peterson ED, David D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med.* 2010; 362:886-95. doi:10.1056/NEJMoa0907272.
6. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367(11):991-1001. doi:10.1056/NEJMoa1205361.
7. Gognieva DG, Syrkin AL, Vassilevski YV, et al. Noninvasive Assessment of Fractional Flow Reserve Using Mathematical Modeling of Coronary Flow. *Kardiologiya.* 2018;58(12):85-92. (In Russ.) Гогниева Д.Г., Сыркин А.Л., Василевский Ю.В. и др. Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока с применением методики математического моделирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2018;58(12):85-92. doi:10.18087/cardio.2018.12.10164.
8. Danilov AA, Ivanov YuA, Pryamonosov RA, et al. Methods of graph network reconstruction in personalized medicine. *Int J Numer Meth Biomed Engng.* 2015; e02754. Published online. <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/cnm.2754>; doi:10.1002/cnm.2754.
9. Gamilov T, Kopylov Ph, Simakov S. Computational simulations of fractional flow reserve variability. *Numerical Mathematics and Advanced Applications — ENUMATH 2015* (Bülent Karasözen, Murat Manguoglu, Münevver Tezer-Sezgin, Serdar Göktepe, Ömür Ugur eds.). *Lecture Notes in Computational Science and Engineering*, Springer 2016, pages 499-507.
10. Gamilov TM, Kopylov PhYu, Pryamonosov RA, et al. Virtual fractional flow reserve assessment in patient-specific coronary networks by 1D hemodynamic model. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling.* 2015;30(5):269-76. doi:10.1515/rnam-2015-0024.
11. Kopylov Ph, Bykova A, Vassilevski Yu, et al. Role of measurement of fractional flow reserve (FFR) in coronary artery atherosclerosis. *Therapeutic archive.* 2015;87(9):106-13. (In Russ.) Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., Василевский Ю.В. и др. Роль измерения фракционированного резерва кровотока при атеросклерозе коронарных артерий. *Терапевтический архив.* 2015;87(9):106-13. doi:10.17116/terarkh2015879106-113.
12. Pershina ES, Sinitsin VE, Mershina EA, et al. Non-invasive FFR derived from standard acquired coronary computed tomography angiography (CTA) datasets (FFRCT) for the diagnosis of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease (CAD): first data of clinical use. Comparison with invasive measurement. *Medical Visualization.* 2018;(2):47- 55. (In Russ.) Першина Е.С., Синицын В.Е., Мершина Е.А. и др. Неинвазивная оценка фракционного резерва кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца по данным компьютерной томографии: первые результаты клинического применения. Сравнение с данными инвазивного измерения. *Медицинская визуализация.* 2018;(2):47-55. doi:10.24835/1607-0763-2018-2-47-55.
13. Blanco PJ, Bulant CA, Muller LO, et al. Comparison of 1D and 3D Models for the Estimation of Fractional Flow Reserve. *Medical Physics (physics.med-ph); Computational Engineering, Finance, and Science (cs.CE)*, arXiv:1805.11472 [physics.med-ph]. May 2018.

Влияние терапии неактивным витамином Д на эхокардиографические показатели пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек

Болотова Е. В.¹, Трембач В. В.^{1,2}, Дудникова А. В.¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Краснодар;

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава России. Краснодар, Россия

Цель. Оценка динамики основных эхокардиографических параметров у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек на фоне лечения препаратами неактивного витамина Д.

Материал и методы. В исследование включено 264 пациента, в основную группу вошли 135 больных ХОБЛ 2-4 степени тяжести (мужчины, средний возраст — 72,2±3,8 лет, средняя длительность болезни — 23,1±3,4 года). Группа контроля — 136 больных ХОБЛ 2-4 степени тяжести, сопоставимых по возрасту и полу. Пациенты основной и контрольной групп были разделены на 4 группы в соответствии со значениями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и уровнем витамина Д. В основной группе был назначен препарат нативного витамина Д по схеме, обеспечивающей поддержание уровня >34,3 нг/мл в течение года, в контрольной — согласно рекомендациям Российской Ассоциации Эндокринологов. Всем пациентам на этапе включения в исследование и после его окончания проводили эхокардиографию.

Результаты. Во всех подгруппах основной группы выявлено статистически значимое увеличение фракции выброса левого желудочка ($p<0,05$); у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д основной группы обнаружено статистически значимое уменьшение конечного систолического размера, средних размеров левого предсердия, увеличение показателей ударного объема и ударного индекса, нормализация геометрии левого желудочка ($p<0,05$). В группе контроля

через 12 мес. статистически значимых изменений показателей при вертикальном сечении не выявлено.

Заключение. На фоне поддержания уровня витамина Д >34,3 нг/мл в течение 12 мес. у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек выявлено статистически значимое улучшение показателей ремоделирования миокарда, что свидетельствует об улучшении функциональной адаптации и повышении функциональной активности сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, витамин Д, фракция выброса левого желудочка, ремоделирование миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Регистрационный номер исследования: DRKS00017846

Поступила 22/01-2020

Рецензия получена 17/03-2020

Принята к публикации 17/03-2020



Для цитирования: Болотова Е. В., Трембач В. В., Дудникова А. В. Влияние терапии неактивным витамином Д на эхокардиографические показатели пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2434. doi:10.15829/1728-8800-2020-2434

The effect of native vitamin D therapy on echocardiographic parameters of patients with chronic obstructive pulmonary disease and early-stage chronic kidney disease

Bolotova E. V.¹, Trembach V. V.^{1,2}, Dudnikova A. V.¹

¹Kuban State Medical University. Krasnodar; ²Regional Clinical Hospital №2. Krasnodar, Russia

Aim. To assess the dynamics of the main echocardiographic parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and early-stage chronic kidney disease (CKD) taking native vitamin D.

Material and methods. The study included 264 patients, which were divided into two groups: experimental group (n=135) — patients with stage 2-4 COPD (men, mean age — 72,2±3,8 years, mean disease duration — 23,1±3,4 years); control group (n=136) — patients with stage 2-4 COPD, comparable in age and sex. Patients of both groups were divided into 4 subgroups depending on forced expiratory volume in 1

second and vitamin D levels. In the experimental group, native vitamin D therapy was performed according to regimen that maintains its level >34,3 ng/ml during the year; in the control group — according to the Russian Association of Endocrinologists guidelines. Echocardiography was performed for all patients at the beginning and end of the study.

Results. In all subgroups of the experimental group, a statistically significant increase in the left ventricular ejection fraction was revealed ($p<0,05$); in patients with moderate COPD (GOLD 2) and vitamin D deficiency and patients with severe and very severe COPD (GOLD 3,4)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: rahill_de_novo@mail.ru

Тел.: +7 (918) 471-21-22

[Болотова Е. В. — д.м.н. профессор кафедры терапии №1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-6257-354X, Трембач В. В. — аспирант кафедры терапии №1 ФПК и ППС, врач-эндокринолог, ORCID: 0000-0002-1463-2610, Дудникова А. В. — к.м.н., врач-кардиолог консультативно-диагностического отделения Клиники, ORCID: 0000-0003-261-7831].

and vitamin D insufficiency of the experimental group, we observed a significant decrease in the end-systolic dimension, average left atrial size and increase in stroke volume and stroke volume index, as well as normalization of the left ventricular geometry ($p < 0,05$). In the control group after 12 months, no significant changes were detected.

Conclusion. Maintaining of vitamin D level $>34,3$ ng/ml for 12 months in patients with COPD and early-stage CKD was associated with a significant improvement in myocardial remodeling. This indicates an improvement in cardiovascular adaptation and function.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, vitamin D, left ventricular ejection fraction, myocardial remodeling.

Relationships and Activities: not.

Study ID: DRKS00017846

Bolotova E. V. ORCID: 0000-0001-6257-354X, Trembach V. V.* ORCID: 0000-0002-1463-2610, Dudnikova A. V. ORCID: 0000-0003-261-7831.

*Corresponding author:
rahill_de_novo@mail.ru

Received: 22/01-2020

Revision Received: 17/03-2020

Accepted: 17/03-2020

For citation: Bolotova E. V., Trembach V. V., Dudnikova A. V. The effect of native vitamin D therapy on echocardiographic parameters of patients with chronic obstructive pulmonary disease and early-stage chronic kidney disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2434. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2434

КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, УИ — ударный индекс, УО — ударный объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭхоКГ — эхокардиография, Е/А — соотношение скоростей раннего (пик Е) и позднего (пик А) диастолического наполнения ЛЖ, IVRT — время изоволюмического расслабления, EVITA — Evaluation of Varenicline in Smoking Cessation for Patients Post-Acute Coronary Syndrome.

Введение

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается как заболевание с высокой коморбидностью и значимыми системными проявлениями, важную роль среди которых отводят заболеваниям сердечно-сосудистой системы, как одной из основных причин летальности данной группы пациентов [1]. В работах последних лет выявлена высокая частота сочетания ХОБЛ с дисфункцией почек [2]. Ряд исследований доказывает, что сердечно-сосудистый риск у данной группы пациентов значительно превышает таковой в общей популяции и обуславливает высокую долю летальности и инвалидизации пациентов с ХОБЛ [2, 3]. Согласно современным данным, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² является независимым предиктором сердечно-сосудистого риска [4]. Вместе с тем, пациенты даже с незначительными снижениями СКФ также относятся к группе повышенного сердечно-сосудистого риска, что для пациентов с ХОБЛ объединено в модель кардиоренопульмонального континуума, требующего как индивидуального подхода к терапии каждой патологии, так и комплексного воздействия на общие механизмы прогрессирования [3, 4]. В публикациях последних лет широко обсуждаются плейотропные эффекты витамина Д, и в настоящее время накоплена обширная база фундаментальных работ, свидетельствующая о его кардиопротективном эффекте, однако не все исследования его подтверждают. Большинство авторов ссылаются на отсутствие клинических рекомендаций по режимам и схемам дозирования препаратов витамина Д, позволяющим данные эффекты реализовать [5]. Кроме того, включение в исследование пациентов с исходно высокими значениями уровня витамина Д и отсутствие контроля его значений на фоне про-

водимой терапии, рекомендованное правилами проведения исследований с нутриентами, также снижают вероятность выявления патофизиологических эффектов препарата [5, 6]. В настоящее время отсутствуют работы, оценивающие влияние дефицита витамина Д на ремоделирование миокарда у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек. Традиционное представление о возможностях эхокардиографии (ЭхоКГ) при ХОБЛ сводится к выявлению и оценке дисфункции правых отделов сердца, определению признаков и степени выраженности легочной гипертензии. Вместе с тем, изучение диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) является не менее важным аспектом, что следует учитывать при диагностике развития процессов ремоделирования и диастолической сердечной недостаточности, ухудшающей контроль над ХОБЛ и прогноз для пациентов. С учетом вышеизложенного целью работы стала оценка динамики основных ЭхоКГ параметров у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек на фоне достижения и поддержания целевого уровня витамина Д в течение 12 мес.

Материал и методы

В исследование включены 264 пациента, находившихся на обследовании и лечении в ГБУЗ «ККБ № 2» г. Краснодара. В основную группу вошли 135 больных ХОБЛ (GOLD 2-4): мужчины (средний возраст — $72,2 \pm 3,8$ лет). ХОБЛ средней степени тяжести (GOLD 2) — 51,8% ($n=70$) пациентов, ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой течения (GOLD 3,4) — 48,2% ($n=65$) пациентов. Пациенты распределены на 4 группы в зависимости от значений объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и уровня витамина Д: 1-я группа — 36 пациентов с ОФВ₁ $\geq 50\%$ и уровнем витамина Д ≥ 20 нг/мл, 2-я — 32 пациента с ОФВ₁ $\geq 50\%$ и уровнем витамина Д < 20 нг/мл, 3-я — 28 пациентов с ОФВ₁ $< 50\%$ и уровнем витамина Д

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов основной
и контрольной групп на этапе включения в исследование (n=264)

Показатель	1о группа/ 1к группа	2о группа/ 2к группа	3о группа/ 3к группа	4о группа/ 4к группа	Значение p
ОФВ ₁ , %	72 (62-77)/ 74 (67-76)	52 (51-56)/ 53 (49-59)	46 (32-48)/ 44 (31-47)	40 (38-47)/ 37 (35-49)	p _{1о-2о} =0,005 p _{2о-3о} =0,001 p _{1к-2к} =0,009 p _{2к-3к} =0,015
Обострения ХОБЛ, количество/год	1 (0-1)/1 (0-1)	1 (1-2)/1 (1-2)	2 (1-3)/2 (1-3)	3 (3-4)/3 (2-4)	p _{3о-4о} =0,002 p _{2о-3о} =0,026 p _{1о-2о} =0,031 p _{1к-2к} =0,034 p _{2к-3к} =0,031 p _{3к-4к} =0,003
ИМТ, кг/м ²	29,3 (27,1-37,5)/ 31,2 (24,9-35,1)	26,3 (25,4-28,6)/ 27,2 (24,3-29,7)	24,5 (21,5-27,1)/ 23,7 (21,8-28,2)	21,6 (20,9-26,8)/ 20,6 (19,8-25,8)	p _{3о-4о} =0,031 p _{2о-3о} =0,034 p _{3к-4к} =0,042 p _{2к-3к} =0,027
ИКЧ, пачка/лет	10 (5-23)/ 12 (5-27)	18 (11-27)/ 20 (10-25)	30 (18-38)/ 32 (18-34)	34 (21-38)/ 36 (19-39)	p _{2о-3о} =0,007 p _{2к-3к} =0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76 (78-69)/ 77 (81-67)	72 (76-62)/ 71 (60-74)	69 (63-75)/ 69 (60-72)	62 (60-73)/ 64 (60-78)	p _{3о-4о} =0,021 p _{2о-3о} =0,031 p _{3к-4к} =0,009
Витамин Д, нг/мл	25 (20-26)/ 23 (20-25)	13 (9-18)/ 12 (8-19)	24 (22-25)/ 25 (21-27)	11 (5-14)/ 12 (6-15)	p _{1о-2о} =0,001 p _{3о-4о} =0,001 p _{1к-2к} =0,001 p _{3к-4к} =0,001
Кальций общий, ммоль/л	2,38 (2,34-2,46)/ 2,37 (2,30-2,45)	2,4 (2,39-2,51)/ 2,38 (2,36-2,49)	2,37 (2,36-2,41)/ 2,36 (2,35-2,41)	2,36 (2,31-2,45)/ 2,36 (2,30-2,45)	нд
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,21 (1,18-1,25)/ 1,20 (1,17-1,25)	1,19 (1,17-1,23)/ 1,19 (1,15-1,24)	1,20 (1,19-1,21)/ 1,21 (1,19-1,22)	1,22 (1,17-1,26)/ 1,22 (1,16-1,26)	нд
ПТГ, пг/мл	65 (64-68)/ 65 (63-68)	69 (68-70)/ 69 (68-71)	62 (55-67)/ 63 (57-68)	76 (68-79)/ 74 (68-79)	p _{1о-2о} =0,019 p _{3о-4о} =0,001 p _{2о-4о} =0,001 p _{1к-2к} =0,029 p _{3к-4к} =0,001 p _{2к-4к} =0,001
Шкала САТ, баллы	19 (16-22)/ 19 (15-23)	22 (18-27)/ 21 (15-26)	24 (22-29)/ 23 (22-29)	28 (24-34)/ 28 (26-32)	p _{3о-4о} =0,024 p _{2о-4о} =0,001 p _{3к-4к} =0,034 p _{2к-4к} =0,001
mMRS, баллы	2 (0-2)/2 (0-2)	2 (1-2)/2 (1-2)	2 (2-3)/2 (2-3)	3 (2-4)/3 (2-4)	p _{1о-2о} =0,031 p _{3о-4о} =0,039 p _{2о-4о} =0,001 p _{1к-2к} =0,024 p _{3к-4к} =0,042 p _{2к-4к} =0,001

Примечание: нд — недостоверно, ИМТ — индекс массы тела, ИКЧ — индекс курящего человека, ПТГ — паратиреоидный гормон, шкала САТ — COPD Assessment Test, mMRS — The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale.

≥20 нг/мл и 4-я группа — 33 пациента с ОФВ₁ <50% и уровнем витамина Д <20 нг/мл. Группу контроля составили 136 больных ХОБЛ, в т.ч. с ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) — 52,7% (n=68) пациентов, ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (GOLD 3,4) — 47,2% (n=61). Пациенты группы контроля были также разделены на 4 группы: 1-я группа включила 36 пациентов с ОФВ₁ ≥50% и уровнем витамина Д ≥20 нг/мл, 2-я — 32 пациента с ОФВ₁ ≥50% и уровнем витамина Д <20 нг/мл, 3-я — 28 пациентов с ОФВ₁ <50% и уровнем витамина Д ≥20 нг/мл и 4-я группа — 33 пациента с ОФВ₁ <50% и уровнем

витамина Д <20 нг/мл. Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями GOLD 2014 (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2014) [1]. Помимо общеклинических исследований было проведено исследование уровня витамина Д. Клинико-лабораторная характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 1. СКФ вычисляли по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), диагноз хронической болезни почек (ХБП) устанавливали в соответствии с рекомендациями KDIGO 2013 [7]. У всех пациентов была диагно-

Таблица 2

Динамика показателей ремоделирования левых отделов сердца
в основной группе через 12 мес. терапии, n=135

	Группа 1о, n=36	Группа 2о, n=34	Группа 3о, n=31	Группа 4о, n=34	p ₁₋₃	p ₂₋₄	p _{mg}
Δ, КСР ЛЖ, %	-0,9±0,02	-3,18±0,2	-3,15±0,12	-1,1±0,07	0,002	0,003	0,001
Δ, ФВ ЛЖ, %	1,50±0,05	2,09±0,10	2,01±0,10	1,47±0,10	0,011	0,021	0,002
Δ, УО, %	2,8±0,07	3,2±0,11	3,31±0,08	2,4±0,03	0,01	0,002	0,001
Δ, УИ, %	1,4±0,07	2,7±0,05	2,81±0,03	1,6±0,03	0,004	0,051	0,015
Δ, ЛП, %	-1,4±0,01	-1,9±0,11	-2,1±0,30	-1,1±0,13	0,005	0,031	0,026

Примечание: p_{mg} (p multigroup) — критерий множественного межгруппового сравнения.

стирована ХБП 1-2 стадии (СКФ >60 мл/мин/1,73 м²), в качестве маркеров повреждения почек у 80% (n=108) пациентов основной группы и 76,7% (n=99) пациентов контрольной группы зафиксировали уровни альбуминурии, соответствующие стадиям А2, А3 по классификации KDIGO 2013 [7]. Всем пациентам проведена ЭхоКГ датчиком 2,5-4,7 МГц на аппарате Toshiba Xario (Япония) до начала лечения неактивной формой витамина Д и после достижения целевого уровня через 12 мес. от начала лечения.

Всем пациентам был назначен прием препарата неактивного витамина Д (Аквадетрим, MEDANA PHARMA, Польша) согласно рекомендациям Российской Ассоциации Эндокринологов [8]. Дефицит витамина Д был определен как значение уровня витамина Д <20 нг/мл, недостаточность — значение ≥20 и <30 нг/мл [8]. Точкой отсечения уровня витамина Д, соответствующей минимальному сердечно-сосудистому риску у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии, стало значение витамина Д >34,3 нг/мл, данный уровень был рассчитан авторами в предыдущем исследовании [9]. Расчет времени приема насыщающей дозы препарата (7000 МЕ) в основной группе также проведен с использованием разработанного авторами калькулятора с учетом факторов риска снижения уровня витамина Д [10]. Далее пациенты основной группы были переведены на прием поддерживающей дозы (2000 МЕ) препарата. Контроль в крови уровня витамина Д, ионизированного кальция, фосфора, паратиреоидного гормона проводили 1 раз в 12 нед. до 12-го мес. исследования. На 48 нед. приема поддерживающей дозы (2000 МЕ) препарата витамина Д в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д из-за полученного снижения уровня витамина Д ниже целевых значений проведен повторный расчет времени приема насыщающей дозы посредством разработанного авторами калькулятора [10].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (15 декабря 2015г, протокол № 39).

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы “Excel 2013”, пакета прикладных программ “MedCalcforWindows” (версия 17,4). Различия между группами определяли с использованием критерия Манна-Уитни для непараметрического распределения, t-критерия Стьюдента для параметрического распределения, критерия χ² Пирсона для качествен-

ных показателей. Для сравнения ≥3 показателей использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Данные представлены в виде M±SD (среднее значение±стандартное отклонение) при параметрическом распределении, и медианы и интерквартильных интервалов (Me (p25-p75)) при непараметрическом распределении, для качественных признаков в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок.

Результаты

До начала лечения пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по основным параметрам структурной перестройки миокарда и частоте различных вариантов геометрических моделей. Анализ динамики показателей ремоделирования левых отделов сердца в основной группе представлен в таблице 2. Во всех подгруппах основной группы выявлено статистически значимое увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (p<0,05). Статистически значимое уменьшение конечного систолического размера (КСР), средних размеров левого предсердия (ЛП), увеличение показателей ударного объема (УО) и ударного индекса (УИ) обнаружено в группах со среднетяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д. Статистически значимо более частая нормализация геометрии ЛЖ была выявлена в основной группе: подгруппах со среднетяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д, а также тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д — 17,6% и 22,6% vs 0% и 3,2%, соответственно (p_{mg}=0,024). В группе контроля через 12 мес. статистически значимых изменений анализируемых показателей обнаружено не было (таблица 3).

При анализе структурно-функциональных параметров правых отделов сердца выявлены общие для обеих групп закономерности: у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ линейные размеры правого предсердия (ПП) были статистически значимо выше, чем у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ как в основной группе (p=0,003), так и в контрольной группе (p=0,007). Выявлены положительные корреляции

Таблица 3

Динамика показателей ремоделирования левых отделов сердца
в контрольной группе через 12 мес. терапии, n=129

	Группа 1к, n=36	Группа 2к, n=32	Группа 3к, n=28	Группа 4к, n=33	p ₁₋₃	p ₂₋₄	p _{mg}
Δ, КСР ЛЖ, %	-0,1±0,02	-1,8±0,3	-1,6±0,10	-0,7±0,04	0,001	0,007	0,001
Δ, ФВ ЛЖ, %	1,10±0,05	1,1±0,14	1,2±0,11	0,8±0,12	0,054	0,029	0,021
Δ, УО, %	2,8±0,07	3,2±0,09	2,1±0,04	2,1±0,04	0,014	0,007	0,001
Δ, УИ, %	1,4±0,02	1,5±0,03	1,4±0,07	1,6±0,02	0,521	0,051	0,251
Δ, ЛП, %	-1,0±0,01	-1,2±0,17	-1,3±0,1	-0,9±0,10	0,031	0,028	0,021

Примечание: p_{mg} (p multigroup) — критерий множественного межгруппового сравнения.

Таблица 4

ЭхоКГ параметры диастолической функции ЛЖ
у пациентов основной группы после окончания терапии, n=135

	Группа 1о, n=36	Группа 2о, n=34	Группа 3о, n=31	Группа 4о, n=34	p _{mg}
ΔE/A, %	0,88±0,12	0,82±0,10	0,79±0,09	0,77±0,07	0,001
ΔIVRT, %	-3,3±0,6	-4,3±0,6	-4,9±0,1	-3,1±0,8	0,031
ΔDT, %	-3,8±0,9	-6,1±0,8	-5,8±0,9	-4,1±0,5	0,002

Примечание: p_{mg} (p multigroup) — критерий множественного межгруппового сравнения.

средней силы между размером ПП и уровнем систолического давления в легочной артерии (СДЛА) ($r_{\text{осн.}}=0,59$, $p=0,002$, $r_{\text{контр.}}=0,62$; $p=0,009$), размером правого желудочка (ПЖ) в диастолу ($r_{\text{осн.}}=0,42$, $p=0,041$, $r_{\text{контр.}}=0,53$; $p=0,035$), выраженностью симптомов по шкале mMRC ($r_{\text{осн.}}=0,64$, $p=0,042$, $r_{\text{контр.}}=0,60$, $p=0,031$), шкале CAT (COPD Assessment Test) ($r_{\text{осн.}}=0,37$, $p=0,032$, $r_{\text{контр.}}=0,59$, $p=0,022$), частотой обострений ($r_{\text{осн.}}=0,54$, $p=0,021$, $r_{\text{контр.}}=0,50$, $p=0,039$). Увеличение толщины передней стенки ПЖ (>5 мм) наблюдалось у 20,7% (28) пациентов основной группы, 23,3% (30) пациентов контрольной группы ($p=0,729$). Толщина передней стенки ПЖ в среднем составила $6,2\pm0,07$ мм в основной группе, $6,4\pm0,09$ мм в контрольной группе, этот показатель статистически не различался между группами с различной тяжестью течения ХОБЛ и уровнем витамина Д ($r_{\text{осн.}}=0,061$, $p_{\text{контр.}}=0,092$). Частота гипертрофии передней стенки ПЖ в сочетании с дилатацией ПЖ встречалась у 32,6% пациентов в основной группе, в 37,2% случаев в контрольной группе. Толщина передней стенки ПЖ увеличивалась по мере прогрессирования заболевания, что подтверждается статистически значимыми корреляционными взаимосвязями этого показателя с величиной ОФВ₁ ($r_{\text{осн.}}=-0,31$, $p=0,032$, $r_{\text{контр.}}=0,34$, $p=0,041$), уровнем СДЛА ($r_{\text{осн.}}=0,37$, $p=0,041$, $r_{\text{контр.}}=0,36$, $p=0,028$), величиной SpO₂ ($r_{\text{осн.}}=-0,41$, $p=0,031$, $r_{\text{контр.}}=0,44$, $p=0,024$).

В группах пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д, а также тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ увеличилось статистически значимо в большей сте-

пени, чем в группах пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д ($p<0,05$) (таблица 4). Корреляционный анализ выявил статистически значимую среднюю силу положительную взаимосвязь между индексом массы миокарда ЛЖ и соотношением скоростей раннего (пик E) и позднего (пик A) диастолического наполнения ЛЖ (E/A) ($r_{\text{осн.}}=0,52$; $p=0,001$, $r_{\text{контр.}}=0,50$, $p=0,004$) и отрицательную среднюю силу связь со временем изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ ($r_{\text{осн.}}=-0,51$; $p=0,004$, $r_{\text{контр.}}=0,51$, $p=0,021$). Обнаружена статистически значимая среднюю силу положительная корреляция между индексом массы миокарда ЛЖ и толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу ($r_{\text{осн.}}=0,52$; $p=0,002$, $r_{\text{контр.}}=0,57$, $p=0,008$) и относительной толщиной стенки ЛЖ ($r_{\text{осн.}}=0,63$; $p=0,001$, $r_{\text{контр.}}=0,59$, $p=0,002$).

В основной группе у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ и различным уровнем витамина Д по сравнению с группами пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и различным уровнем витамина Д было обнаружено статистически значимое снижение IVRT ЛЖ и времени замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) ($p<0,05$). На фоне терапии витамином Д в основной группе отмечена положительная динамика показателей трансмитрального диастолического потока у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д по сравнению с пациентами групп со среднетяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина

Таблица 5

ЭхоКГ параметры диастолической функции ЛЖ
у пациентов контрольной группы после окончания терапии, n=129

	Группа 1к, n=36	Группа 2к, n=32	Группа 3к, n=28	Группа 4к, n=33	p _{mg}
ΔЕ/А, %	0,21±0,04	0,31±0,04	0,41±0,10	0,31±0,17	0,021
ΔIVRT, %	-2,2±0,4	-2,4±0,5	-3,4±0,4	-1,9±0,4	0,035
ΔDT, %	-3,0±0,4	-5,1±1,0	-5,0±0,7	-3,1±0,6	0,084

Примечание: p_{mg} (p multigroup) — критерий множественного межгруппового сравнения.

Таблица 6

Динамика основных структурно-функциональных параметров правых отделов сердца
у пациентов основной группы после окончания терапии, n=135

	Группа 1о, n=36	Группа 2о, n=34	Группа 3о, n=31	Группа 4о, n=34	p _{mg}
Δ, ДПЖ, %	49,3±2,5	42,2±3,1	44,2±3,9	54,9±4,6	0,635
Δ, ТПСЖ, %	30,9±3,6	32,3±3,6	32,9±3,6	33,7±2,8	0,413
Δ, ЛА, %	32,8±3,2	29,1±3,2	30,8±4,1	35,9±3,8	0,214
(Етк), м/с	60,1±3,3	59,1±2,9	57,1±3,1	56,2±2,7	0,298
(Атк), м/с	76,4±5,7	74,9±4,1	69,9±6,7	67,4±5,3	0,399
Етк/Атк, усл. ед.	40,4±3,7	39,4±4,5	38,4±3,1	37,3±3,3	0,715

Примечание: ДПЖ — давление в ПЖ, ТПСЖ — толщина передней стенки ПЖ, ЛА — легочная артерия, Етк — максимальная скорость кровотока диастолического наполнения ПЖ, Атк — скорость кровотока позднего диастолического наполнения ПЖ, Етк/Атк — отношение скоростей кровотока.

Таблица 7

Динамика уровня витамина Д на этапе включения
в исследование и после его окончания в основной и контрольной группах (n=264)

	Основная группа, n=135				Контрольная группа, n=129			
	Группа 1о, n=36	Группа 2о, n=34	Группа 3о, n=31	Группа 4о, n=34	Группа 1к, n=36	Группа 2к, n=32	Группа 3к, n=28	Группа 4к, n=33
На этапе включения	25 (20-26)	13 (9-18)	24 (22-25)	11 (5-14)	23 (20-25)	12 (8-19)	25 (21-27)	12 (6-15)
На этапе окончания	36 (35-41)	33 (32-36)	34 (31-36)	32 (31-33)	28 (21-29)	21 (18-24)	27 (25-27)	16 (14-21)
Значение p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,026	0,021	0,039	0,052

Д и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д ($p_{1-2}=0,010$, $p_{1-4}=0,003$, $p_{3-4}=0,003$, $p_{3-1}=0,004$, $p_{mg}=0,002$).

В контрольной группе статистически значимых изменений параметров диастолической дисфункции выявлено не было, не было получено достоверной разницы при межгрупповом сравнении как продольного, так и поперечного сечения (таблица 5).

Анализ динамики показателей спектра легочного венозного потока выявил увеличение соотношения систолической и диастолической антеградных волн спектра легочных вен (S/D), в основной группе ($p<0,05$). Статистически значимые различия были получены у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д, а также тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д по сравнению с пациентами групп со среднетяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д ($p_{1-2}=0,020$, $p_{1-4}=0,030$, $p_{3-4}=0,002$, $p_{3-1}=0,045$, $p_{mg}=0,001$).

После терапии препаратами витамина Д анализ типа диастолической дисфункции ЛЖ в основной группе выявил более частую нормализацию диастолической функции в группах пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д — 0% vs 19,3% ($p=0,024$) и его дефицитом — 17,6% vs 0% пациентов ($p=0,024$), имеющих исходно I и II тип диастолической дисфункции ЛЖ.

В основной группе была выявлена тенденция к меньшему приросту СДЛА у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д относительно группы пациентов со сравнимыми показателями тяжести течения ХОБЛ и недостаточностью витамина Д ($p=0,021$) и группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д относительно пациентов со сравнимыми показателями тяжести течения ХОБЛ и дефицитом витамина Д ($p=0,034$) (таблица 6). В контрольной группе изменений в структурно-функциональных параметрах правых отделов сердца выявлено не было.

После окончания терапии во всех подгруппах основной группы был выявлен статистически зна-

чимый прирост уровня витамина Д. В контрольной группе уровень витамина Д также увеличился, но ни в одной из подгрупп не достиг целевого значения (таблица 7).

Обсуждение

Результаты, полученные в настоящем исследовании, продемонстрировали улучшение показателей ремоделирования миокарда у исследуемой группы больных. Согласно современным данным, дефицит витамина Д может способствовать ремоделированию через 2 основных пути. В первую очередь, привести к дисфункции кардиомиоцитов, вмешиваясь в транспорт Ca^{2+} , создавая состояние внутриклеточной перегрузки кальцием, которое отрицательно влияет как на сокращение, так и на расслабление миоцитов [11]. Во-вторых, может способствовать гипертрофии кардиомиоцитов, интерстициальному воспалению и фиброзу путем стойкой нейрогормональной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая в значительной степени способствует ухудшению сердечной функции [11]. В недавно проведенных исследованиях было показано, что дефицит витамина Д усиливает активность РААС, в то время как добавление витамина Д, по-видимому, снижает синтез ренина и активность ренина плазмы [11].

На сегодняшний день возможность влияния витамина Д на процессы ремоделирования остается спорной, поскольку в ряде исследований этот факт не нашел своего подтверждения. Однако, безусловно, доказано снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП, получающих терапию данным микронутриентом, что актуально для представленного исследования [12]. По-видимому, имеют значение следующие два фактора: почка является местом превращения витамина Д в его активную форму и участвует в регуляции артериального давления. Показано, что прием витамина Д пациентами, страдающими хроническими заболеваниями почек, снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов [12]. Так, в одной из недавних работ установлена взаимосвязь между уровнем витамина Д в плазме крови и компонентами РААС [13]. В экспериментальных работах на лабораторных животных было продемонстрировано увеличение активности РААС при блокаде рецепторов витамина Д, что, в свою очередь, приводило к утяжелению артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда, повышенному потреблению воды, задержке натрия, повышению активности металлопротеиназ, способствуя, тем самым,

ремоделированию миокарда [13]. Исследование EVITA (Evaluation of Varenicline in Smoking Cessation for Patients Post-Acute Coronary Syndrome) показало, что в подгруппе пациентов >50 лет с хронической сердечной недостаточностью прием препаратов витамина Д в течение 12 мес. сопровождался увеличением ФВ ЛЖ на 2,73% [14]. Аналогичные данные были получены в работе Aghajani H, et al. (2017), где было выявлено снижение показателей функции ЛЖ по данным доплер-ЭхоКГ у пациентов с дефицитом витамина Д [15]. Следует отметить, что прирост ФВ ЛЖ в данной работе был менее выражен, относительно результатов исследования EVITA, что, возможно, связано с более тяжелой коморбидностью больных ХОБЛ. В работе Chacko S, et al. (2016), продемонстрировано замедление увеличения объема ЛП у мужчин, получавших в течение 12 мес. терапию витамином Д, относительно группы пациентов, получавших плацебо, что также согласуется с результатами представленного исследования [16].

Таким образом, исследование показывает, что у больных ХОБЛ адаптация левых отделов сердца идет параллельно правым. Ремоделирование ЛЖ служит общим финальным патофизиологическим звеном, приводящим к хронической сердечной недостаточности, а добавление витамина Д ингибирует ремоделирование миокарда у больных ХОБЛ с начальными стадиями дисфункции почек, тем самым улучшая прогноз в этой группе пациентов.

Заключение

У больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП поддержание уровня витамина Д >34,3 нг/мл в течение 12 мес. ассоциировано с увеличением ФВ ЛЖ.

У пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д на фоне поддержания целевых значений уровня витамина Д в течение 12 мес. выявлено статистически значимое уменьшение КСР, средних размеров ЛП, увеличение показателей УО, УИ, нормализация геометрии ЛЖ.

На фоне поддержания целевых уровней витамина Д нормализация диастолической функции ЛЖ статистически значимо чаще регистрируется в группах пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) в сочетании с дисфункцией почек и дефицитом/недостаточностью витамина Д.

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

Литература/References

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2017. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>.
2. Bolotova EV, Dudnikova AV. Renal dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: comorbidity issues. Monograph. Krasnodar: Ekoinvest, 2018; 148 p. (In Russ.) Болотова Е.В., Дудникова А.В. Дисфункция почек у больных хронической обструктивной болезнью легких: вопросы коморбидности. Монография. Краснодар: Экоинвест, 2018. 148 с. ISBN: 978-94215-402-8.
3. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. J Cardiol. 2017;70(2):128-34. doi:10.1016/j.jjcc.2017.03.001.
4. Moiseev VS, Muhin NA, Muhin AV, et al. National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. Clinical nephrology. 2014;2:4-29. (In Russ.) Моисеев В.С., Мухин Н.А., Мухин А.В. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Клиническая нефрология. 2014;2:4-29.
5. Hussien NI, El-Wakeel HS, Souror SM, et al. Alleviation of cardiac mitochondrial dysfunction and oxidative stress underlies the protective effect of vitamin D in chronic stress-induced cardiac dysfunction in rats. Gen Physiol Biophys. 2019;38(1):51-61. doi:10.4149/gpb_2018036.
6. Heaney RP. Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. Nutr Rev. 2014;72:48-54. doi:10.1111/nure.12090.
7. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2013;84(3 Suppl.):622-3. doi:10.1038/kisup.2012.37.
8. Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZHE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. Problems of endocrinology. 2016;62(4):60-84. (In Russ.) Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы Эндокринологии. 2016;62(4):60-84.
9. Bolotova EV, Yavlyanskaya VV, Dudnikova AV. Predicting of the risk of major cardiovascular events developing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with renal dysfunction. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):75-80. (In Russ.) Болотова Е.В., Являнская В.В., Дудникова А.В. Прогнозирование риска развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с дисфункцией почек. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):75-80. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-75-80.
10. Bolotova EV, Yavlyanskaya VV. Svidetel'stvo o registracii programmy dlya EVM № 2019612850. System for calculating the time to reach the target level of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with early stages of renal dysfunction. Published 01.03.2019. RU 2019612850. (In Russ.) Программа для ЭВМ "Система расчета времени достижения целевого уровня витамина D у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек". Опубликовано 01.03.2019. RU 2019612850.
11. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data. JAMA Intern Med. 2015;175(5):745-54. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0237.
12. Kumar V, Yadav AK, Singhal M, et al. Vascular function and calciferol supplementation in CKD: A self-controlled case series. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018 Jun;180:19-22. doi:10.1016/j.jsbmb.2018.01.001.
13. Tamayo M, Martin-Nunes L, Val-Blasco A, et al. Calcitriol, the Bioactive Metabolite of Vitamin D, Increases Ventricular K+ Currents in Isolated Mouse Cardiomyocytes. Front Physiol. 2018;9:1186. doi:10.3389/fphys.2018.01186.
14. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, et al. Vitamin D supplementation of 4000 IU daily and cardiac function in patients with advanced heart failure: The EVITA trial. Int J Cardiol. 2019;280:117-23. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.027.
15. Aghajani H, Faal M, Hosseinsabet A. Evaluation of longitudinal left ventricular function in patients with coronary artery ectasia and vitamin D deficiency by 2D speckle tracking echocardiography. Echocardiography. 2017;34(3):397-406. doi:10.1111/echo.13467.
16. Chacko SJ, Pauwaa S, Barengolts E, et al. Vitamin D Attenuates Left Atrial Volume Changes in African American Males with Obesity and Prediabetes. Echocardiography. 2016;33(5):681-5. doi:10.1111/echo.13159.

Эффективность катетерного лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у больных с сопутствующим обструктивным апноэ сна с проведением и без проведения СИПАП-терапии: результаты 12-месячного наблюдения

Давтян К. В., Арутюнян Г. Г., Топчян А. Г., Драпкина О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить клиническую эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с пароксизмальной формой ФП и сопутствующим обструктивным апноэ сна тяжелой и средней степени тяжести с проведением и без проведения СИПАП-терапии (коррекция обструктивных нарушений дыхания во сне с применением устройства для обеспечения положительного давления в верхних дыхательных путях; длительность применения ≥ 4 ч в течение ночи).

Материал и методы. 60 пациентов с пароксизмальной формой ФП и обструктивным апноэ сна средней/тяжелой степени, перенесших катетерную изоляцию устьев легочных вен, были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы: СИПАП-группа ($n=40$) и группа контроля ($n=20$). Срок наблюдения составил 12 мес. с контрольными визитами через 3, 6 и 12 мес. Клиническая эффективность катетерной абляции оценивалась после окончания 3-месячного слепого периода.

Результаты. Частота свободы от аритмии у пациентов, получающих СИПАП-терапию, составила 82,9% и была достоверно больше при сравнении с группой контроля — 47,5% ($p=0,032$). Предиктором возврата аритмии являлась сопутствующая гипертоническая болезнь (отношение шансов 24,1; 95% доверительный интервал 2,2–261,2).

Заключение. Коррекция обструктивных нарушений дыхания во сне с применением СИПАП-терапии улучшает клиническую эффективность катетерного лечения пароксизмальной формы ФП в сроки наблюдения 12 мес.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, обструктивное апноэ сна, катетерная абляция, СИПАП-терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/12-2019

Рецензия получена 21/01-2020

Принята к публикации 28/01-2020



Для цитирования: Давтян К. В., Арутюнян Г. Г., Топчян А. Г., Драпкина О. М. Эффективность катетерного лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у больных с сопутствующим обструктивным апноэ сна с проведением и без проведения СИПАП-терапии: результаты 12-месячного наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2427. doi:10.15829/1728-8800-2020-2427

The effectiveness of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea with/without use of continuous positive airway pressure: results of a 12-month follow-up

Davtyan K. V., Arutyunyan G. G., Topchyan A. G., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To assess the effectiveness of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation (AF) in patients with moderate/severe obstructive sleep apnea (OSA) with/without use of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy (≥ 4 hours per night).

Material and methods. A total of 60 patients with paroxysmal AF and moderate/severe OSA after catheter pulmonary vein isolation were randomized into 2 groups (2:1 ratio): CPAP group ($n=40$) and control group ($n=20$). The follow-up period was 12 months and included visits after 3, 6 and 12 months. The effectiveness of catheter ablation was assessed after the 3-month blind period.

Results. Freedom from arrhythmia in patients with CPAP therapy was documented in 82,9% and was significantly more common compared with the control group — 47,5% ($p=0,032$). Concurrent hypertension

was a predictor of arrhythmia recurrence (odds ratio 24,1; 95% confidence interval 2,2–261,2).

Conclusion. Treatment of OSA with CPAP therapy improves the effectiveness of catheter ablation in paroxysmal AF during a 12-month follow-up.

Key words: atrial fibrillation, obstructive sleep apnea, catheter ablation, CPAP therapy.

Relationships and Activities: not.

Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Arutyunyan G. G.* ORCID: 0000-0002-3442-3613, Topchyan A. G. ORCID: 0000-0001-7605-6316, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: doctorhray@mail.ru

Тел.: +7 (977) 808-00-09

[Давтян К. В. — д.м.н., руководитель отдела нарушений ритма сердца и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Арутюнян Г. Г.* — аспирант отдела, ORCID: 0000-0002-3442-3613, Топчян А. Г. — м.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-7605-6316, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

*Corresponding author:
doctorhrayr@mail.ru

Received: 06/12-2019
Revision Received: 21/01-2020
Accepted: 28/01-2020

For citation: Davtyan K. V., Arutyunyan G. G., Topchyan A. G., Drapkina O. M. The effectiveness of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea with/without use of continuous positive airway pressure: results of a 12-month follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2427. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2427

ААП — антиаритмические препараты, ААТ — антиаритмическая терапия, ГБ — гипертоническая болезнь, ДИ — доверительный интервал, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, КБА — криобаллонная абляция, ЛВ — легочная вена, ЛП — левое предсердие, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОШ — отношение шансов, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, β -АБ — β -адреноблокаторы, СИПАП-терапия — русскоязычный аналог/производное от CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), метод создания постоянного положительного давления в путях дыхания для лечения апноэ сна, EHRA — European heart rhythm association.

Введение

Радиочастотная и криобаллонная абляция мышечных муфт легочных вен (ЛВ) в настоящий момент являются стандартами катетерного лечения фибрилляции предсердий (ФП) согласно консенсусным документам [1]. Эффективность катетерной процедуры в значительной мере зависит от своевременной диагностики и коррекции сопутствующих заболеваний и факторов риска: контроль артериального давления, нормализация веса, контроль функции щитовидной железы, поддержание нормогликемии, коррекция обструктивных нарушений дыхания во сне. Обструктивное апноэ сна (ОАС) — это заболевание, характеризующееся эпизодической частичной или полной окклюзией верхних дыхательных путей во сне, приводящей к возникновению храпа, гипоксемии, активации коры головного мозга и избыточной дневной сонливости [2]. Точная распространенность ОАС до сих пор неизвестна, однако есть данные о том, что регистрируемая при сомнографии частота ОАС (диагностический критерий — индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) >5) значительно превосходит количество клинически диагностированных случаев [3].

По результатам метаанализа, включающего 5 доступных исследований по изучению эффективности катетерной абляции ФП у пациентов с сопутствующим корригированным/некорригированным ОАС, у больных без ОАС частота рецидива ФП была сопоставима с корригированным ОАС — 31% vs 25% ($p=0,59$) [4]. Однако ретроспективный наблюдательный характер исследований, включенных в мета-анализ, отсутствие стандартизованного подхода к диагностике и классификации ОАС, являются значительными ограничениями этих работ. Еще одним условным ограничением можно считать включение в исследование пациентов с пароксизмальной/непароксизмальной формой ФП. Сложное взаимодействие запускающих и поддерживающих механизмов аритмии, характерной для непароксизмальной формы ФП, могло бы исказить значимость ОАС в качестве предиктора рецидива ФП. Целью настоящего исследования было оценить клиническую эффективность катетерного лечения ФП у пациентов с пароксизмальной ФП и ОАС тяжелой и средней степени с проведением и без

проведения СИПАП-терапии (русскоязычный аналог/производное от CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), метод создания постоянного положительного давления в путях дыхания для лечения апноэ сна); с ее помощью проводят коррекцию обструктивных нарушений дыхания во сне с применением устройства для обеспечения положительного давления в верхних дыхательных путях (длительность применения ≥ 4 ч в течение ночи).

Материал и методы

Исследование проспективное, рандомизированное, интервенционное, проводилось в ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России в период с 10.2016г по 02.2019г. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом центра. В исследование были включены 60 пациентов с резистентной к антиаритмической терапии (ААТ) симптомной пароксизмальной формой ФП и ОАС средней/тяжелой степени, которым выполнялась процедура катетерной изоляции устьев ЛВ методом криобаллонной абляции ($n=55$) или радиочастотной абляции ($n=5$). Наличие и степень тяжести ОАС диагностировали по результатам кардиореспираторного мониторингирования с применением портативного прибора кардиореспираторного мониторингирования (Astrocard, Медитек, Россия) согласно рекомендациям по диагностике ОАС Американской Академии Медицины Сна [5] surgeons, and dentists who care for patients with OSA by providing a comprehensive strategy for the evaluation, management and long-term care of adult patients with OSA. METHODS The Adult OSA Task Force of the American Academy of Sleep Medicine (AASM: при значениях ИАГ = 16–30 диагностировалось ОАС средней степени тяжести, при ИАГ >30 — ОАС тяжелой степени).

С помощью компьютерной программы пациенты были рандомизированы в 2 группы в соотношении 2:1 (СИПАП-группа — 40 пациентов, получающие СИПАП-терапию; группа контроля — 20 пациентов). Срок наблюдения составил 12 мес. с контрольными визитами через 3, 6 и 12 мес. Во время каждого визита проводили детальный опрос пациента, физикальный осмотр, выполняли электрокардиографию (ЭКГ) покоя, 48-часовое ЭКГ мониторирование по Холтеру, трансторакальную эхокардиографию, у больных СИПАП-группы — оценивали эффективность ночной вентиляции (ИАГ). СИПАП-терапию проводили с использованием аппарата фирмы ResMed Autoset S9 (Австралия). В качестве эффективности терапии было установлено достижение полной ремиссии ОАС (остаточный ИАГ <5 эп./ч) или уменьшение количества эпизодов апноэ на $\geq 50\%$ от исходного значения.

Для оценки клинической эффективности катетерной абляции применяли результаты ЭКГ покоя, ЭКГ мониторингирования по Холтеру, учитывали жалобы пациентов на возврат аритмии.

В ходе наблюдения 7 пациентов из СИПАП-группы отказались от дальнейшего участия в связи с отсутствием приверженности к СИПАП-терапии, и были исключены из исследования.

Статистический анализ. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	СИПАП-группа	Группа контроля	p
Пол, муж/жен, n	21/19	12/8	0,58
Возраст, лет, Ме, ИКР	61 (54,5–64,5)	60,5 (54–67)	0,84
ИМТ, Ме, ИКР (кг/м ²)	30,2 (28,0–34,3)	30,3 (26,4–33,7)	0,42
Длительность анамнеза аритмии, мес., Ме, ИКР	48 (27–72)	27(15–78)	0,17
Степень тяжести ОАС (%)			
• Средняя степень	57,5	60	0,85
• Тяжелая степень	42,5	40	
Сопутствующие заболевания (%)			
• ГБ	82,5	65	0,13
• Ожирение	54	55	0,75
• ИБС	7,5	0	0,21
• СД 2 типа	5	15	0,32
EHRA score (%)			0,009
• EHRA 2	72,5	100	
• EHRA 3	27,5	0	
Линейный размер ЛП, (мм), Ме, ИКР	42 (40–44)	40,5 (40–42)	0,53
ФВЛЖ (%), Ме (ИКР)	61 (60–62)	61,5 (60,5–63)	0,24

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, Ме — медиана, ИКР — интерквартильный размах, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Stata, версия 15 для Windows (StatSoft Inc., США). Для количественных переменных проводили анализ соответствия распределения нормальному по критерию Шапиро-Уилка. Количественные переменные описывали следующими параметрами: числом пациентов, средним арифметическим значением, стандартным отклонением от среднего арифметического значения, 25-ым и 75-ым процентилими, медианой. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). При сравнении качественных показателей использовали методы статистического анализа χ^2 -критерий Пирсона, парный и непарный t-критерии Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непарметрические тесты: U-тест по методу Манна-Уитни, критерий Вилкоксона. Эффективность анализировали с применением метода Каплана-Мейера. Для сравнения кривых использовали Лог-ранг тест.

Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости двухстороннего $p < 0,05$.

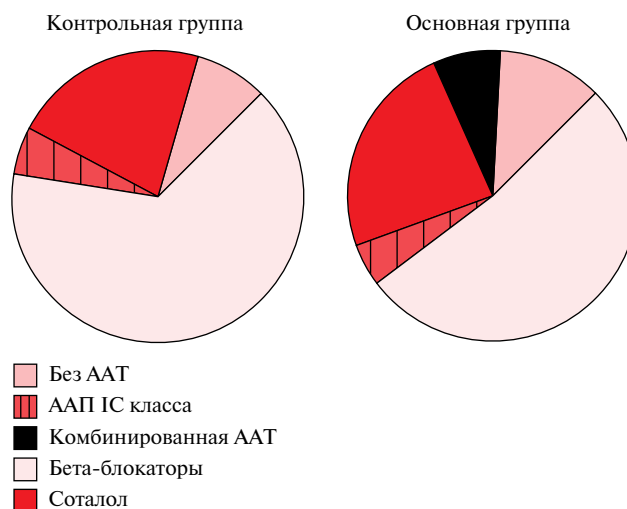


Рис. 1 Распределение ААТ в начале исследования.

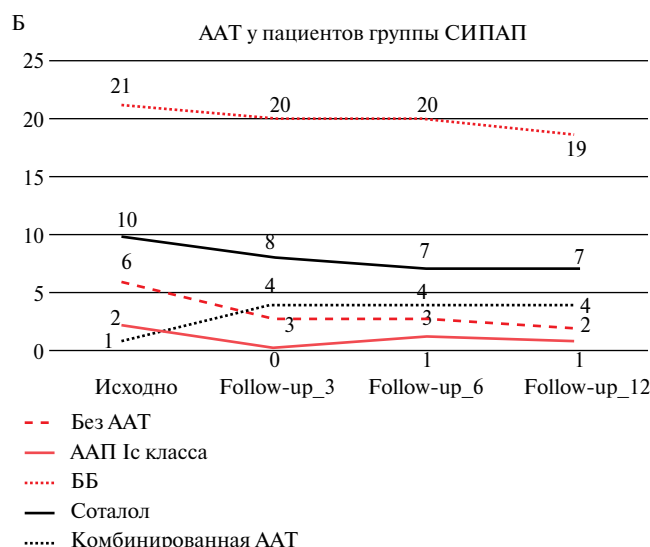
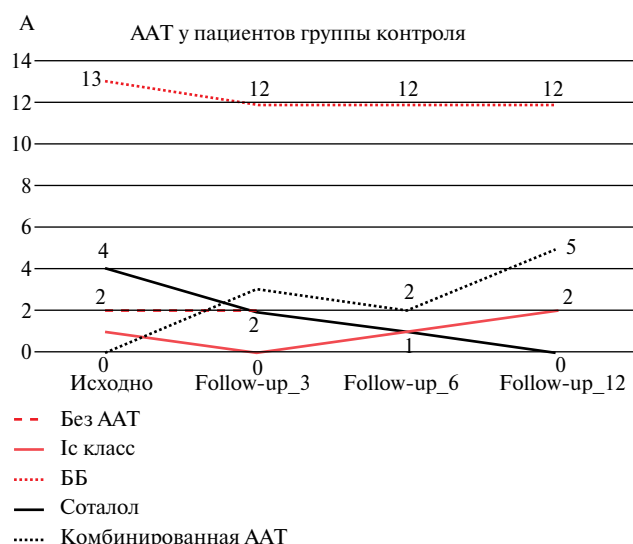


Рис. 2 Динамика назначения различных классов ААП: А) в группе контроля, Б) в СИПАП-группе. Представлено число больных, принимающих соответствующий ААП.

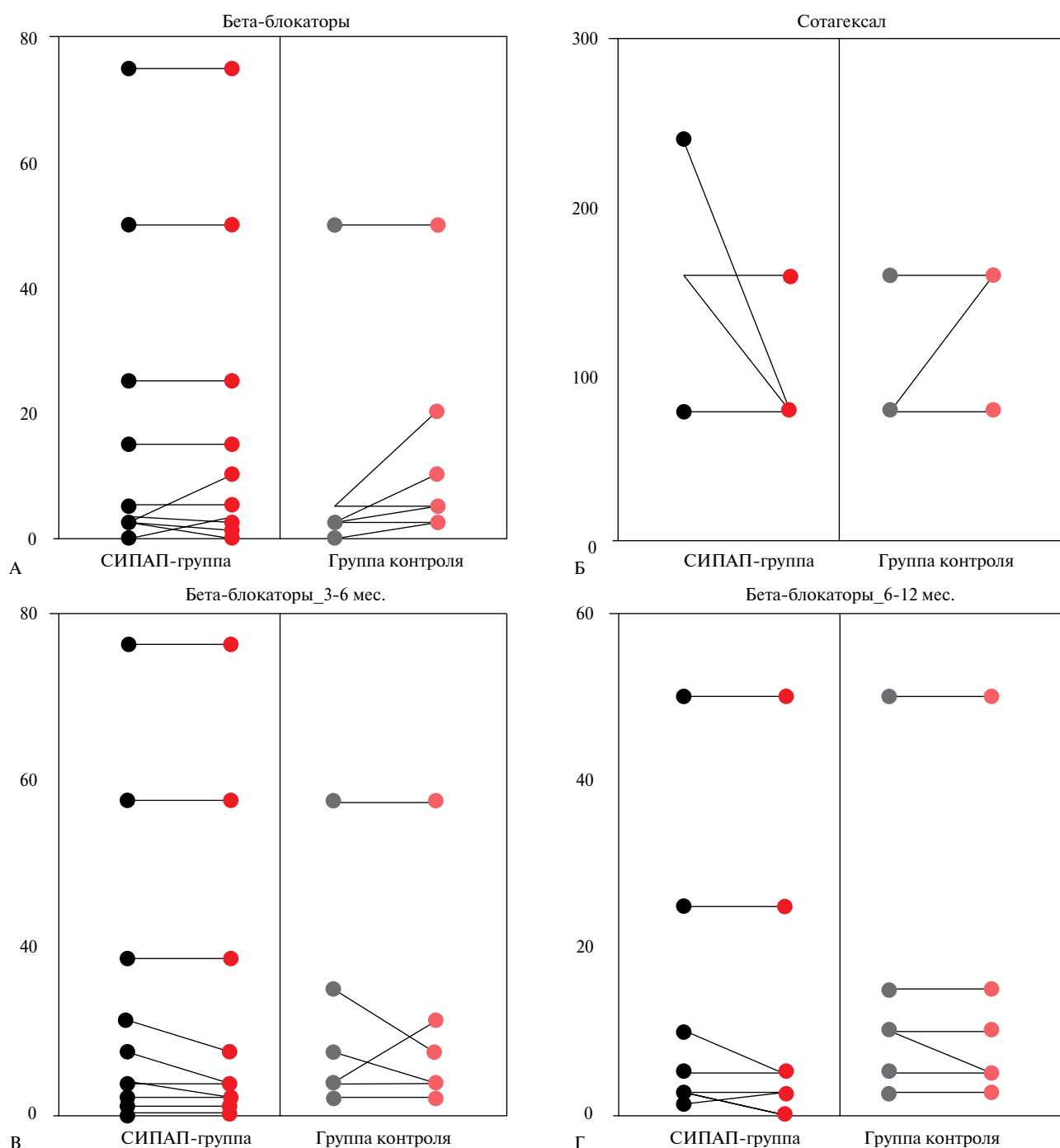


Рис. 3 Коррекция доз применяемых ААП во время плановых визитов через 3, 6 и 12 мес. Представлены данные для β -АБ (бисопролол, небиволол, метопролола сукцинат) (А, В, Г) и соталола (Б). Синим цветом обозначены точки, соответствующие исходной дозе ААП (мг), красным цветом — скорректированной дозе в ходе визита.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов. Сравнительный анализ основных показателей больных представлен в таблице 1. Средний возраст пациентов составил $59,4 \pm 8,3$ лет, 33 были мужчины. Медиана возраста больных СИПАП-группы составила 61 год, группы контроля — 60,5 лет ($p=0,84$). 52,5% больных СИПАП-группы и 60% группы контроля были мужчины ($p=0,582$).

Из сопутствующих патологий в обеих группах встречались гипертоническая болезнь (ГБ) — 82,5% vs 65% ($p=0,13$), ожирение I и II степени — 54% vs 55% ($p=0,75$), сахарный диабет — 5% vs 15% ($p=0,32$). ИБС страдали 7,5% больных ($n=3$) СИПАП-группы. Единственный показатель, по которому группы достоверно различались, была симптомность ФП: 27,5% пациентов СИПАП-группы имели III класс EHRA (European heart rhythm association) симптом-

ности аритмии, все пациенты в группе контроля имели только II класс ($p=0,009$). Медиана длительности анамнеза аритмии у больных СИПАП-группы составила 48 мес., в контрольной группе — 27 мес.

По основным показателям группы были сопоставимы.

Характеристика проводимой ААТ. В начале исследования с учетом β -адреноблокаторов (β -АБ) антиаритмические препараты (ААП) принимали 85% пациентов СИПАП-группы и 90% пациентов группы контроля ($p=0,704$). Статистически достоверной разницы приема ААП как с учетом β -АБ, так и без них между группами не было. В СИПАП-группе 52,5% пациентов получали β -АБ, 5% — препараты IC класса, 25% — соталол, 2,5% — комбинированную терапию. В группе контроля доля пациентов, принимавших β -АБ, составила 65%, препараты IC класса — 5%, соталол — 20% (рисунок 1).

Бисопролол оказался наиболее часто применяемым препаратом в обеих группах (55% в СИПАП-группе и 42,5% в группе контроля). Из других β -АБ применялись также метопролола сукцинат (3 пациента СИПАП-группы и 1 пациент группы контроля) и небиволол по 1 пациенту из каждой группы. 1 пациент из СИПАП-группы принимал комбинированную ААТ бисопрололом и аллапинином.

На рисунке 2 представлен динамический мониторинг применения различных классов ААП в ходе исследования. В отношении паттерна назначенной ААТ в ходе исследования в группах наблюдалась аналогичная тенденция: стабильное число пациентов, получающих условную ААТ β -АБ, сокращение доли пациентов без ААТ и увеличение числа больных с комбинированной ААТ за счет добавления второго ААП (аллапинин).

Динамический мониторинг дозировок, применяемых ААП выявил наиболее значительные изменения в группах в отношении проводимой ААТ (рисунок 3). Большинство пациентов СИПАП-группы не нуждались в увеличении суточных доз ААП, более того у ряда пациентов дозы ААП были снижены. В группе контроля при визите через 3 мес. 6 пациентам из 13, принимающих β -АБ (46,1%) и 1 пациенту, принимающему соталол, потребовалось увеличение суточной дозы препаратов. При дальнейшем наблюдении изменения дозировок препаратов в группе контроля не было (рисунок 3).

Клиническая эффективность катетерного лечения ФП. Эффективность процедуры катетерной изоляции мышечных муфт ЛВ была оценена без учета трехмесячного “слепого” периода. За время дальнейшего наблюдения приступы ФП рецидивировали у 6 пациентов из СИПАП-группы и у 10 пациентов из группы контроля. 2 пациентам из группы контроля в связи с рецидивом симптомных, резистентных к ААТ пароксизмов ФП была проведена повторная процедура катетерной абляции ФП через

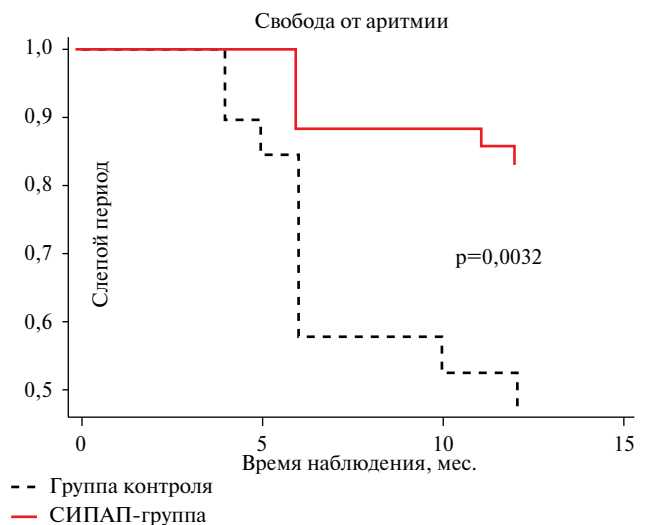


Рис. 4 Частота свободы от аритмии у пациентов СИПАП-группы и группы контроля.

Таблица 2

Однофакторный и многофакторный анализ клинико-демографических параметров пациентов

Показатель	ОШ	5-95% ДИ
Однофакторный анализ		
Проводимая СИПАП-терапия	0,24	0,07-0,75
Пол	2,5	0,83-7,51
Возраст	1,01	0,95-1,08
Вес	0,98	0,94-1,01
ГБ	9,15	1,10-75,98
Размер ЛП	1,05	0,90-1,21
Длительность ФП, мес.	0,99	0,98-1,01
Многофакторный анализ		
Возраст	0,99	0,91-1,09
Проводимая СИПАП-терапия	0,10	0,02-0,46
ГБ	24,08	2,21-261,24

7 и 11 мес., соответственно. Частота свободы от аритмии у пациентов, получающих СИПАП-терапию, составила 82,9%, и была достоверно выше при сравнении с группой контроля: 47,5% — 82,9% vs 47,5%) ($p=0,003$) (рисунок 4).

Предикторы возврата аритмии. По результатам многофакторного анализа с включением таких переменных, как пол, возраст, вес, сопутствующая ГБ, проводимая СИПАП-терапия, длительность анамнеза ФП, достоверными предикторами возврата аритмии у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших катетерную абляцию ЛВ, и сопутствующей ОАС, являлись наличие ГБ и некорригированное ОАС (таблица 2).

Своевременная коррекция obstructивных нарушений дыхания во сне с помощью СИПАП-аппарата до 46% может снизить вероятность возврата приступов аритмии после катетерного лечения: отношение шансов (ОШ) 0,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,02-0,46.

Обсуждение

В представленном исследовании наблюдалось достоверное уменьшение частоты рецидивов ФП у пациентов с сопутствующей ОАС средней/тяжелой степени, получающих СИПАП-терапию после катетерной изоляции устьев ЛВ, что хорошо коррелирует с данными литературы. В исследовании [6] свобода от аритмии у пациентов, получающих СИПАП-терапию, составила 71,9% и была достоверно больше при сравнении с группой без коррекции обструктивных дыхательных нарушений во сне — 71,9% vs 36,7% ($p=0,01$), и сопоставима с эффективностью в группе пациентов без ОАС — 71,9% vs 66,7% ($p=0,94$), что указывает на высокую эффективность СИПАП-терапии для устранения неблагоприятного воздействия ОАС на организм. Однако в этом исследовании полисомнография была выполнена не всем пациентам. С этой точки зрения более убедительными представляются результаты исследования [7] с проведением полисомнографии всем включенным пациентам, в котором частота рецидива ФП в группе скорректированного и некорректированного ОАС составила 30% и 53%, соответственно ($p<0,01$). Однако, несмотря на хорошо запланированное и выполненное исследование, отсутствие рандомизации пациентов в этом исследовании в определенной степени ограничивает его значимость. Персистирующая форма ФП, сопутствующая ГБ, переднезадний размер левого предсердия (ЛП) [6], наличие ОАС [6, 7], объем ЛП, применение СИПАП-терапии [7] являлись независимыми предикторами возврата аритмии. В данном исследовании значимыми предикторами возврата аритмии оказались только сопутствующая ГБ — ОШ 24,1; 95% ДИ 2,2-216,2, и применение СИПАП-терапии — ОШ 0,1; 95% ДИ 0,02-0,46. Отсутствие взаимосвязи с другими традиционными параметрами, такими, как индекс массы тела, показатели ЛП и т.д., вероятно, связано с проведением рандомизации и включением в исследование

только больных с пароксизмальной формой ФП без выраженного ремоделирования предсердий.

Данные о проводимой ААТ у пациентов с ФП и сопутствующей ОАС в доступных публикациях чаще всего ограничиваются лишь упоминанием количества принимаемых ААП до проведения аблации и спорадическими назначениями ААТ в послеоперационном периоде у пациентов с рецидивами аритмий без детализации назначенных препаратов [7,8]. Терапия β -АБ является условно антиаритмической, что также затрудняет сопоставление результатов разных исследований. При анализе доступной медицинской литературы не было найдено публикаций по изучению динамики употребления ААП после катетерной аблации в группах больных с ФП и ОАС на фоне и без СИПАП-терапии. Необходимость увеличения доз β -АБ в раннем периоде отмечалась у пациентов обеих групп. Подобные изменения часто встречаются у пациентов с ФП, которым выполнялась катетерная аблация, и связано это, вероятно, с включением в зону изоляции ганглионарных сплетений. При дальнейшем наблюдении количество пациентов без ААТ уменьшалось, а доля пациентов с комбинированной ААТ увеличивалась.

Ограничения исследования. Это одноцентровое исследование с маленьким объемом выборки, ограниченным сроком наблюдения и включением пациентов только с пароксизмальной формой ФП.

Заключение

Проводимая СИПАП-терапия у пациентов с ОАС средней/тяжелой степени и симптомной ФП повышает клиническую эффективность катетерного лечения ФП и может применяться в рутинной клинической практике для улучшения результатов катетерной аблации устьев ЛВ.

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

Литература/References

1. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017; 14(10):e275-e444. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
2. Thorpy MJ. Classification of Sleep Disorders. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):687-701. doi:10.1007/s13311-012-0145-6.
3. Sawatari H, Chishaki A, Ando S. The Epidemiology of Sleep Disordered Breathing and Hypertension in Various Populations. *Curr Hypertens Rev*. 2016;12(1):12-7. doi:10.2174/1573402112666160114093307.
4. Li L, Wang ZW, Li J, et al. 2014 Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014;16(9):1309-14. doi:10.1093/europace/euu066.
5. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. 2009 Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.
6. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. 2013 Treatment of Obstructive Sleep Apnea Reduces the Risk of Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(4):300-5. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.052.
7. Naruse Y, Tada H, Satoh M, et al. 2013 Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: Clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013;10(3):331-7. doi:10.1016/j.hrthm.2012.11.015.
8. Mantiello M, Nadal M, Tamborero D, et al. 2010 Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace*. 2010; 12(8):1084-9. doi:10.1093/europace/euq128.

Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения

Шальнова С. А.¹, Максимов С. А.¹, Баланова Ю. А.¹, Евстифеева С. Е.¹, Имаева А. Э.¹, Капустина А. В.¹, Карамнова Н. С.¹, Муромцева Г. А.¹, Викторова И. А.², Прищепа Н. Н.³, Редько А. Н.⁴, Якушин С. С.⁵, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО “Омский государственный медицинский университет”

Минздрава России. Омск; ³Центр медицинской профилактики Республики Карелия. Петрозаводск;

⁴ФГБОУ ВО “Кубанский государственный медицинский университет” Минздрава России. Краснодар;

⁵ФГБОУ ВО “Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова”

Минздрава России. Рязань, Россия

Цель. Оценить зависимость приверженности населения к здоровому образу жизни (ЗОЖ) от социально-демографических характеристик с последующим сравнительным анализом приверженности по данным ЭССЕ-РФ-1 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) и ЭССЕ-РФ-2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование).

Материал и методы. Работа выполнена в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2 в 4 регионах России (n=5897). В качестве компонентов ЗОЖ рассматривали отсутствие курения, достаточное потребление овощей и фруктов, потребление соли, достаточную физическую активность, невысокий уровень потребления алкоголя. По совокупности компонентов выделяли “высокую”, “удовлетворительную” и “низкую” приверженность к ЗОЖ. Из социально-демографических характеристик рассматривали пол, возраст, регион проведения исследования, место проживания (город/село), семейное положение, уровень образования, доход. С целью сравнительного анализа с результатами других исследований проводили стандартизацию исходных частот категорий приверженности к ЗОЖ по Европейскому возрастному стандарту 1976г.

Результаты. Исходные показатели приверженности к ЗОЖ составили: высокая приверженность — 21,9%, удовлетворительная — 34,5%, низкая — 43,6%. Распространенность компонентов низкой приверженности в порядке убывания: избыточное потребление соли (50,5%), недостаточное потребление овощей и фруктов (37,5%), курение (22,7%), недостаточная физическая активность (19,6%), чрезмерное употребление алкоголя (4,9%). Высокая приверженность к ЗОЖ ассоциируется с женским полом, более старшим возрастом, проживанием в городе, высоким образовательным статусом, отсутствием семьи. Кроме того, выявлены эффекты сочетанного влияния социально-демографических характеристик на приверженность к ЗОЖ, в частности, высокий образовательный статус в зависимости от других характеристик (пол, возраст, проживание в городе/селе) ведет себя и как протективный, и как негативный фактор. Сравнительный анализ данных ЭССЕ-РФ-1 и ЭССЕ-РФ-2 показал

существенные различия в распространенности приверженности к ЗОЖ, что может являться следствием как методических особенностей двух исследований, так и истинным изменением приверженности к ЗОЖ в российской популяции за изучаемый временной период.

Заключение. Высокая приверженность к ЗОЖ выявляется лишь у каждого пятого из взрослого населения обследованных регионов. Низкий уровень приверженности ассоциируется с рядом социально-демографических характеристик населения и определяется преимущественно высокой частотой “нездорового” питания среди населения и, в меньшей мере, распространенностью недостаточной физической активности и курения.

Ключевые слова: здоровый образ жизни, приверженность, вредные привычки, социальные характеристики, российская популяция.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы благодарят участников исследования: Алексеенко С. Н., Губарев С. В. (Краснодар); Ливзан М. А., Гришечкина И. А., Рожкова М. Ю. (Омск); Везикова Н. Н., Скопец И. С. (Карелия); Филиппов Е. В., Добрынина Н. В., Никулина Н. Н., Перверзева К. Г., Мосейчук К. А. (Рязань). Без их энтузиазма и настойчивости было бы невозможно получить результаты.

Поступила 21/01-2020

Рецензия получена 30/01-2020

Принята к публикации 13/03-2020



Для цитирования: Шальнова С. А., Максимов С. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Карамнова Н. С., Муромцева Г. А., Викторова И. А., Прищепа Н. Н., Редько А. Н., Якушин С. С., Драпкина О. М. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2452. doi:10.15829/1728-8800-2020-2452

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: m1979sa@yandex.ru

Тел.: +7 (985) 333-02-61

[Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Максимов С. А.* — д.м.н., доцент, в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Евстифеева С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Имаева А. Э. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Капустина А. В. — с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Карамнова Н. С. — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Викторова И. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-8728-2722, Прищепа Н. Н. — зав. Центром, ORCID: 0000-0001-8066-228X, Редько А. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, ORCID: 0000-0002-3454-1599, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-7202-742X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Adherence to a healthy lifestyle of the Russian population depending on the socio-demographics

Shalnova S. A.¹, Maksimov S. A.¹, Balanova Yu. A.¹, Evstifeeva S. E.¹, Imaeva A. E.¹, Kapustina A. V.¹, Karamnova N. S.¹, Muromtseva G. A.¹, Viktorova I. A.², Prishchepa N. N.³, Redko A. N.⁴, Yakushin S. S.⁵, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Omsk State Medical University. Omsk; ³Republican Center of Medical Preventive Maintenance. Petrozavodsk; ⁴Kuban State Medical University. Krasnodar; ⁵I.P. Pavlov Ryazan State Medical University. Ryazan, Russia

Aim. To assess the relationship of the population's adherence to a healthy lifestyle (HLS) with socio-demographics and to carry out a comparative analysis of adherence according to ESSE-RF-1 and ESSE-RF-2 studies.

Material and methods. This study was conducted as part of a multi-center epidemiological study ESSE-RF-2 in 4 regions of Russia (n=5897). The following components of HLS were considered: non-smoking, adequate consumption of fruits and vegetables, salt intake, regular physical activity, and low alcohol consumption. According to the combination of components, "high", "adequate" and "low" adherence to HLS were distinguished. The socio-demographics included gender, age, region, residence (urban/rural), marital status, educational status, income. To compare the results with other studies, the data obtained were standardized according to the 1976 European Standard Population age structure.

Results. Initial data on adherence to healthy lifestyle were as follows: high adherence — 21,9%, adequate — 34,5%, low — 43,6%. We observed the following prevalence of low adherence components: excessive salt intake (50,5%), insufficient consumption of fruits and vegetables (37,5%), smoking (22,7%), low physical activity (19,6%), excessive alcohol consumption (4,9%). High adherence to HLS was associated with female gender, older age, urban residence, high educational status, absence of family. In addition, the combined effects of socio-demographics on adherence to HLS were revealed. In particular, we analyzed the effect of high educational status with other characteristics (gender, age, residence), which acted both as a protective and negative factor. A comparative analysis of ESSE-RF-1 and ESSE-RF-2 data showed significant differences in the prevalence of adherence to HLS, which may be due to both methodological differences of studies and a true change in adherence to HLS.

Conclusion. High adherence to HLS is detected only in every fifth adult of the studied regions. Low adherence to HLS is associated with a number of socio-demographic characteristics of the population and is specified mainly by the high prevalence of unhealthy diet and, to a lesser extent, low physical activity and smoking.

Key words: healthy lifestyle, adherence, bad health habits, social characteristics, Russian population.

Relationships and Activities: not.

Acknowledgements. The authors are grateful to the study participants: Alekseenko S. N., Gubarev S. V. (Krasnodar); Livzan M. A., Grishchikina I. A., Rozhkova M. Yu. (Omsk); Vezikova N. N., Skopets I. S. (Karelia); Filippov E. V., Dobrynina N. V., Nikulina N. N., Pereverzeva K. G., Moseychuk K. A. (Ryazan).

Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Maksimov S. A. * ORCID: 0000-0003-0545-2586, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Viktorova I. A. ORCID: 0000-0001-8728-2722, Prishchepa N. N. ORCID: 0000-0001-8066-228X, Redko A. N. ORCID: 0000-0002-3454-1599, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0001-7202-742X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
m1979sa@yandex.ru

Received: 21/01-2020

Revision Received: 30/01-2020

Accepted: 13/03-2020

For citation: Shalnova S. A., Maksimov S. A., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Karamnova N. S., Muromtseva G. A., Viktorova I. A., Prishchepa N. N., Redko A. N., Yakushin S. S., Drapkina O. M. Adherence to a healthy lifestyle of the Russian population depending on the socio-demographics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2452. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2452

ЗОЖ — здоровый образ жизни, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭССЕ-РФ-1 — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, ЭССЕ-РФ-2 — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование.

Введение

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) вносят основной вклад в смертность населения как в России, так и за рубежом, что определяет повышенный интерес к вопросам их профилактики. Зависимость развития, прогрессирования и исходов ХНИЗ от поведенческих факторов риска (ФР), зачастую предотвратимых, дает возможность разработки и внедрения эффективных популяционных профилактических мер. В число таких поведенческих ФР, с высокой степенью доказательности их влияния на развитие и исходы ХНИЗ, входят вред-

ные привычки (курение, злоупотребление алкоголем), недостаточная физическая активность, нерациональное питание. Данные литературы свидетельствуют о том, что помимо самостоятельного влияния указанных ФР наблюдается потенцирующий негативный эффект, проявляющийся увеличением вероятности развития ХНИЗ и неблагоприятного исхода при различных комбинациях поведенческих ФР. При этом отсутствие поведенческих ФР характеризует степень приверженности к здоровому образу жизни населения (ЗОЖ). Loef M. и Walach H. (2012) в метаанализе на основании 21-го проспек-

тивного исследования, включавших оценку совокупного воздействия, по крайней мере, трех из пяти факторов образа жизни (физическая активность, курение, алкоголь, питание, ожирение), продемонстрировали, что приверженность к ЗОЖ ассоциируется с более низким риском общей смертности [1]. Относительные риски уменьшались пропорционально увеличению количества факторов ЗОЖ, а сочетание четырех из пяти факторов ЗОЖ ассоциировалось с уменьшением риска смертности от всех причин на 66%. Другие исследования свидетельствуют о том, что высокая приверженность к ЗОЖ сопровождается снижением вероятности инфаркта миокарда и инсульта [2, 3], некоторых факторов сердечно-сосудистого риска [4], сахарного диабета [5].

Оценки поведенческих факторов риска в качестве интегрального показателя ЗОЖ в российских условиях не проводилось, за исключением исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), выполненного в 2012–2014 гг. в 13 регионах России [6]. Это эпидемиологическое исследование, одно из самых масштабных в России за последнее время, на основании анализа комбинации поведенческих ФР ХНИЗ (курение, злоупотребление алкоголем, недостаточная физическая активность, недостаточное потребление фруктов и овощей, избыточное потребление соли) продемонстрировало распространенность ЗОЖ в российской популяции, и выявило ассоциации приверженности к ЗОЖ со смертностью. В 2017 г. исследование ЭССЕ-РФ продолжено еще в 4-х регионах Российской Федерации с применением оптимизированных методических подходов оценки поведенческих ФР ХНИЗ. В связи с этим вызывает интерес сравнительный анализ приверженности к ЗОЖ в российской популяции двух этапов исследования ЭССЕ-РФ, а также зависимости приверженности населения к ЗОЖ от социально-демографических характеристик, что явилось целью исследования.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование). Формирование выборки и набор данных проведен в 2017 г. в 4-х регионах Российской Федерации: республика Карелия, Краснодарский край, Омская и Рязанская области. Протокол исследования представлен ранее [7]. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Всего обследовано 6732 чел. в возрасте 25–64 лет. По индикаторам ЗОЖ пропущены данные у 835

(12,4%) человек, после их удаления объем конечной выборки составил 5897 человек.

Для оценки приверженности к ЗОЖ использовали индекс приверженности, предложенный ранее [6] на основе рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Европейского общества по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения. Этот индекс является условной характеристикой ЗОЖ, и включает следующие компоненты:

- отсутствие курения;
- потребление овощей и фруктов ежедневно ≥ 400 г;
- нормальное (≤ 5 г/сут.) потребление соли;
- достаточная физическая активность (≥ 150 мин умеренной или 75 мин интенсивной физической нагрузки в нед.);
- употребление алкоголя ≤ 168 г чистого этанола в нед. для мужчин и ≤ 84 г для женщин.

Выделяли и анализировали три категории приверженности к ЗОЖ: высокая — наличие всех компонентов ЗОЖ; удовлетворительная — обязательное отсутствие курения, при этом может отсутствовать любой другой компонент ЗОЖ; низкая — наличие курения, либо отсутствие ≥ 2 других компонентов ЗОЖ. Определение всех компонентов ЗОЖ проводили по данным интервьюирования участников исследования.

Отсутствие курения регистрировали при неупотреблении табачных изделий в течение как минимум последнего года.

Количество потребления овощей и фруктов определяли по частоте и объемам потребления этих продуктов, а также овощей в составе сложных блюд.

Нормальное потребление соли определяли по частоте и объемам потребления продуктов с высоким содержанием соли: мясоколбасные изделия (сардельки, колбасы, сосиски, карбонаты, балык, шейка и др.), соленья и маринованные продукты (квашеная капуста, оливки, огурцы, помидоры и др.), чипсы и сухарики. Кроме того, учитывали наличие/отсутствие у респондента привычки досаливать приготовленную пищу.

Уровень физической активности оценивали по анкете GPAQ [8] с расчетом метаболических единиц. Уровень физической активности расценивали как достаточный при ≥ 600 метаболических единиц в нед., что соответствует рекомендуемому ВОЗ.

Потребление алкоголя оценивали по частоте и объему употребляемых алкогольных напитков с пересчетом на чистый этанол в граммах по ранее апробированной методике [9]. Отсутствием пагубного потребления алкоголя считали его потребление < 168 г чистого этанола в нед. для мужчин и 84 г для женщин.

Из социально-демографических характеристик рассматривали пол, возраст, регион проведения исследования, место проживания (город/село), семейное положение, уровень образования, доход. Уровень образования оценивали по категориям — “высшее” и “не высшее”, семейное положение по категориям — “есть семья” и “нет семьи”. Уровень достатка оценивали косвенно по трем вопросам, характеризующим долю дохода, тратящуюся на питание, мнение респондентов о финансовых возможностях семьи и об обеспеченности по сравнению с другими семьями. В каждом вопросе было 5 вариантов ответа, которые ранжированы в баллы от 1 (наиболее “бедный” ответ) до 5 (наиболее “богатый” ответ). По сумме баллов

Таблица 1

Приверженность к ЗОЖ в зависимости от социально-демографических характеристик

Характеристики		Приверженность			p-уровень
		Низкая	Удовлетворительная	Высокая	
Все		43,6 (2573)	34,5 (2037)	21,9 (1287)	—
Регион	Карелия	44,3 (619)	32,2 (450)	23,5 (328)	<0,00001
	Омск	49,9 (730)	33,6 (491)	16,5 (242)	
	Рязань	45,4 (591)	37,9 (494)	16,7 (218)	
	Краснодар	36,5 (633)	34,7 (602)	28,8 (499)	
Проживание	Город	41,8 (1847)	34,8 (1535)	23,4 (1033)	<0,00001
	Село	49,0 (726)	33,9 (502)	17,1 (254)	
Пол	Женщины	35,6 (1156)	38,4 (1248)	26,0 (842)	<0,00001
	Мужчины	53,4 (1417)	29,8 (789)	16,8 (445)	
Возраст	25-34 лет	47,8 (723)	30,9 (468)	21,3 (322)	<0,00001
	35-44 лет	45,7 (659)	34,7 (500)	19,6 (283)	
	45-54 лет	45,1 (666)	34,9 (515)	20,0 (296)	
	55-64 лет	35,8 (525)	37,8 (554)	26,4 (386)	
Семья	Нет	42,0 (845)	34,3 (692)	23,7 (478)	0,033
	Есть	44,5 (1717)	34,6 (1338)	20,9 (807)	
Образование	Не высшее	49,3 (1539)	32,5 (1014)	18,2 (568)	<0,00001
	Высшее	37,3 (1032)	36,8 (1019)	25,9 (717)	
Доход	Низкий	48,4 (353)	32,7 (239)	18,9 (138)	0,0019
	Средний	43,7 (1774)	34,9 (1420)	21,4 (869)	
	Высокий	40,3 (441)	34,3 (376)	25,4 (278)	

рассчитывали терцили, в соответствии со значениями которых респондентов группировали на 3 категории: “Низкий доход” — от 3 до 7,2 баллов, “Средний доход” — от 8 до 10,3 баллов, “Высокий доход” — от 11 до 15 баллов.

Для оценки различий исходных качественных показателей (частот) применяли Хи-квадрат Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принимали 0,05. Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе Statistica 6.1. С целью сравнительного анализа с результатами других исследований проведена стандартизация исходных частот категорий приверженности к ЗОЖ в целом по выборке, а также отдельно для женщин и мужчин по Европейскому возрастному стандарту 1976г.

Результаты

Исходные показатели приверженности к ЗОЖ в целом по выборке составили: высокая приверженность — 21,9%, удовлетворительная — 34,5%, низкая — 43,6% (таблица 1). Наиболее высокая распространенность компонентов низкой приверженности, связанных с питанием, оказалась следующей: избыточное потребление соли отмечается у 50,5% выборки, недостаточное потребление овощей и фруктов — у 37,5% (таблица 2). Далее, в порядке убывания следуют курение (22,7%) и недостаточная физическая активность (19,6%), распространенность чрезмерного употребления алкоголя оказалась самой низкой (4,9%).

Среди женщин, по сравнению с мужчинами, статистически значимо выше доля лиц с высокой

(соответственно, 26,0% и 16,8%) и удовлетворительной приверженностью (38,4% и 29,8%), поскольку для мужчин традиционно характерна более высокая частота недостаточного потребления овощей и фруктов, избыточного потребления соли, курения, чрезмерного потребления алкоголя, наряду с меньшей, по сравнению с женщинами, частотой недостаточной физической активности.

С возрастом отмечается увеличение частоты высокой приверженности к ЗОЖ с 19-21% среди лиц <55 лет до 26,4% в 55-64 лет. Удельный вес удовлетворительной приверженности к ЗОЖ также увеличивается с 30,9% в 25-34 лет до 35% в средних возрастных группах и до 37,8% в 55-64 лет. По компонентам приверженности необходимо отметить снижение с возрастом частоты недостаточного потребления овощей и фруктов, а также курения. Кроме того, избыточное потребление соли и чрезмерное потребление алкоголя более характерны для средних возрастных групп — 35-44 лет и 45-54 лет.

Следует отметить Краснодарский край, характеризующийся максимальной среди регионов частотой высокой приверженности (28,8%) и минимальной — низкой приверженности к ЗОЖ (36,5%). Напротив, в Омской области отмечается наиболее низкий удельный вес высокой приверженности (наряду с Рязанской областью, ~16,5%) и максимальный — низкой приверженности к ЗОЖ (49,9%). Более благоприятная ситуация в Краснодарском крае связана с пищевыми привычками: минималь-

Таблица 2

Распространенность неблагоприятных компонентов приверженности к ЗОЖ в зависимости от социально-демографических характеристик

Характеристики		Недостаток овощей и фруктов		Низкая физическая активность		Избыточное потребление соли		Курение		Чрезмерное потребление алкоголя	
		%	р-уровень	%	р-уровень	%	р-уровень	%	р-уровень	%	р-уровень
Все		37,5	—	19,6	—	50,5	—	22,7	—	4,9	—
Регион	Карелия	42,5	<0,00001	15,0	<0,00001	50,2	<0,00001	24,0	0,076	6,3	0,0071
	Омск	39,9		33,4		52,8		21,2		3,8	
	Рязань	43,4		14,0		59,2		21,5		5,3	
	Краснодар	26,2		16,1		40,3		23,9		4,4	
Проживание	Город	34,7	<0,00001	19,6	0,74	49,5	0,0088	22,6	0,81	5,2	0,11
	Село	45,8		19,3		53,2		22,9		4,2	
Пол	Женщины	33,6	<0,00001	20,6	0,018	46,5	<0,00001	13,5	<0,00001	2,7	<0,00001
	Мужчины	42,4		18,3		55,3		34,0		7,7	
Возраст	25-34 лет	43,3	<0,00001	18,0	0,050	47,7	0,024	26,8	<0,00001	4,8	<0,00001
	35-44 лет	38,6		18,6		52,1		26,1		6,3	
	45-54 лет	38,0		21,4		52,3		23,0		6,1	
	55-64 лет	30,0		20,2		49,9		17,8		2,5	
Семья	Нет	37,4	0,95	16,2	<0,00001	49,1	0,11	23,3	0,35	4,2	0,058
	Есть	37,5		21,3		51,2		22,3		5,3	
Образование	Не высшее	39,6	0,00021	19,3	0,47	54,6	<0,00001	27,5	<0,00001	5,1	0,48
	Высшее	35,1		20,0		45,7		17,1		4,7	
Доход	Низкий	43,4	0,00008	20,6	0,44	54,0	0,060	25,1	0,17	4,6	0,017
	Средний	37,4		19,7		50,2		22,3		4,5	
	Высокий	33,8		18,4		49,0		22,3		6,5	

ная частота недостаточного потребления овощей и фруктов, а также избыточного потребления соли. Омская область выделяется высокой частотой недостаточной физической активности, для Рязанской области характерно избыточное потребление соли.

Городские жители, по сравнению с сельскими, характеризуются высоким удельным весом лиц с высокой приверженностью к ЗОЖ (23,4% и 17,1%, соответственно), и низким — с низкой приверженностью (41,8% и 49,0%, соответственно). Более высокая частота низкой приверженности у сельских жителей преимущественно связана с неблагоприятными пищевыми привычками.

В зависимости от семейного положения приверженность к ЗОЖ различается незначительно, хотя и статистически значимо: среди семейных ниже доля лиц с высокой приверженностью (20,9% и 23,7%, соответственно) и выше — с низкой приверженностью к ЗОЖ (44,5% и 42,0%, соответственно). Высокая частота низкой приверженности у семейных участников исследования связана с более высокой распространенностью недостаточной физической активности.

При наличии высшего образования, по сравнению с отсутствием такового, существенно выше удельный вес лиц с высокой (25,9% и 18,2%, соответственно) и удовлетворительной привержен-

		Село		Город	
Женщины	55-64	31	32	27	23
	45-54	41	40	36	34
	35-44	50	35	45	29
	25-34	56	34	54	34
Мужчины	55-64	52	61	53	37
	45-54	68	61	60	42
	35-44	68	40	63	46
	25-34	69	57	62	45
		Не высшее	Высшее	Не высшее	Высшее

Рис. 1 Сочетание влияния социально-демографических характеристик на распространенность низкой приверженности к ЗОЖ.

Примечание: указана частота (в %) низкой приверженности к ЗОЖ.

ностью к ЗОЖ (36,8% и 32,5%, соответственно), а также ниже доля лиц с низкой приверженностью (37,3% и 49,3%, соответственно). Для лиц, не имеющих высшего образования, характерны

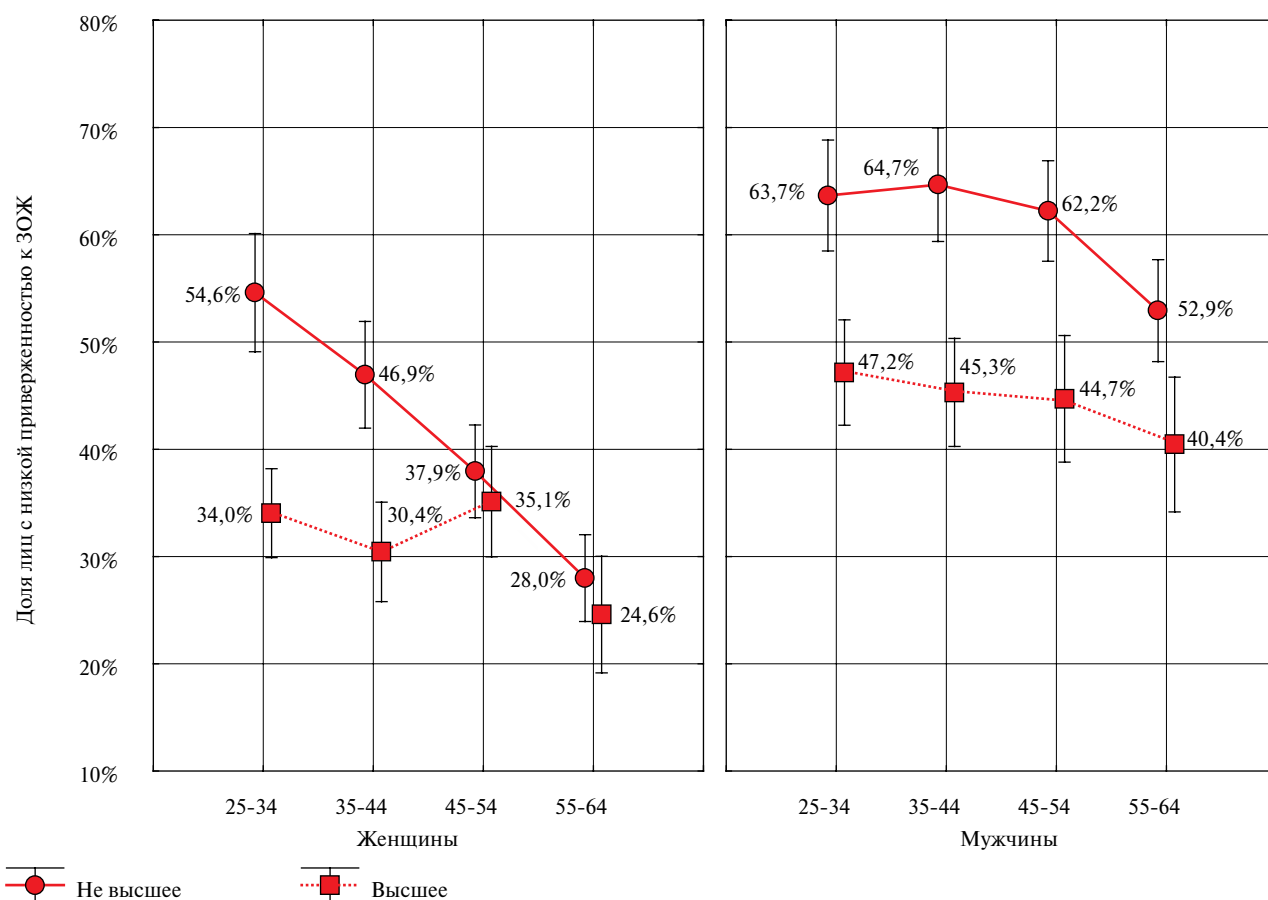


Рис. 2 Сочетание влияния пола, возраста и уровня образования на распространенность низкой приверженности к ЗОЖ.

высокая частота недостаточного потребления овощей и фруктов, избыточного потребления соли, а также курения.

При увеличении дохода наблюдается более благоприятная ситуация с приверженностью к ЗОЖ. Если у лиц с низким и средним доходом частота высокой приверженности к ЗОЖ составляет 19-21%, то при высоком доходе она достигает 25,4%. Доля лиц с низкой приверженностью к ЗОЖ последовательно снижается при увеличении достатка: низкий доход — 48,4%, средний доход — 43,7%, высокий доход — 40,3%. С увеличением дохода отмечается снижение частоты недостаточного потребления овощей и фруктов, однако среди лиц с высоким доходом, по сравнению с низким и средним, выше удельный вес злоупотребляющих алкоголем.

На рисунке 1 представлено сочетание влияния наиболее значимых социально-демографических характеристик на наличие низкой приверженности. Помимо однофакторного влияния пола, возраста, места проживания и уровня образования (описанных выше) при 4-факторном представлении результатов выявляются взаимодействия нескольких социально-демографических характеристик. Как правило, у лиц с высшим образованием ниже частота низкой приверженности к ЗОЖ, чем у лиц, не имеющих высшего образования, однако у сель-

ских женщин 45-54 лет и 55-64 лет данные показатели одинаковы. У сельских мужчин 55-64 лет тенденция меняется на противоположную — частота низкой приверженности к ЗОЖ ниже у лиц без высшего образования.

Еще один эффект взаимодействия проявляется при сочетании пола, возраста и уровня образования (рисунок 2): у женщин без высшего образования с увеличением возраста наблюдается выраженное снижение частоты низкой приверженности к ЗОЖ. В результате, если в 25-34 лет и 35-44 лет частота низкой приверженности статистически значимо ниже у женщин с высшим образованием — разница частот достигает 20,6% и 16,9% ($p < 0,00001$ и $p = 0,00023$, соответственно), то в 45-54 лет и 55-64 лет статистически значимые различия отсутствуют — разница частот составляет 2,8% и 3,4% ($p = 0,95$ и $p = 0,88$, соответственно).

Стандартизованные показатели приверженности к ЗОЖ отличаются от исходных незначительно (на 0,5-1,5%) и составляют:

- общая популяция: высокая — 21,4%, удовлетворительная — 34,1%, низкая — 44,5%;
- женщины: высокая — 25,4%, удовлетворительная — 37,8%, низкая — 36,8%;
- мужчины: высокая — 16,4%; удовлетворительная — 29,6%; низкая — 54,0%.

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что высокая приверженность к ЗОЖ ассоциируется с женским полом, более старшим возрастом, проживанием в городе, высоким образовательным статусом, отсутствием семьи. За исключением последнего, выявленные ассоциации хорошо согласуются с многочисленными исследованиями зависимости распространенности поведенческих ФРХНИЗ от социально-демографических характеристик [9-11]. Выбывающее из этого ряда негативное влияние наличия семьи на приверженность к ЗОЖ может объясняться тем, что различия приверженности обусловлены преимущественно различиями в физической активности семейных и несемейных. Если среди семейных распространенность недостаточной физической активности достигает 21,3%, то среди несемейных — всего лишь 16,2%. Данные литературы свидетельствуют о том, что, несмотря на в целом позитивное влияние наличия семьи на состояние здоровья, уровень физической активности лиц, имеющих семью, ниже по сравнению с одинокими [12, 13]. Это связывают с большими объемами семейных, домашних, воспитательных обязанностей у семейных лиц (особенно у женщин и при наличии детей), что, соответственно, снижает объем свободного времени, необходимого для занятий спортом или прогулок [13].

Высокая распространенность недостаточного потребления фруктов и овощей, а также избыточное потребление соли, по-видимому, связаны с низким рангом пищевых привычек в системе представлений российского населения о ЗОЖ, который в большей степени ассоциируется с отсутствием вредных привычек (курение, алкоголь, наркотики) и занятиями спортом, особенно в молодом возрасте и у мужчин [14]. Данные структуры фактического питания российского населения свидетельствуют о довольно высоком удельном весе “нездоровых” моделей питания, таких как “Мясная” и “Солевая” [11].

Региональные различия характеризуются наиболее благоприятной ситуацией с приверженностью к ЗОЖ в Краснодарском крае за счет минимальной частоты недостаточного потребления овощей и фруктов, а также избыточного потребления соли. Эти данные перекликаются с результатами европейского исследования EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), продемонстрировавшего выраженный географический градиент частоты потребления фруктов и овощей [15]. Так, в странах Южной Европы отмечались самые высокие объемы их потребления, в то время как в более северных странах (Нидерланды и Скандинавия) — самые низкие. Наиболее выраженные различия касаются потребления фруктов, особенно, цитрусовых, а для некоторых подгрупп овощей, таких как корнеплоды и капуста, выявлялись

несколько иные закономерности. Любопытно, что в рамках отдельных стран исследования EPIC географических различий в потреблении фруктов и овощей не было, например, в Испании [16].

Некоторые результаты настоящего исследования можно рассматривать лишь как факты, объяснение и интерпретация которых требует проведения дополнительного анализа. К таким результатам относится высокий, по сравнению с другими регионами, удельный вес лиц с низкой физической активностью в Омской области. Кроме того, выявленные в исследовании взаимодействия нескольких социально-экономических характеристик в отношении приверженности к ЗОЖ характеризуют нестабильность влияния высокого образовательного статуса, который в зависимости от других особенностей населения (пол, возраст, проживание в городе/селе) выступает в роли и протективного, и негативного фактора, что требует также более глубокого анализа.

Приверженность к ЗОЖ существенно зависит от включаемых в его оценку компонентов и от методических особенностей их определения. Так, в корейском когортном исследовании удельный вес лиц с высокой приверженностью составил 0,65% и 1,01% для мужчин и женщин, соответственно [17]. Анализ данных китайских исследователей, полученных на почти полумиллионной выборке 30-79-летних, показал, что высокая приверженность к ЗОЖ наблюдается у 2,1% [5]. Несколько американских исследований по данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) в зависимости от периода исследования, методологических особенностей и количества анализируемых компонентов ЗОЖ продемонстрировали различный удельный вес лиц с высокой приверженностью: в 1988-2006гг на этапе начального скрининга 10,1% [18], в 2003-2006гг — 2,7% [4], в 2013-2014гг — 7,1% [19]. Наконец, в британском исследовании EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk) доля мужчин с высокой приверженностью составила 19,2%, женщин — 29,7% [2].

В основном анализируется наличие 4-х [2-4, 18] или 5-ти [5, 17, 19] компонентов ЗОЖ, при этом, всегда рассматривается физическая активность, курение и, как правило, употребление алкоголя и/или особенности питания. Во многих исследованиях в качестве одного из компонентов ЗОЖ оценивают ожирение по индексу массы тела, окружности талии, либо по удельному весу жира в организме [3-5, 17, 19]. В то же время, возможность использования антропометрических показателей в качестве компонентов ЗОЖ подвергается сомнению [20], в связи с тем, что ожирение представляет собой сложное, многофакторное заболевание, при котором поведенческие факторы являются важными, но не исключительными детерминантами, а многие

люди с ожирением могут и действительно практикуют ЗОЖ.

Оценка питания, как компоненты ЗОЖ, может существенно различаться. Применяют интегральные индексы, такие как Индекс здорового питания (Healthy Eating Index) [4], Альтернативный индекс здорового питания (Alternate Healthy Eating Index) [19], а также частоту потребления продуктов питания определенных групп. Чаще всего, это высокая частота потребления фруктов и овощей [2, 3, 5], но включают и другие продукты питания: бобовые, рыбу [5], цельнозерновой хлеб [3], а также низкое потребление красного мяса [3, 5].

В связи с этим представляет интерес сравнение приверженности к ЗОЖ по данным исследования ЭССЕ-РФ-1 [6], проводившегося в 2012–2014 гг. в 13 регионах России и настоящих результатов. В ЭССЕ-РФ-1 и ЭССЕ-РФ-2 наблюдаются существенные различия по удельному весу категорий приверженности к ЗОЖ. В общей выборке ЭССЕ-РФ-2 характеризуется большей долей лиц с высокой (21,4% и 16,7%, соответственно) и низкой приверженностью к ЗОЖ (44,5% и 33,7%, соответственно), но меньшей — удовлетворительной приверженностью (34,1% и 49,1%, соответственно). Однако эти различия могут быть обусловлены методологическими особенностями двух исследований. Об этом свидетельствует тот факт, что при одинаковых критериях оценки приверженности к ЗОЖ в обоих исследованиях имелись различия в вопросниках, в частности, по расчету потребления овощей и фруктов, соли и уровня физической активности. При этом, если по потреблению соли различия вопросников минимальны, и несколько выше по потреблению фруктов и овощей, то по физической активности — значительные, что может занижать значения приверженности. В то же время сле-

дует помнить, что в исследованиях участвовали разные регионы. В частности, в первом исследовании ЭССЕ-РФ нет аналога Краснодарскому краю, который продемонстрировал высокую частоту приверженности к ЗОЖ. Регион в основном сельский, имеет благодатный климат, традиционно население выращивает ягоды, овощи, фрукты в количествах, достаточных для продажи даже в другие регионы.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что высокая приверженность к ЗОЖ — интегральный показатель, выявлен лишь у каждого пятого из взрослого населения обследованных регионов. Низкий уровень приверженности ассоциируется с рядом социально-демографических характеристик населения, и определяется преимущественно высокой частотой “нездорового” питания среди населения и, в меньшей мере, распространенностью недостаточной физической активности и курения. Это характеризует возможные “точки” и группы потенциального профилактического воздействия по увеличению приверженности к ЗОЖ в российской популяции. Ряд выявленных ассоциаций требует дополнительного анализа.

Благодарности. Авторы благодарят участников исследования: Алексеенко С. Н., Губарев С. В. (Краснодар); Ливзан М. А., Гришечкина И. А., Рожкова М. Ю. (Омск); Везикова Н. Н., Скопец И. С. (Карелия); Филиппов Е. В., Добрынина Н. В., Никулина Н. Н., Переверзева К. Г., Мосейчук К. А. (Рязань). Без их энтузиазма и настойчивости было бы невозможно получить результаты.

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

Литература/References

- Loef M, Walach H. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2012;55(3):163-70. doi:10.1016/j.ypmed.2012.06.017.
- Myint PK, Luben RN, Wareham NJ, et al. Combined effect of health behaviours and risk of first ever stroke in 20,040 men and women over 11 years' follow-up in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer (EPIC Norfolk): prospective population study. *BMJ.* 2009;338:b349. doi:10.1136/bmj.b349.
- Ford ES, Bergmann MM, Kröger J, et al. Healthy living is the best revenge: findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam study. *Arch Intern Med.* 2009;169(15):1355-62. doi:10.1001/archinternmed.2009.237.
- Loprinzi PD, Branscum A, Hanks J, et al. Healthy lifestyle characteristics and their joint association with cardiovascular disease biomarkers in US adults. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(4):432-42. doi:10.1016/j.mayocp.2016.01.009.
- Lu J, Yu C, Guo Y, et al. Adherence to a healthy lifestyle and the risk of type 2 diabetes in Chinese adults. *Int J Epidemiol.* 2017;46(5):1410-20. doi:10.1093/ije/dyx074.
- Shalnova SA, Balanova YuA, Deev AD, et al. Integrated assessment of adherence to a healthy lifestyle as a way of monitoring the effectiveness of preventive measures. *Profilakticheskaya meditsina (The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health).* 2018;21(4):65-72. (In Russ.) Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д. и др. Интегральная оценка приверженности здоровому образу жизни как способ мониторинга эффективности профилактических мер. *Профилактическая медицина.* 2018;21(4):65-72. doi:10.17116/profmed201821465.
- Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya meditsina (The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health).* 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. и др. 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.

8. Global physical activity questionnaire (GPAQ). Analysis Guide. World Health Organization: Geneva. https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/resources/GPAQ_Analysis_Guide.pdf (15 January 2020).
9. Shalnova SA, Maksimov SA, Balanova YuA, et al. Alcohol consumption and dependence on sociodemographic factors in able-bodied people (according to the ESSE-RF study). *Profilakticheskaya meditsina* (The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health). 2019;22(5):45-53. (In Russ.) Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А., и др. Потребление алкоголя и зависимость от социально-демографических факторов у лиц трудоспособного возраста (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2019;22(5):45-53. doi:10.17116/profmed20192205145.
10. Kontsevaya AV, Shalnova SA, Balanova YA, et al. Social and economic gradients of behavioral risk factors in Russian population (by the ESSE-RF study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(4):59-67. (In Russ.) Концевая А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А. и др. Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(4):59-67. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-59-67.
11. Maksimov S, Karamnova N, Shalnova S, et al. Sociodemographic and regional determinants of dietary patterns in Russia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(1):E328. doi:10.3390/ijerph17010328.
12. Tan KL. Factors influencing physical inactivity among adults in Negeri Sembilan, Peninsular Malaysia. *Med J Malaysia*. 2019;74(5):389-93.
13. Puciato D. Sociodemographic associations of physical activity in people of working age. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(12):E2134. doi:10.3390/ijerph16122134.
14. Nikulina M, Patrakov E, Kovtun O, et al. Social representation about health and health preservation in young students. *Sotsiologicheskie Issledovaniia*. 2018;(7):152-7. (In Russ.) Никулина М.А., Патраков Э.В., Ковтун О.П. и др. Представление о здоровье и здоровьесбережении у студенческой молодежи. *Социологические исследования*. 2018;(7):152-7. doi:10.31857/S013216250000188-9.
15. Agudo A, Slimani N, Ocké MC, et al. Consumption of vegetables, fruit and other plant foods in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohorts from 10 European countries. *Public Health Nutr*. 2002;5(6B):1179-96. doi:10.1079/PHN2002398.
16. Agudo A, Amiano P, Barcos A, et al. Dietary intake of vegetables and fruits among adults in five regions of Spain. EPIC Group of Spain. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53(3):174-80. doi:10.1038/sj.ejcn.1600694.
17. Yun JE, Won S, Kimm H, et al. Effects of a combined lifestyle score on 10-year mortality in Korean men and women: a prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2012;12:673. doi:10.1186/1471-2458-12-673.
18. Ford ES, Zhao G, Tsai J, et al. Low-risk lifestyle behaviors and all-cause mortality: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III Mortality Study. *Am J Public Health*. 2011;101(10):1922-9. doi:10.2105/AJPH.2011.300167.
19. Li Y, Pan A, Wang DD, et al. Impact of healthy lifestyle factors on life expectancies in the US population. *Circulation*. 2018;138(4):345-55. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032047.
20. Kyle TK, Stanford FC. Body fat percentage should not be confused with lifestyle behaviors. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(6):820-1. doi:10.1016/j.mayocp.2016.04.005.

Особенности аспирииндуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции

Боровкова Н. Ю.¹, Буянова М. В.¹, Терехова В. В.¹, Бакка Т. Е.², Нистратова М. П.², Власова Т. В.¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Нижний Новгород; ²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко». Нижний Новгород, Россия

Цель. Оценить частоту, структуру и особенности формирования аспирииндуцированных гастродуоденопатий (АИГДП) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), наметить возможные пути их коррекции.

Материал и методы. На базе кардиологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н. А. Семашко» обследованы 340 пациентов с ХИБС, длительно получающих терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) в кардиопротективной дозе. Всем исследуемым верифицировали диагноз ХИБС при помощи комплексного клиничко-инструментального обследования, которое включало селективную коронарографию (СКГ). Далее, пациентам с ХИБС, для диагностики АИГДП проводили фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФГДС). При этом, оценивали частоту и структуру АИГДП. Для лечения АИГДП применяли стимулятор выработки эндогенных простагландинов-ребамипид (в суточной дозировке — 300 мг) в сочетании с ингибитором протонной помпы (ИПП) — пантопразолом. Группой сравнения были пациенты с ХИБС, у которых АИГДП лечили при помощи только пантопразола. Для уточнения патогенетических механизмов развития АИГДП до начала лечения и после его окончания в сыворотке крови определяли уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1-бета (ИЛ-1-β), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α). Группой контроля стали пациенты, которые имели ХИБС, без признаков патологических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы «Statistica 10.0».

Результаты. Из 340 пациентов с ХИБС АИГДП регистрировалась в 15% случаев. Среди АИГДП по результатам эндоскопического исследования преобладал эрозивный процесс тела и антрума желудка. Уровень провоспалительных цитокинов у этих пациентов был достоверно выше, чем у пациентов из группы контроля. В результате лечения ИПП, отмечалась положительная динамика

в эндоскопической картине у 19 пациентов из 25, при незначительном снижении цитокинов. На фоне приема ИПП вместе с ребамипидом по результатам ФГДС получено восстановление состояния слизистой оболочки у всех исследуемых и статистически значимое снижение провоспалительных цитокинов сыворотки крови.

Заключение. В представленном исследовании продемонстрированы особенности формирования АИГДП у пациентов с ХИБС, намечены возможные пути их коррекции.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аспирииндуцированные гастродуоденопатии, ацетилсалициловая кислота, провоспалительные цитокины, ингибиторы протонной помпы, ребамипид.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/01-2020

Рецензия получена 30/01-2020

Принята к публикации 28/02-2020



Для цитирования: Боровкова Н. Ю., Буянова М. В., Терехова В. В., Бакка Т. Е., Нистратова М. П., Власова Т. В. Особенности аспирииндуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2463. doi:10.15829/1728-8800-2020-2-2463

Статья была размещена в разделе «Принято в печать»: Боровкова Н. Ю., Буянова М. В., Терехова В. В., Бакка Т. Е., Нистратова М. П., Власова Т. В. Особенности аспирииндуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19. doi:10.15829/1728-8800-2020-2-2463

Aspirin-induced gastrointestinal lesions in patients with chronic coronary artery disease: special aspects and therapeutic options

Borovkova N. Yu.¹, Buyanova M. V.¹, Terekhova V. V.¹, Bakka T. E.², Nistratova M. P.², Vlasova T. V.¹

¹Privolzhsky Research Medical University. Nizhny Novgorod; ²N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital. Nizhny Novgorod, Russia

Aim. To assess the prevalence, structure, and features of aspirin-induced gastroduodenal lesions in patients with chronic coronary artery disease (CAD) and outline therapeutic options.

Material and methods. The study included 340 patients with chronic CAD who received long-term low-dose acetylsalicylic acid (ASA) therapy. The diagnosis of chronic CAD was verified using a complex examina-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: borovkov-nn@mail.ru, buyanova.250@gmail.com

Тел.: +7 (910) 382-20-73

[Боровкова Н. Ю.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика, ORCID: 0000-0001-7581-4138, Буянова М. В. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-1130-9172, Терехова В. В. — студентка 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5618-0325, Бакка Т. Е. — и.о. зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-6997-1759, Нистратова М. П. — зав. отделением лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-2545-1583, Власова Т. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-3063-4456].

tion with selective coronary angiography (SCA). Further, esophagogastroduodenoscopy was performed in patients with chronic CAD to diagnose aspirin-induced gastroduodenal lesions. We also assessed their prevalence and structure. An endogenous prostaglandin-inducer rebamipide (300 mg daily) in combination with a proton pump inhibitor (PPI) pantoprazole were used to treat aspirin-induced gastroduodenal lesions. The comparison group consisted of patients with chronic CAD who received only pantoprazole. To clarify the pathogenesis of aspirin-induced gastroduodenal lesions before and after treatment, the levels of following serum pro-inflammatory cytokines were determined: interleukin-6 (IL-6), interleukin-1-beta (IL-1 β), tumor necrosis factor alpha (TNF- α). The control group consisted of patients with chronic CAD and without signs of gastrointestinal lesions. Statistical processing was carried out using Statistica 10.0 software package.

Results. Aspirin-induced gastroduodenal lesions were recorded in 15% of patients. Results of esophagogastroduodenoscopy revealed that gastric erosions of body and antrum prevailed among aspirin-induced lesions. The level of pro-inflammatory cytokines in these patients was significantly higher than in patients of control group. Therapy with PPI resulted in a positive endoscopic response in 19 of 25 patients and a slight decrease in cytokines. Combination of PPI with rebamipide led to mucosal reconstruction in all subjects and a statistically significant decrease in levels of serum pro-inflammatory cytokines.

Conclusion. The current study showed aspects of development and possible therapeutic options in aspirin-induced gastrointestinal lesions in patients with chronic CAD.

Key words: coronary artery disease, aspirin-induced gastroduodenal lesions, acetylsalicylic acid, pro-inflammatory cytokines, proton pump inhibitors, rebamipide.

Relationships and Activities: not.

Borovkova N. Yu.* ORCID: 0000-0001-7581-4138, Buyanova M. V. ORCID: 0000-0002-1130-9172, Terekhova V. V. ORCID: 0000-0002-5618-0325, Bakka T. E. ORCID: 0000-0002-6997-1759, Nistratova M. P. ORCID: 0000-0002-2545-1583, Vlasova T. V. ORCID: 0000-0002-3063-4456.

*Corresponding author:

borovkov-nn@mail.ru, buyanova.250@gmail.com

Received: 29/01-2020

Revision Received: 30/01-2020

Accepted: 28/02-2020

For citation: Borovkova N. Yu., Buyanova M. V., Terekhova V. V., Bakka T. E., Nistratova M. P., Vlasova T. V. Aspirin-induced gastrointestinal lesions in patients with chronic coronary artery disease: special aspects and therapeutic options. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2463. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2-2463

Ahead of print: Borovkova N. Y., Buyanova M. V., Terekhova V. V., Bakka T. E., Nistratova M. P., Vlasova T. V. Aspirin-induced gastrointestinal lesions in patients with chronic coronary artery disease: special aspects and therapeutic options. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2-2463

АИДП — аспирииндуцированные гастродуодениты, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИЛ-1- β — интерлейкин-1-бета, ИЛ-6 — интерлейкин — 6, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ФГДС — фиброэзофагогастродуоденоскопия, ФНО- α — фактор некроза опухолей альфа, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, NF-каппа-В — ядерный фактор каппа-В.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на сегодняшний день остаются одной из ведущих причин смертности во всем мире [1]. При этом, в большей степени, смертность от ССЗ обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС).

С 60-годов прошлого века определена концепция, которая заложила научную основу профилактики ССЗ, в частности ИБС. Согласно этой концепции, профилактика ИБС должна сочетать популяционные методы вмешательства, нацеленные на формирование здорового образа жизни и индивидуальные виды вмешательства для лиц с умеренным и высоким риском ССЗ. Кроме того, существует вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий для пациентов с установленным диагнозом хроническая ИБС (ХИБС) [2].

Главным компонентом вторичной профилактики ИБС является постоянный длительный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) [1]. Необходимость длительного применения АСК всем пациентам с ИБС, подтверждена многочисленными исследованиями, такими как Antithrombotic Trialists Collaboration, SAPAT, US-American Physicians' Health Study, Sundstroem. На сегодняшний день назначе-

ние АСК является обязательным компонентом терапии ИБС.

Однако терапия АСК влечет за собой развитие побочных эффектов, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным исследований, длительное использование АСК приводит к развитию диспепсии у 30% пациентов, единичных или множественных эрозий у 50%, язв желудка и двенадцатиперстной кишки у 7%, а желудочно-кишечных кровотечений у 0,6% ежегодно [3].

Негативное влияние АСК и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не ограничивается верхними отделами ЖКТ. На сегодняшний день свое распространение получил термин НПВП-энтеропатия. В патогенезе этой патологии играет роль повышение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки и хроническое воспаление. НПВП-энтеропатия может проявиться кишечным кровотечением, перфорацией и стриктурами тонкой кишки [4]. Но чаще всего основными признаками НПВП-энтеропатии становятся субклиническая кровопотеря, приводящая к развитию хронической железодефицитной анемии, и потеря белка через кишечную стенку [5]. Важно отметить, что зачастую

различные поражения ЖКТ на фоне приема АСК протекают абсолютно бессимптомно для пациента, что препятствует своевременному их выявлению и лечению.

Ульцерогенное действие АСК складывается из трех различных механизмов: ингибирование циклооксигеназы 1 и гастропротективных простагландин, повышение проницаемости мембран слизистой оболочки ЖКТ и выработка дополнительных провоспалительных медиаторов.

Существующие способы защиты слизистой оболочки ЖКТ от воздействия АСК и других НПВП на сегодняшний день не находят своей абсолютной эффективности. Нет достоверных данных, говорящих о различиях во влиянии на риск кровотечений между простыми формами АСК, кишечнорастворимыми и буферными формами [6]. Более того, применение кишечнорастворимых форм АСК увеличивает частоту НПВП-энтеропатий [7].

Доказали свою эффективность в лечении аспирииндуцированных гастродуоденитов (АИГДП) ингибиторы протонной помпы (ИПП) [8]. Однако они эффективны в верхних отделах ЖКТ и не изучены при НПВП-энтеропатиях [9].

Хорошо себя зарекомендовал в лечении АИГДП синтетический аналог эндогенного простагландина препарат мизопропрост, особенно при гипоацидных состояниях, когда применение ИПП нецелесообразно. Но дороговизна, неудобство применения, множество побочных эффектов, не позволяют использовать его в широкой практике [10]. В настоящее время идет активный поиск путей защиты слизистой оболочки ЖКТ при длительном применении АСК и других НПВП.

В 2016г в Российской Федерации появился новый гастро- и энтеропротектор, препарат стимулятор выработки эндогенных простагландинов ребамипид. В отличие от ИПП, ребамипид не подавляет секрецию соляной кислоты. Он обладает весьма многоплановым фармакологическим влиянием, определяющим его эффективность в качестве гастро- и энтеропротектора. Наиболее ценное свойство ребамипида это стимуляция выработки эндогенных простагландинов в слизистой ЖКТ [11]. Ребамипид повышает образование макромолекулярного гликопротеинового комплекса (определяющего защитные свойства поверхностной слизи), связывает активные формы кислорода и тормозит перекисное окисление липидов, стимулирует экспрессию факторов роста [12]. Кроме того, есть единичные зарубежные исследования, свидетельствующие, что препарат уменьшает воспалительную реакцию, связанную с активацией ядерного фактора каппа-В (NF-каппа-В), прерывая воспалительный сигнальный путь. При этом показано, что снижается выработка провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α),

интерлейкина — 6 (ИЛ-6) и интерлейкина-1-β (ИЛ-1-βта) [13]. Эффективность ребамипида для профилактики и лечения НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии (в т.ч. аспирииндуцированных патологий) подтверждают клинические исследования, проведенные в Японии, Южной Корее и Китае. Ребамипид не уступает по эффективности мизопроосту и достоверно превосходит его по переносимости. Стандартная доза ребамипида — 100 мг 3 раза/сут., курсами до 8 нед. Как свидетельствуют данные ряда клинических исследований, ребамипид хорошо переносится и в гораздо более высокой дозе (300 мг 3 раза/сут.) и может безопасно применяться курсами до 6-12 мес. [14]. В российских клинических рекомендациях “Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов” ребамипид рекомендован для профилактики осложнений, связанных с приемом НПВП (в т.ч. аспирииндуцированных патологий), со стороны верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки [15].

Материал и методы

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО “НижГМА” Минздрава России (протокол № 10 от 25.12.2017г). Работа проводилась на базе кардиологического отделения ГБУЗ НО “НОКБ им. Н.А. Семашко” в период с 2017 по 2019г. Обследовано 340 больных ХИБС, согласившихся на исследование и проведение ФГДС. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на исследование. Средний возраст больных составил 59±10,3 лет. Среди них оказались 56% мужчин и 44% женщин. В исследование не включались лица, имеющие факт курения, страдающие сахарным диабетом, тяжелым ожирением, острым нарушением мозгового кровообращения, почечной недостаточностью, а также больные, получающие другие НПВП, глюкокортикостероиды, антикоагулянты и двойную антиагрегантную терапию.

Диагноз ХИБС устанавливался по клиническим и инструментальным данным на основании электрокардиографии, эхокардиографии, холтеровского мониторинга, селективной коронарографии. До включения в исследование все пациенты ежедневно получали защищенные формы АСК не менее 12 мес. Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ устанавливались при помощи ФГДС. Отсутствие инфекции *H. pylori* подтверждали при помощи быстрого уреазного теста и определения антигена *H. pylori* в кале. Эрозивно-язвенные поражения желудка и/или двенадцатиперстной кишки при отсутствии инфекции *H. pylori* расценивались как АИГДП. Пациенты с АИГДП с помощью рандомизации были поделены на две группы. Первая (25 чел.) группа получала препарат пантопразол 40 мг/сут. Вторая группа (26 чел.) получала пантопразол в такой же дозировке вместе со стимулятором выработки эндогенных простагландинов — ребамипидом (препарат ребамипид “PRO.MED.CS Praha a.s.”) в средней терапевтической дозе по 100 мг 3 раза/сут. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Лечение и наблюдение проводилось в течение 2 мес. При

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХИБС и АИГДП, n=51

Показатель	Группа пациентов, получающих ИПП, n=25	Группа пациентов, получающих ИПП и ребамипид, n=26	КД
Возраст, лет	58,2±9,5	60,6±7,7	ns
Мужской пол, n=29	16	13	
Женский пол, n=22	9	13	
ИМТ, кг/м ²	29,5±2,7	29,5±3,4	ns
Длительность СИБС, годы	5,3±3,8	6,3±3,7	ns
Длительность приема АСК, годы	5,3±3,8	6,3±3,6	ns

Примечание: СИБС — стабильная ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КД — коэффициент достоверности, ns — нет достоверных различий.

Таблица 2

Характеристика АИГДП у пациентов с ХИБС по данным ФГДС, n=51

Признаки АИГДП	Группа пациентов, получающих только ИПП, n=25		Группа пациентов, получающих ИПП и ребамипид, n=26	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эрозии тела и антрума желудка, n=22	12	2	10	0
Язвенная болезнь желудка, n=11	5	3	6	0
Эрозии желудка и ДПК, n=8	5	0	3	0
Геморрагическая гастропатия, n=6	2	0	4	0
Эрозии ДПК, n=4	1	1	3	0

этом у всех больных с АИГДП происходила замена терапии АСК на клопидогрел в дозе 75 мг/сут. согласно рекомендациям по диагностике и лечению ХИБС [1].

Далее оценивались результаты лечения при помощи повторной ФГДС. Перед началом лечения и после его окончания определялись уровни ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-1-β иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы “Вектор БЕСТ” в сыворотке венозной крови. Группу контроля составили 26 пациентов имеющие ХИБС, у которых отсутствовали патологические изменения слизистой оболочки ЖКТ. Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе STATISTICA 10.0. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Проверка распределения на нормальность проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные признаки сравнивались при помощи знакового рангового теста Вилкоксона и Т-критерия Стьюдента. Качественные признаки сравнивались при помощи теста хи-квадрат.

Результаты

Среди 340 пациентов с ХИБС АИГДП была выявлена у 51 чел. (15%). Оказалось, что преобладали лица мужского пола, их было 59% (30 чел.). Женщин оказалось 21 чел. (41%). Исходно у пациентов были отмечены следующие изменения слизистой оболочки ЖКТ. Среди пациентов с ХИБС и АИГДП в 43% случаев были выявлены эрозии тела и антрума желудка, у 21,5% исследуемых были обнаружены эрозии двенадцатиперстной кишки (ДПК), одновременно эрозии желудка и ДПК были выявлены в 15,8% случаях. В 11,7% констатирована геморрагическая гастропатия, и у 8% пациентов

оказалась язвенная болезнь желудка и/или ДПК. Стоит отметить, что 65% исследуемых пациентов с АИГДП изначально не предъявляли субъективных жалоб со стороны ЖКТ.

Через 2 мес. среди лечившихся только ИПП была отмечена следующая эндоскопическая картина. У 6 чел. (24%), лечившихся только ИПП, оставались признаки АИГДП. Положительная динамика определялась у 19 (76%) пациентов ($p=0,045$). У них наблюдалась нормальная слизистая оболочка ЖКТ (характеристика АИГДП по данным ФГДС представлена в таблице 2). Пациенты, которые до лечения имели жалобы на диспепсию, отрыжку, боли в эпигастральной области, на фоне терапии ИПП, отмечали уменьшение данных жалоб.

В группе пациентов, лечившихся с использованием ребамипида, по данным ФГДС у всех определялась слизистая оболочка ЖКТ без патологических изменений. В результате лечения жалоб со стороны ЖКТ никто из пациентов этой группы не предъявлял.

В норме содержание ФНО-α в сыворотке крови, согласно используемой методике, составляла в среднем 0,5 пг/мл, ИЛ-1-β — 1,6 пг/мл, ИЛ-6 — 2,0 пг/мл. В ходе исследования было получено, что изначально у пациентов с ХИБС при отсутствии патологических изменений слизистой оболочки ЖКТ (группа контроля), содержание цитокинов приближалось к нормальным значениям. Среди лиц с АИГДП, напротив, их содержание оказалось повышено, относительно группы контроля. Это наглядно представлено в таблице 3.

Таблица 3

Значения провоспалительных цитокинов у пациентов с ХИБС и АИГДП и у пациентов группы контроля

Показатели провоспалительных цитокинов	Группа контроля, n=26	Группа больных с ХИБС и АИГДП, n=51	КД
ФНО- α , пг/мл	1,5 $\pm$ 0,8	9,8 $\pm$ 3,6	p=0,00031
ИЛ-6, пг/мл	0,8 $\pm$ 0,8	8,4 $\pm$ 4,0	p=0,00002
ИЛ-1- β , пг/мл	1,9 $\pm$ 1,7	9,5 $\pm$ 4,7	p=0,00043

Примечание: КД — коэффициент достоверности.

Таблица 4

Динамика показателей провоспалительных цитокинов у больных ХИБС

	ИПП+ребамипид, (n=26)			ИПП, (n=25)		
	Исходно	В результате лечения	КД	Исходно	В результате лечения	КД
ФНО- α , пг/мл	9,4 $\pm$ 5,0	1,9 $\pm$ 2,9	p=0,0003	11,2 $\pm$ 3,1	7,04 $\pm$ 3,09	p=0,0652
ИЛ-6, пг/мл	9,5 $\pm$ 4,2	2,1 $\pm$ 1,8	p=0,0034	8,5 $\pm$ 4,0	5,6 $\pm$ 4,0	p=0,074
ИЛ-1- β , пг/мл	7,8 $\pm$ 4,4	2,2 $\pm$ 1,3	p=0,0012	10,5 $\pm$ 3,8	8,2 $\pm$ 3,6	p=0,059

Примечание: КД — коэффициент достоверности.

Дальнейший анализ показал следующее. В группе пациентов, которая в качестве лечения АИГДП получала ИПП вместе с ребамипидом, через 2 мес. наблюдалось статистически значимое снижение провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Среди лечившихся лишь ИПП также наблюдалась тенденция к снижению цитокинов, но она оказалась статистически недостоверной. Динамическую картину уровней цитокинов в процессе лечения можно наглядно проследить по таблице 4.

Обсуждение

В настоящем исследовании получено, что частота АИГДП у больных ХИБС, длительно получающих терапию АСК встречалась в 15% случаев. По результатам рандомизированных контролируемых исследований, поражения желудка на фоне регулярного приема неселективных НПВП в целом выявляются от 15 до 40% случаев [5]. В литературе встречается мало исследований, посвященных проблеме АИГДП. Но в них отмечено, что АИГДП по частоте не уступают другим НПВП-гастропатиям [16].

В ходе работы выявлено преобладание эрозивного процесса тела и антрума желудка у больных ХИБС и АИГДП. По данным литературы, преобладание таких форм АИГДП, является характерной особенностью этой патологии [17].

Среди пациентов с АИГДП в 65% случаев отсутствовали жалобы со стороны ЖКТ. Некоторые авторы объясняют отсутствие симптоматики при терапии АСК и другими НПВП формированием более высоких сенсорных порогов, связанных с основным заболеванием и наличием противовоспалительного и обезболивающего эффекта у данного класса лекарственных средств [5]. Кроме того, рядом исследователей замечен дисбаланс между жалобами и выраженностью эндоскопической картины: часто у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ отсутствует какая-либо симптоматика, и напротив,

у больных, предъявляющих жалобы на диспепсию и боли в эпигастрии, по данным ФГДС не выявляются патологические изменения слизистой оболочки. Это еще раз подтверждает сложность диагностики НПВП-гастропатий. Осложнения в виде желудочно-кишечных кровотечений встречаются всё же чаще при имеющемся эрозивно-язвенном процессе слизистой оболочки ЖКТ [18]. Этот факт показывает важность раннего выявления и лечения такой патологии. Главным механизмом повреждающего действия АСК слизистой оболочки ЖКТ является снижение выработки защитных простагландинов путём блокирования фермента циклооксигеназы 1. Однако в целом патогенез повреждающего действия АСК до конца не изучен. Известно, что кроме блокирования выработки простагландинов, АСК изменяет метаболический путь арахидоновой кислоты, переключая его с простагландинового на липоксигеназный путь. Под действием липоксигеназы происходит стимуляция NF-каппа-В и повышение выработки провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1- β , ИЛ-6). В свою очередь, которые, токсически воздействуют на слизистую оболочку ЖКТ [16]. Поэтому изучение участия провоспалительных цитокинов в патогенетической цепи развития АИГДП представляется перспективным.

Заключение

До настоящего времени остается проблема высокой смертности от ССЗ. В России она в значительной степени обусловлена ИБС.

“Золотым стандартом” лечения ХИБС является использование АСК. Однако, в связи с этим, нередко развивается АИГДП. По данным настоящего исследования, частота эрозивно-язвенных поражений у больных ХИБС на фоне применения аспирина была до 15% случаев.

В исследовании получено, что у пациентов с ХИБС с АИГДП имеет место повышение уровня

ИЗЖОГА
ОТРЫЖКА
БОЛЬ
ТЯЖЕСТЬ
ВЗДУТИЕ
ДИАРЕЯ
ЗАПОР

РЕБАГИТ®

СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ
ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ –
ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ
И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ 1, 2, 3, 4



www.rebagit.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Lijima K. et al. Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Humans: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test, Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54 (7): 1500–1501.
2. Suzuki T. et al. «Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution», J Pharmacol Sci. 2008 Mar; 106(3):465–77.
3. Юсупов А. et al. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats Dig Dis Sci. 1993;38:1441–1449.
4. Terakawa AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? Dig Dis Sci. 2004 Feb; 49(2):202–9.
Уполномоченный представитель держателя РУ и ПО: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7 в Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (865) 993-04-15, info@promedics.ru

ЛП-001831

провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. По всей видимости, это является компонентом патогенетической цепи развития АИГДП.

Препарат ребамипид (Ребагит) показал хорошую эффективность в комплексной терапии АИГДП у больных ХИБС.

Накопленная доказательная база позволяет рекомендовать ребамипид для профилактики и лече-

ния осложнений, связанных с приемом НПВП (в т.ч. аспирииндуцированных патологий), со стороны верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки.

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

Литература/References

- Karpov YuA, Kukharchuk VV, Lupanov VP, et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;10(3):3-33. (In Russ.) Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2015;10(3):3-33.
- Boytsov SA, Pogossova NV. Cardiovascular prophylaxis 2017. Russian national recommendations. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Hsu PI, Tsai TJ. Epidemiology of Upper Gastrointestinal Damage Associated with Low-Dose Aspirin. *Curr Pharm Des*. 2015;21(35):5049-55. doi:10.2174/1381612821666150915104800.
- Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S3. doi:10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24.
- Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical recommendations "Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Sovremennaya revmatologiya*. 2015;9(1):4-24. (In Russ.) Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации "Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике". *Современная ревматология*. 2015;9(1):4-24. doi:10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
- Orlova A Ya. Some questions of appointment of acetylsalicylic acid in clinical practice. *Arterial Hypertension*. 2015;21(5):536-44. (In Russ.) Орлова А.Я. Некоторые вопросы назначения ацетилсалициловой кислоты в клинической практике. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(5):536-44. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-5-536-544.
- Endo H, Sakai E, Higurashi T, et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based in the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis*. 2012;44(10):833-8. doi:10.1016/j.dld.2012.05.016.
- Miyamoto M, Haruma K, Okamoto T, et al. Continuous proton pump inhibitor treatment decreases upper gastrointestinal bleeding and related death in rural area in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(2):372-7. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06878.x.
- Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, et al. A comparison of the gut microbiome between long term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 May; 43(9):974-84. doi:10.1111/apt.13568.
- Park SH, Cho CS, Lee OY, et al. Comparison of prevention of NSAID-induced gastrointestinal complications by rebamipide and misoprostol: a randomized, multicenter, controlled trial-STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr*. 2007;2:148-55. doi:10.3164/jcbn.40.148.
- Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70. doi:10.1586/egh.10.25.
- Nagano Y, Matsui H, Muramatsu M, et al. Rebamipide significantly inhibits indomethacin-induced mitochondrial damage, lipid peroxidation, and apoptosis in gastric epithelial RGM-1 cells. *Dig Dis Sci*. 2005 Oct;50 Suppl 1:76-83. doi:10.1007/s10620-005-2810-7.
- Li W, Zhao Y, Xu X, et al. Rebamipide suppresses TNF- α mediated inflammation in vitro and attenuated the severity of dermatitis in mice. *FEBS J*. 2015;282(12):2317. doi:10.1111/febs.13278.
- Moroz EV, Karateev AE. Rebamipide: Effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Modern Rheumatology J*. 2016;10(4):97-105. (In Russ.) Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. *Современная ревматология*. 2016;10(4):97-105. doi:10.14412/1996-7012-2016-4-97-105.
- Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1-29. (In Russ.) Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):1-29.
- Boldueva SA, Lenovova IA. Acetylsalicylic acid: do we know everything about it and do we use it correctly? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(5):708-16. (In Russ.) Болдуева С.А., Леновова И.А. Ацетилсалициловая кислота: все ли мы о ней знаем и правильно ли используем? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(5):708-16. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-5-708-716.
- Mayev IV, Andreev DN, Dicheva DT, et al. New ideas about gastropathy associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium medicum*. 2017;19(8):8-14. (In Russ.) Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium medicum*. 2017;19(8):8-14. doi:10.26442/2075-1753_19.8.110-115.
- Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, et al. Classic NSAID and selective COX-1 and COX 2 inhibition in healing chronic gastric ulcers. *Microsc Res Tech*. 2001;53(3):343-53. doi:10.1002/jemt.1102.

Активность цитокиновой регуляции воспаления и эффект моно- и двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ сна

Рузов В. И.^{1,2}, Комарова Л. Г.², Комаров А. С.³, Воробьев А. М.^{1,4}, Савоненкова Л. Н.¹, Мидленко О. В.¹

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Ульяновск; ²ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн». Ульяновск; ³ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е. М. Чучкалова». Ульяновск; ⁴ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска». Ульяновск, Россия

Цель. Изучить активность провоспалительных цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) в зависимости от характера антиагрегантной терапии.

Материал и методы. С целью оценки провоспалительной активности цитокинов по уровню интерлейкинов (IL): IL-1 β , IL-6, IL-10 на фоне антиагрегантной терапии и ее связи с агрегацией тромбоцитов было обследовано 148 пациентов со стабильной ИБС, из которых легкая степень СОАС у 30% (n=44), среднетяжелая и тяжелая степень у 10% (n=14), пациенты без СОАС составили 60% (n=90).

Результаты. Агрегационная активность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегационной терапии у пациентов с СОАС характеризовалась отсутствием различий по агрегационной активности (спонтанной и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной) между пациентами с наличием или отсутствием СОАС, что свидетельствует о синергизме и потенцировании антиагрегантного эффекта клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты. Ассоциация ИБС со среднетяжелой и тяжелой формой СОАС сопровождается более высокими уровнями провоспалительных IL-1 β и IL-6 по сравнению с пациентами без СОАС. Антиагрегантная терапия, особенно двойная, сопровождается противовоспалительным эффектом, который отражается более низкими значениями провоспалительных IL как у пациентов с сопутствующим СОАС, так и без синдрома ночной обструкции.

Заключение. Среднетяжелая и тяжелая формы СОАС у пациентов со стабильной ИБС сопровождается более высокими значениями провоспалительных IL (1 β , 6) и агрегации тромбоцитов по сравнению с пациентами без сопутствующего СОАС. Сочетанное применение клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты сопровождается потенцированием антиагрегантного и противовоспалительного эффектов, что отражается меньшими значениями провоспалительных IL и более низкой агрегационной активностью тромбоцитов при стабильной ИБС, независимо от сопутствующего СОАС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, цитокиновое воспаление, агрегация тромбоцитов.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/04-2019

Рецензия получена 20/05-2019

Принята к публикации 21/06-2019



Для цитирования: Рузов В. И., Комарова Л. Г., Комаров А. С., Воробьев А. М., Савоненкова Л. Н., Мидленко О. В. Активность цитокиновой регуляции воспаления и эффект моно- и двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ сна. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2261. doi:10.15829/1728-8800-2020-2261

The effect of single and dual antiplatelet therapy on the activity of pro-inflammatory cytokines in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea

Ruzov V. I.^{1,2}, Komarova L. G.², Komarov A. S.³, Vorobev A. M.^{1,4}, Savonenkova L. N.¹, Midlenko O. V.¹

¹Ulyanovsk State University. Ulyanovsk; ²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital of War Veterans. Ulyanovsk; ³E. M. Chuchkalov Ulyanovsk Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care. Ulyanovsk; ⁴Central City Clinical Hospital. Ulyanovsk, Russia

Aim. To study the activity of pro-inflammatory cytokines in patients with coronary artery disease (CAD) associated with obstructive sleep apnea (OSA), depending on the type of antiplatelet therapy.

Material and methods. The study included 148 patients with stable CAD, 30% (n=44) of whom had mild OSA, 10% (n=14) — moderate and severe OSA. There were 60% (n=90) of patients without OSA. Pro-

inflammatory activity of cytokines was assessed by the level of interleukins (IL): IL-1 β , IL-6, IL-10.

Results. Using dual antiplatelet therapy, there were no differences in aggregation activity of platelets (spontaneous and induced by 0,1 μ M ADP) in patients with and without OSA. This indicates the synergism and potentiation of the antiplatelet effect of clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kreed73@yandex.ru, cagkaf@mail.ru

Тел.: +7 (906) 145-13-66

[Рузов В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ²зав. "Центром артериальной гипертензии и кардиореабилитации", ORCID: 0000-0001-7510-3504, Комарова Л. Г. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-9601-6263, Комаров А. С. — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0002-9397-8942, Воробьев А. М. — аспирант кафедры факультетской терапии, ⁴врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-7461-4780, Савоненкова Л. Н. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-9728-1034, Мидленко О. В. — д.м.н., руководитель Инзенского филиала, ORCID: 0000-0001-8076-7145].

Patients with moderate and severe OSA and stable CAD had higher levels of IL-1 β and IL-6 compared with patients without OSA. Antiplatelet therapy, especially dual one, had an anti-inflammatory effect, which was reflected in lower values of pro-inflammatory IL both in patients with and without OSA.

Conclusion. Patients with moderate and severe OSA and stable CAD had higher levels of pro-inflammatory IL (IL-1 β , IL-6) compared with patients without OSA. The combined use of clopidogrel and ASA potentiates antiplatelet and anti-inflammatory effects. This is reflected in lower values of pro-inflammatory IL and lower aggregation activity of platelets in patients with stable CAD, regardless of OSA.

Key words: coronary artery disease, cytokine inflammation, platelet aggregation.

Relationships and Activities: not.

Ruzov V.I. ORCID: 0000-0001-7510-3504, Komarova L.G. ORCID: 0000-0002-9601-6263, Komarov A.S. ORCID: 0000-0002-9397-8942,

Vorobev A. M.* ORCID: 0000-0002-7461-4780, Savonenkova L. N. ORCID: 0000-0002-9728-1034, Midlenko O. V. ORCID: 0000-0001-8076-7145.

*Corresponding author:

kreed73@yandex.ru, cagkaf@mail.ru

Received: 29/04-2019

Revision Received: 20/05-2019

Accepted: 21/06-2019

For citation: Ruzov V.I., Komarova L.G., Komarov A.S., Vorobev A.M., Savonenkova L.N., Midlenko O.V. The effect of single and dual antiplatelet therapy on the activity of pro-inflammatory cytokines in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2261. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2261

АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, IL-1 β — интерлейкин-1 β , IL-6 — интерлейкин-6, IL-10 — интерлейкин-10.

Введение

В последние годы в связи с увеличением объема коронарных реваскуляризаций особое внимание уделяется изучению роли системного воспаления в недостаточном антиагрегантном эффекте. При этом рядом исследователей отмечается различная степень выраженности системного воспаления при стентировании и аортокоронарном шунтировании [1, 2], которая обусловлена локальной секрецией провоспалительных интерлейкинов (IL).

По мнению некоторых авторов (2007) [3], воспалительные реакции, связанные с коронарным стентированием, характеризуются длительной (≥ 3 мес.) динамикой специфических маркеров воспаления, а стандартный режим приема антиагрегантов не влияет на выраженность воспалительных изменений, активация провоспалительных цитокинов интерлейкин-6 (IL-6) является предиктором формирования рестеноза и осложненного течения болезни [4]. Системное воспаление, по мнению ряда авторов [5], способствует переходу стабильного состояния атеросклеротической бляшки в нестабильное. Учитывая, что активированные тромбоциты синтезируют и секретируют интерлейкин-1 β (IL-1 β), становится понятным значение подавления их экспрессии для снижения системной воспалительной реакции при ишемической болезни сердца (ИБС). Тем не менее, по-прежнему не изучена связь между выраженностью антиагрегантного эффекта и активностью провоспалительных цитокинов, отсутствуют данные об их участии в поддержании агрегационной активности тромбоцитов на фоне применения антиагрегационных препаратов, неясно приводит ли целе-

вое ингибирование воспаления, в дополнение к модификации факторов риска, к снижению сердечно-сосудистых событий [6].

Имеющиеся в литературе данные о раннем возникновении и быстром прогрессировании сердечно-сосудистой патологии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) [7, 8] позволяют предположить наличие общих патогенетических механизмов, в первую очередь, системного воспаления и нарушения тромбоцитарного звена гемостаза.

Цель исследования — изучить активность провоспалительных цитокинов у пациентов с ИБС, ассоциированной с СОАС, в зависимости от характера антиагрегантной терапии.

Материал и методы

Агрегацию тромбоцитов определяли по изменению светорассеяния при помощи лазерного анализатора агрегации “BIOLA” (BIOLA Ltd, Россия). Измеряли спонтанную агрегацию тромбоцитов в отсутствие индуктора (норма 1,0-1,8 отн.ед.) и индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) в концентрациях: 0,1 мкМ АДФ (норма 1,0-2,4 отн.ед.), 1 мкМ АДФ (норма 1,5-5,5 отн.ед.), 5,0 мкМ АДФ (норма 25-75%). Для определения содержания цитокинов в сыворотке крови использовали набор реактивов “ИФА-IFN-gamma” с методикой твердофазного иммуноферментного анализа. В наборе использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью IFN-gamma. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с пероксидазой. Чувствительность теста для IL-1 β составляет 1 пг/мл, для IL-10 — 5,0 пг/мл, для IL-6 — 0,5 пг/мл. Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью пакета программ STATISTICA Application. Результаты обработаны с приме-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметры	COAC-, n=90	COAC+, n=58
	Абсолютные цифры	Абсолютные цифры
Возраст, годы (M±SD)	54±8,8	58,2±8,2
Женщины	28	24
Мужчины	62	34
АКШ	13	14
Давность реваскуляризации, годы (M±SD)	1,62±0,5	1,4±0,5
СТЕНТ	34	14
Давность реваскуляризации, годы (M±SD)	1,3±0,5	1,5±0,5
ПИКС (ОИМ без реваскуляризации)	47	30
Стенокардия напряжения	47	34
Функциональный класс II	12	10
Функциональный класс III	5	3
Артериальная гипертензия	56	38
Сахарный диабет	17	14
Избыточная масса тела	25	21
Ожирение 1 степени	16	7
Ожирение 2 степени	5	4
ФВ >50%	81	47
ФВ <50%	9	11
Монотерапия (АСК)	34	24
Двойная терапия (АСК+клопидогрел)	13	14

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ФВ — фракция выброса.

Таблица 2

Средние значения цитокинов при апноэ сна легкой степени на фоне моно- и двойной антиагрегантной терапии

Цитокины, единица измерения	Монотерапия, n=34		Двойная терапия, n=10		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
IL-1β, пг/мл	0,87±0,8	0,001-2,84	0,68±0,77	0,001-2,17	0,5
IL-6, пг/мл	3,99±2,63	0,36-10,9	4,43±2,68	1,61-10,23	0,6
IL-10, пг/мл	3,29±4,13	0,01-12,4	4,29±3,22	0,1-8,22	0,2

Примечание: p — достоверные различия между группами моно- и двойная антиагрегантная терапия, ДИ — доверительный интервал.

нением программы “STATISTICA 10”. Статистическую достоверность различий определяли при нормальном распределении параметров по t-критерию Стьюдента для связанных или несвязанных переменных; в случае, если распределение отличалось от нормального, использовали Mann-Whitney U-test. При распределении данных близком к нормальному показатели представлены как M±SD, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Критическим значением уровня значимости принимали p=0,05.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров.

Критерии включения пациентов в исследование: стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса (ФК), коронарная реваскуляризация в течение 2 последних лет, инфаркт миокарда без коронарного вмешательства, прием антиагрегантной терапии.

До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии исключения пациентов: коронарная реваскуляризация за последние 6 мес., постоянная форма фибрилляции предсердий, тяжелые нарушения ритма и проводимости, острые хронические заболевания или их обострения, хронические обструктивные болезни легких; гематологические и онкологические заболевания, язвенные болезни желудка и 12-перстной кишки, хронический гепатит и циррозы; острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

С целью оценки провоспалительной активности цитокинов по уровню интерлейкинов: IL-1β, IL-6, интерлейкин-10 (IL-10) на фоне антиагрегантной терапии и ее связи с агрегацией тромбоцитов было обследовано 148 пациентов со стабильной ИБС, из которых легкая степень СОАС выявлена у 30% (n=44), среднетяжелая и тяжелая степень у 10% (n=14), пациенты без СОАС составили 60% (n=90).

Клинико-демографическая характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 3

Средние значения цитокинов при апноэ сна среднетяжелой и тяжелой степени на фоне моно- и двойной антиагрегантной терапии

Цитокины, единица измерения	Монотерапия, n=10		Двойная терапия, n=4		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
IL-1β, пг/мл	1,83±1	0,22-2,99	0,23±0,34	0,001-0,7	0,02
IL-6, пг/мл	3,42±2,18	1,31-6,95	2,22±0,4	1,79-2,59	0,7
IL-10, пг/мл	0,82±1,46	0,1-3,99	4,08±5,06	0,1-11,12	0,1

Примечание: p — достоверные различия между группами моно- и двойной антиагрегантной терапии, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4

Агрегационная активность тромбоцитов на фоне монотерапии аспирином у пациентов с СОАС и без СОАС

Параметры	Пациенты без апноэ сна, n=77	Пациенты с наличием апноэ сна, n=44	p
Спонтанная агрегация тромбоцитов (норма 1,0-1,8 отн.ед.)			
M±SD	1,49±0,56	1,75±0,78	0,04
95% ДИ	0,71-3,3	0,99-5,1	
0,1 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 1,0-2,4 отн.ед.)			
M±SD	2,35±1,03	2,77±1,38	0,05
95% ДИ	1,02-6,16	1,1-8,7	
1,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 1,5-5,5 отн.ед.)			
M±SD	3,25±1,47	3,64±1,61	0,2
95% ДИ	1-7,05	1,05-7,6	
5,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 25-75%)			
M±SD	36,28±20,64	31,69 ± 15,69	0,4
95% ДИ	10-79,5	11,6-78,9	

Примечание: p — достоверные различия между группами пациентов с апноэ и пациентами с отсутствием апноэ сна, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 5

Агрегационная активность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии

	Пациенты без апноэ сна, n=13	Пациенты с наличием апноэ сна, n=14	p
Спонтанная агрегация тромбоцитов (норма 1,0-1,8 отн.ед.)			
M±SD	1,56±0,43	1,6±0,6	0,4
95% ДИ	1,01-2,6	0,99-2,8	
0,1 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 1,0-2,4 отн.ед.)			
M±SD	2,03±0,62	1,99±0,67	0,4
95% ДИ	1,2-3,3	1,16-3,05	
1,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 1,5-5,5 отн.ед.)			
M±SD	2,74±1,2	2,06±1,44	0,003
95% ДИ	1,4-5,9	1,05-6,1	
5,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 25-75%)			
M±SD	15,6±3,5	17,32±6,19	0,1
95% ДИ	10,5-22,3	10-33,4	

Примечание: p — достоверные различия между группами пациентов с апноэ и пациентами с отсутствием апноэ сна, ДИ — доверительный интервал.

При изучении частоты распространения повышенных значений цитокинов у пациентов с СОАС было обнаружено, что повышенные значения провоспалительного цитокина IL-1β встречались втрое чаще в группе монотерапии по сравнению с группой двойной антиагрегантной терапии: 61% (n=74) случаев vs 22% (n=6) случаев, соответственно ($\chi^2=4,01$; p=0,04). Повышенные значения IL-6 встречались практически с одинаковой частотой при монотерапии: в 11% случаев (n=14) и двойной антиагрегантной терапии: в 18% слу-

чаев (n=5) ($\chi^2=0,28$; p=0,5). Значения IL-10 выше 9,1 пг/мл при моно- и двойной терапии также регистрировались у одинакового числа пациентов: 13% vs 14% ($\chi^2=0,01$; p=0,9).

Изучение активности цитокинов в зависимости от степени выраженности СОАС выявило однонаправленную динамику в виде отсутствия достоверных различий по изучаемым показателям при легкой степени СОАС как на фоне моно-, так и на фоне двойной антиагрегантной терапии (таблица 2).

В ходе исследования достоверные изменения по активности провоспалительных цитокинов и ее связи с СОАС выявлены только у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенями (таблица 3). При этом обращают на себя внимание более высокие значения провоспалительного цитокина IL-1 β у пациентов, находящихся на монотерапии ацетилсалициловой кислотой (АСК), по сравнению с пациентами на фоне сочетанного приема АСК и клопидогрела ($p=0,02$). Изменения со стороны IL-6 и IL-10 характеризовались более низкими значениями последнего в группе монотерапии по сравнению с двойной антиагрегантной терапией.

Учитывая наличие более высоких значений провоспалительных цитокинов у пациентов, находящихся на монотерапии АСК, более низкий уровень противовоспалительного цитокина (IL-10) свидетельствует, по-видимому, о его компенсаторном повышении. Анализ частоты распространения гиперагрегации тромбоцитов на монотерапии АСК у пациентов с ИБС, ассоциированной СОАС (таблица 4) по сравнению с пациентами без СОАС установил преобладание более высоких значений спонтанной агрегации ($p=0,04$) и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной ($p=0,05$), что свидетельствует о менее выраженном антиагрегантном эффекте АСК у пациентов с сопутствующей СОАС по сравнению с пациентами без СОАС.

Агрегационная активность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии у пациентов с СОАС характеризовалась отсутствием различий по агрегационной активности (спонтанной и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной) между пациентами с наличием или отсутствием СОАС, что свидетельствует о синергизме и потенцировании антиагрегантного эффекта клопидогрела и АСК (таблица 5).

Обсуждение

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют как о корреляции эффекта двойной антиагрегантной терапии с уровнем воспалительных цитокинов [9], так и отсутствии достаточного антиагрегантного эффекта [10]. Известно, что АСК проявляет свой противовоспалительный эффект через активацию противовоспалительных цитокинов, а клопидогрел — через ингибирование экспрессии маркеров воспаления [11]. Полученные в ходе исследования данные о более высоких значениях противовоспалительных цитокинов свидетельствуют о недостаточном противовоспалительном эффекте монотерапии АСК по сравнению с ее комбинацией с клопидогрелом. Учитывая тот факт, что активированные тромбоциты синтезируют и секретируют IL-1 β , можно предположить, что монотерапия АСК недостаточно полно ингибирует активацию тромбоцитов, что находит свое отражение в более высоких значениях спонтанной гиперагрегации тромбоцитов. В 2007г исследования [12] показали, что присутствие “ретикулярных” тромбоцитов снижает активность терапии АСК, что связано с увеличенным

содержанием в них циклооксигеназ COX-1 и COX-2. По мнению некоторых авторов [13], биохимическая резистентность к АСК не поддается коррекции с помощью увеличения дозы АСК. Эффект же клопидогрела превосходит таковой АСК, а их комбинация имеет синергический антитромбоцитарный и противовоспалительный эффекты.

Сопутствующий СОАС предполагает односторонние с ИБС изменения активности системного воспаления и нарушений тромбоцитарного звена гемостаза [8]. Логично было ожидать менее выраженный антиагрегантный эффект у пациентов с ИБС, ассоциированной с СОАС. Как показали собственные исследования, эффект антиагрегантной терапии зависит от формы (степени) обструктивного апноэ сна. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о наличии более высоких значений провоспалительных цитокинов на фоне моноантиагрегантной терапии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС, по сравнению с легкой степенью обструкции, а также у пациентов с инфарктом миокарда, не подвергнутых коронарному вмешательству без СОАС.

Сохранение более высоких уровней IL-1 β у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС на монотерапии АСК по сравнению с уровнем цитокина на фоне двойной антиагрегантной терапии свидетельствуют о различной выраженности противовоспалительного эффекта моно- и двойной антиагрегантной терапии. Потенцирование или синергизм противовоспалительного действия сочетания АСК с клопидогрелом [14] реализуется в менее высоких значениях IL-1 β и IL-6.

Заключение

Стабильное течение ИБС, ассоциированное со среднетяжелой и тяжелой формой СОАС, сопровождается более высокими уровнями провоспалительных IL-1 β и IL-6 по сравнению с пациентами без СОАС и перенесших инфаркт миокарда без коронарного вмешательства.

Сочетанное применение клопидогрела и АСК сопровождается потенцированием антиагрегантного и противовоспалительного эффектов, что отражается в более низких значениях провоспалительных цитокинов и более низкой агрегационной активностью тромбоцитов при стабильной ИБС, независимо от сопутствующего СОАС.

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

Литература/References

1. Blum A, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Endothelial Dysfunction and Inflammation after Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2004;94:1420-3. doi:10.1016/j.amjcard.2004.07.146.
2. Welt F, Tso C, Edelman E, et al. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vasc Med.* 2003;8;1:1-7. doi:10.1191/1358863x03vm462oa.
3. Caixeta AM, Brito FS Jr, Costa MA. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69(4):500-7. doi:10.1002/ccd.21007.
4. Arzamastsev DD, Karpenko AA, Kostyuchenko GI. Endovascular plastics and vascular inflammation, the relationship and influence on the development of lower limb arterial restenosis. *Pathology of blood circulation and heart surgery.* 2012; 16(1):51-5. (In Russ.) Арзамасцев Д.Д., Карпенко А.А., Костюченко Г.И. Эндоваскулярная пластика и сосудистое воспаление, взаимосвязь и влияние на развитие рестеноза артерий нижних конечностей. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* Новосибирск. 2012; 16(1):51-5. doi:10.21688/1681-3472-2012-1-51-55.
5. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation.* 2002;102:1135-43. doi:10.1161/hc0902.104353.
6. Hauser TH, Salastekar N, Schaefer EJ, et al. Effect of targeting inflammation with salsalate: the TINSAL-CVD randomized clinical trial on progression of coronary plaque in overweight and obese patients using statins. *JAMA Cardiol.* 2016;1:1413-23. doi:10.1001/jamacardio.2016.0605.
7. Voronin IM. Obstruction of the upper respiratory tract during sleep as a risk factor for cardiovascular diseases. *Clinical medicine.* 2001;1:4-8. (In Russ.) Воронин И.М. Обструкция верхних дыхательных путей во время сна как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина.* 2001;1:4-8.
8. Markin AV, Tseymakh IYa, Nagaytsev VM. The impact of CPAP therapy on the indicators of systemic inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Bulletin of modern clinical medicine.* 2014;1:5-8. (In Russ.) Маркин А.В., Цеймах И.Я., Нагайцев В.М. Влияние CPAP-терапии на показатели системного воспаления у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Вестник современной клинической медицины.* 2014;1:5-8. doi:10.20969/VSKM.2014.7(1).1-84.
9. Pitchford SC. Novel uses for anti-platelet agents as anti-inflammatory drugs. *British J Pharmacol.* 2007;152;7:987-1002. doi:10.1038/sj.bjp.0707364.
10. Lee SH, Yang JH, Choi SH, et al. Duration of dual antiplatelet therapy in patients treated with percutaneous coronary intervention for coronary chronic total occlusion. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176737. doi:10.1371/journal.pone.0176737.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(9):1751-62. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.
12. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *JACC.* 2008;52:743-9. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.031.
13. Frolova NS, Shakhnovich RM, Kaznacheeva EM, et al. Aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. Part 1. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010;9(6):40-6. (In Russ.) Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Казначеева Е.М. и др. Резистентность к аспирину у больных с острым коронарным синдромом. Часть 1. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(6):40-6.
14. Grinshtejn Yul, Kosinova AA, Grinshtejn IYu. Control of antiplatelet therapy: a crisis of confidence or the search for new solutions? *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2013;9;6:682-9. (In Russ.) Гринштейн Ю. И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Контроль антитромбоцитарной терапии: кризис доверия или поиск новых решений? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013;9;6:682-9. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-6-682-689.

Приобретение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в терапии кардиологических заболеваний в субъектах Дальневосточного федерального округа

Соболева М. С.¹, Лоскутова Е. Е.²

¹ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России. Хабаровск; ²ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов Минобрнауки России. Москва, Россия

Цель. Сравнительный анализ структуры приобретения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в терапии кардиологических заболеваний в субъектах Дальневосточного федерального округа.

Материал и методы. Данные о реализации в аптечных организациях (n=122) в 2019г в Хабаровском крае (ХК), Сахалинской области (СО), Приморском крае (ПК). Внутригрупповой анализ. Ценовое сегментирование. Статистический анализ (критерии Краскела-Уоллиса, Спирмена, факторный анализ).

Результаты. Терапевтическая группа блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) характеризуется относительно невысокими показателями реализации в натуральном эквиваленте в ХК — 7,67%, в СО — 8,45%, в ПК — 9,75%. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) остаются одними из самых применяемых кардиологических препаратов. В ХК суммарная доля их реализации — 28,9%, в СО — 31,12%, в ПК — 26,93%. Лидерами в терапевтических группах были лозартан и эналаприл. Статистически значимых отличий распределения показателей продаж между субъектами не выявлено.

Заключение. Относительно недавно зарегистрированные средства (азилсартан, олмесартан, ирбесартан, эпросартан), а также вещества с узкой ассортиментной линейкой/отсутствием препаратов-генериков (зофеноприл, хинаприл, фозиноприл), чаще характе-

ризуются незначительными показателями приобретения пациентами. Максимальные продажи у наиболее востребованных БРА (лозартан, валсартан, кандесартан) приходятся на ценовой сегмент 100-500 руб. Наиболее популярные международные непатентованные наименования в терапевтическом классе ИАПФ (каптоприл, лизиноприл, эналаприл) характеризуются высокими долями продаж в ценовых сегментах <100 руб.

Ключевые слова: кардиологические заболевания, терапия, приобретение препаратов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/02-2020

Рецензия получена 13/02-2020

Принята к публикации 17/03-2020



Для цитирования: Соболева М. С., Лоскутова Е. Е. Приобретение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в терапии кардиологических заболеваний в субъектах Дальневосточного федерального округа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(2):2473. doi:10.15829/1728-8800-2020-2473

Acquisition of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors for the treatment of cardiovascular diseases in regions of the Far Eastern Federal District

Soboleva M. S.¹, Loskutova E. E.²

¹Far Eastern State Medical University. Khabarovsk; ²Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

Aim. A comparative analysis of the acquisition pattern of the renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors for the treatment of cardiovascular diseases in subjects of the Far Eastern Federal District.

Material and methods. We used marketing data of pharmacy organizations (n=122) in 2019 in the Khabarovsk Krai (KK), Sakhalin Oblast (SO), and Primorsky Krai (PK). Intra-group analysis, price segmentation, and statistical analysis (Kruskal-Wallis test, Spearman's correlation coefficient, factor analysis) were performed.

Results. Angiotensin II receptor blockers (ARBs) are characterized by relatively low levels of sales in KK — 7,67%, in SO — 8,45%, and in PK — 9,75%. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors remain one of the most used cardiovascular medications. In KK, their total share

of sales is 28,9%, in SO — 31,12%, in PK — 26,93%. The leaders were losartan and enalapril. There were no significant differences in the distribution of sales between regions.

Conclusion. Recently registered medicines (azilsartan, olmesartan, irbesartan, eprosartan), as well as substances with a narrow assortment/without generic drugs (zofenopril, quinapril, fozinopril), are more often characterized by low sales. The maximum sales of most popular ARBs (losartan, valsartan, candesartan) accrue to the price segment of 100-500 rubles. The most popular international nonproprietary names of the ACE inhibitors (captopril, lisinopril, enalapril) are characterized by high sales in price segments <100 rubles.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: martimser@mail.ru

Тел.: +7 (914) 203-08-28

[Соболева М. С.* — к.биол.н., доцент кафедры фармации и фармакологии, ORCID: 0000-0002-5452-0584, Лоскутова Е. Е. — доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации Медицинского института, ORCID: 0000-0002-1514-0941].

Key words: cardiovascular diseases, therapy, drug acquisition, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers.

Relationships and Activities: not.

Soboleva M. S.* ORCID: 0000-0002-5452-0584, Loskutova E. E. ORCID: 0000-0002-1514-0941.

*Corresponding author: martimser@mail.ru

Received: 06/02-2020

Revision Received: 13/02-2020

Accepted: 17/03-2020

For citation: Soboleva M. S., Loskutova E. E. Acquisition of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors for the treatment of cardiovascular diseases in regions of the Far Eastern Federal District. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2473. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2473

БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДФО — Дальневосточный федеральный округ, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, МНН — международное непатентованное наименование, ПК — Приморский край, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СО — Сахалинская область, ХК — Хабаровский край.

Введение

Артериальная гипертензия остается одной из наиболее распространенных патологий и ведущим фактором риска других сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда), а также провоцирует развитие поражений органов-мишеней, например гипертрофию левого желудочка. Так, по данным многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) ($n=18305$) повышенным артериальным давлением страдают 33,8% обследуемых пациентов [1]. Терапия данной нозологии подразумевает регулярное применение пациентом лекарственных препаратов [2], поэтому важное значение имеет не только выбор эффективного и безопасного препарата, но и сохранение приверженности к лечению [3]. Так, по данным Семенов О. Н., только “37,1% пациентов с артериальной гипертензией регулярно наблюдаются у врача и 62,2% принимают лекарственные препараты постоянно” [4]. Значимым фактором в формировании приверженности, особенно при самостоятельном приобретении препаратов, также является стоимость, косвенные затраты и потенциальная выгода для больного [5]. В связи с этим актуален доступ медицинских специалистов к информации о терапевтической эквивалентности лекарственных средств, торговых наименований и их фармакоэкономических преимуществах [6, 7]. Тем не менее, результаты многих исследований демонстрируют, “что далеко не всегда генерик соответствует оригинальному препарату и ставить знак равенства между оригиналом и генериком нельзя” [8–10]. При этом основным аргументом в пользу выбора конкретного препарата-генерика, чаще всего является его экономическая доступность для пациента.

Для оценки предпочтений докторов и пациентов в отношении выбора лекарственного средства и препарата, необходим фармакоэпидемиологический анализ. Ситуация с кардиологической патологией в регионах Дальнего Востока является относительно благоприятной по сравнению с показате-

лями по Российской Федерации в целом. Так, в 2018г заболеваемость населения болезнями системы кровообращения (зарегистрировано заболеваний у пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни, на 1 тыс. чел.) составила 25,9 при среднероссийском показателе — 32,6 [11]. Для проведения дальнейшего исследования авторами были выбраны регионы, характеризующиеся географическим соседством, высокой, для Дальневосточного федерального округа (ДФО), плотностью населения, развитием промышленности и схожим уровнем заболеваемости сердечно-сосудистой патологией: Хабаровский край (ХК), Сахалинская область (СО), Приморский край (ПК). Несмотря на обозначенные параметры, в субъектах наблюдается разная динамика фармацевтического рынка (рисунок 1). Так, за период с 2016–2018гг “розничная продажа лекарственных средств и изделий, применяемых в медицинских целях, ортопедических изделий” в СО увеличилась всего на 1,38%, а в ПК на — 59% [11, 12]; при этом средний уровень инфляции в Российской Федерации составил 6,8% [13].

В качестве объекта исследования были выбраны препараты, назначаемые для снижения артериального давления/нагрузки на сердце, в качестве устраняющих наиболее распространенные факторы развития сердечно-сосудистых осложнений. В данной статье представлены результаты сегментирования ассортимента лекарственных средств, по самым применяемым терапевтически классам — блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [14].

Целью исследования является анализ структуры приобретения ингибиторов РААС в терапии кардиологических заболеваний в субъектах ДФО.

Материал и методы

Для проведения анализа использовались данные о реализации лекарственных препаратов в аптечных организациях ($n=122$) за период 2019г. Препараты приобретались пациентами самостоятельно за полную стоимость. Выборочная совокупность определялась исходя из объема генеральной совокупности — общего количества аптечных организаций в регионах ($n=1614$): в ХК (65 из 629), СО (25 из 195), ПК (32 из 790) [15]. Таким образом, объем

выборки составил 7,56%, а ошибка выборки 8,53 (доверительная вероятность 95%, данные о доле признака отсутствуют)¹, что является “обыкновенной надежностью” для медико-социологического исследования [16]. На основе полученных данных была создана общая база продаж в натуральном эквиваленте (по количеству упаковок) с использованием Microsoft Office Excel 2015. Из списка были исключены лекарственные формы для инъекций, поскольку парентеральное введение препаратов в большинстве случаев не подразумевает их регулярного применения. На следующем этапе рассчитывали суммарные показатели продаж (доли) всех международных непатентованных наименований (МНН). Далее проводили кодировку цен лекарственных препаратов в восьми сегментах: ≤50 руб.; 50,01-100 руб.; 100,01-300 руб.; 300,01-500 руб.; 500,01-1000 руб.; 1000,01-2000 руб.; 2000,01-3000 руб.; ≥3000,01 руб. На следующем этапе работы проводили сортировку лекарственных препаратов в соответствии

¹ Калькулятор расчета ошибки и размера выборки (для простой случайной выборки). Режим доступа <http://fdgroup.ru/poleznaya-informatsiya/stati/vyborka-tipy-vyborok-raschet-oshibki-vyborki/>

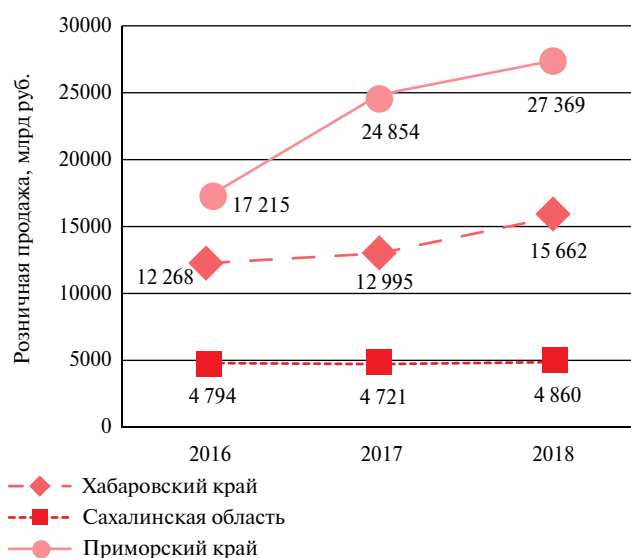
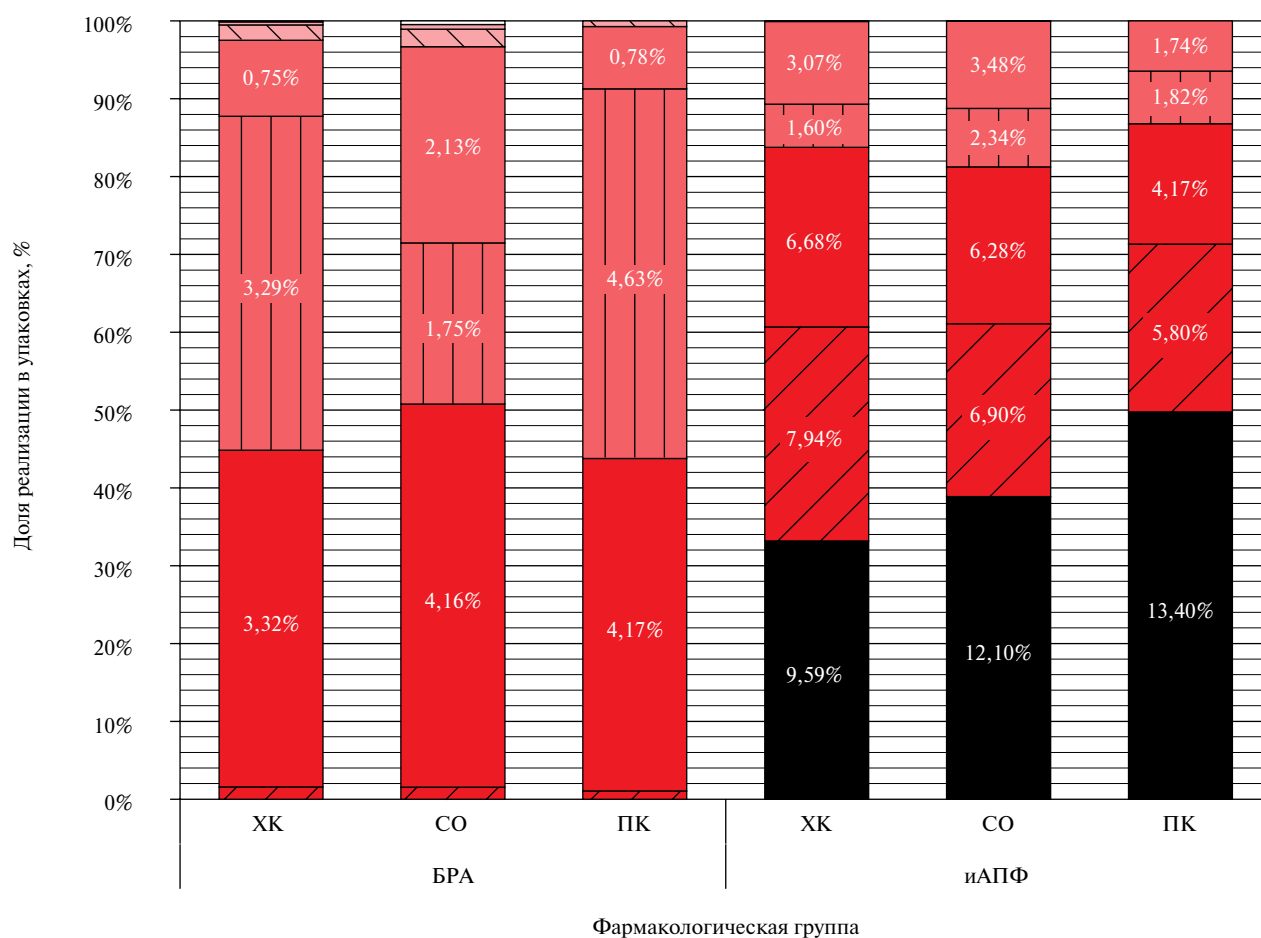


Рис. 1 Розничная продажа лекарственных средств и изделий, применяемых в медицинских целях, ортопедических изделий.



□ >3000 руб.
 ■ 2000-3000 руб.
 ■ 1000-2000 руб.
 ■ 500-1000 руб.
 ■ 300-500 руб.
 ■ 100-300 руб.
 ■ 50-100 руб.
 ■ <50 руб.

Рис. 2 Розничная продажа лекарственных средств и изделий, применяемых в медицинских целях, ортопедических изделий. Примечание: подписи данных приводятся только на наиболее востребованных у пациентов сегментах.

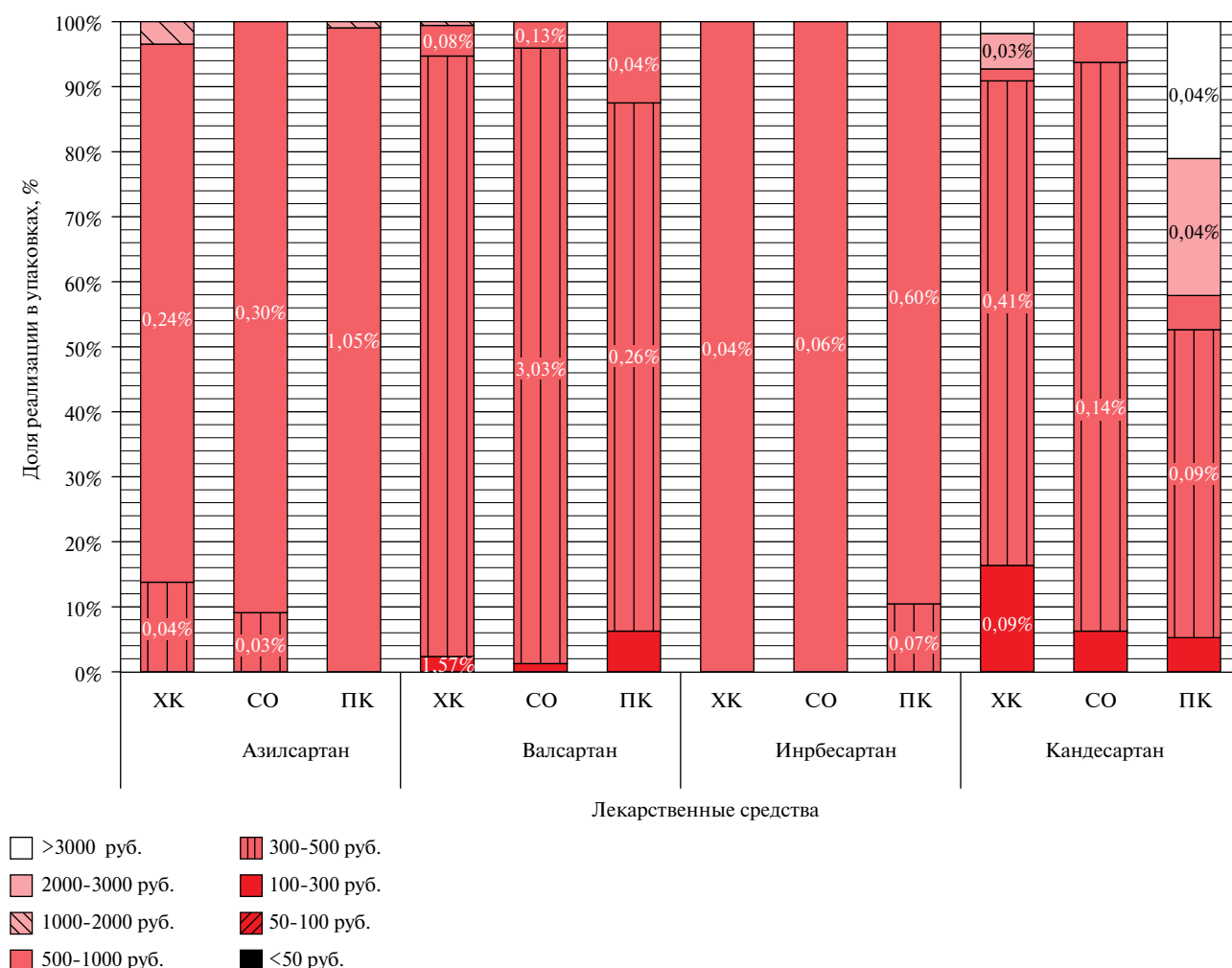


Рис. 3 Структура реализации БРА (по количеству упаковок) в различных ценовых сегментах в трех регионах ДФО (часть 1).
Примечание: подписи данных приводятся только на наиболее востребованных у пациентов сегментах.

с терапевтическим классом, МНН, кодом ценового диапазона. Далее вычисляли долю каждого ценового сегмента у конкретного МНН в общей структуре реализации. Использовали пакет “Анализ данных” и “Промежуточные итоги”. Статистический анализ данных проводили с применением программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25 (русскоязычная версия) с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса, а также коэффициента корреляции Спирмена и факторного анализа. Нулевая гипотеза о равенстве медиан отвергалась при $p < 0,05$. Корреляция считалась значимой при $p < 0,05$. Ограничения исследования: комбинированные препараты учитывались под собственными МНН, анализ их приобретения в настоящей статье не представлен.

Результаты

Терапевтическая группа блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) характеризуется относительно невысокими показателями реализации в натуральном эквиваленте (рисунок 2). Так, суммарная доля продаж в ХК в 2019г составила 7,67%, в СО — 8,45%, в ПК — 9,75%. В ХК и ПК максимальный спрос на данную группу препаратов при-

ходил на ценовые сегменты 100-300 руб. и 300-500 руб. В СО существенная доля реализации приходится на ценовой диапазон 500-1000 руб.

Несмотря на риск возникновения феномена “ускользания” фармакологического эффекта, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) остаются одними из самых применяемых кардиологических препаратов. Так, в ХК суммарная доля их реализации в натуральном эквиваленте составила 28,9%, в СО — 31,12%, в ПК — 26,93%. Причем максимальные показатели продаж наблюдаются в ценовом сегменте ≤ 50 руб., а также 50-100 руб. (60% приобретенных упаковок ИАПФ).

Эффективность фармакологической группы препаратов БРА не зависит от активности РААС, пола и возраста пациента. Применение данного класса характеризуется высокой приверженностью вследствие достаточной эффективности и хорошей переносимости, прежде всего за счет отсутствия сухого кашля при применении [14]. Предпочтения медицинских специалистов, а также пациентов при приобретении БРА приведены на рисунках 3, 4.

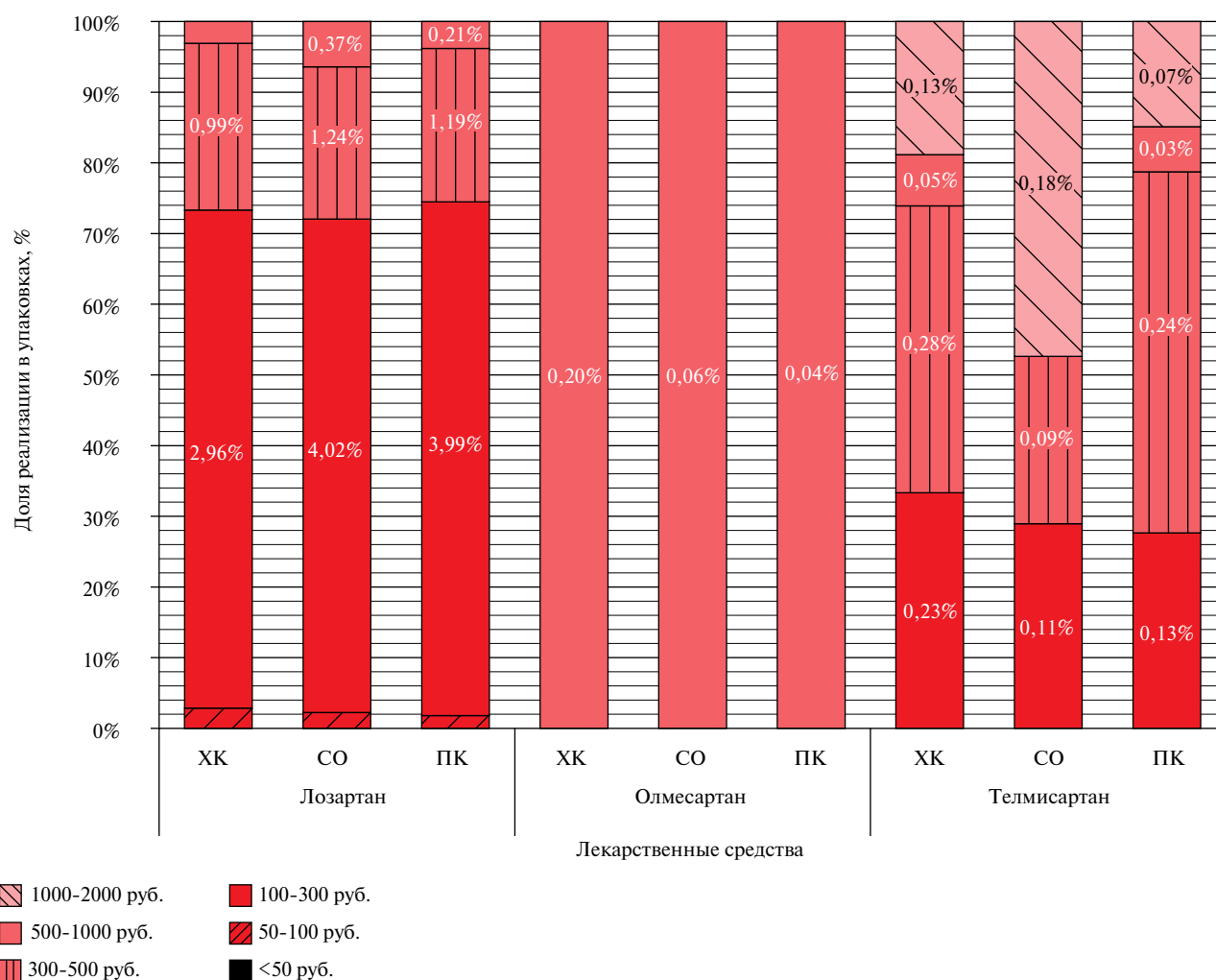


Рис. 4 Структура реализации БРА (по количеству упаковок) в различных ценовых сегментах в трех регионах ДФО (часть 2).
Примечание: подписи данных приводятся только на наиболее востребованных у пациентов сегментах.

Структура реализации по ценовому диапазону определяется, прежде всего, самим МНН. Так, для относительно недавно зарегистрированного азилсартана (2016г), наибольшие продажи приходятся на сегмент 500-1000 руб. Наибольшим спросом данное средство пользуется в ПК — доля реализации >1%. Схожая ситуация наблюдается при покупке ирбесартана, но доли продаж очень незначительные.

Востребованными для проведения медикаментозной терапии остаются валсартан и кандесартан, несмотря на изъятие ряда торговых наименований (Валз, Валсартан, Нортиван и др.) из аптечных организаций вследствие обнаружения в субстанции в 2019г примеси N-нитрозодиметиламина. Валсартан наибольшим спросом пользуется в ценовом сегменте 300-500 руб. во всех регионах. Наибольшие показатели продаж наблюдались в СО, наименьшие — в ПК. Кандесартан характеризуется высокими продажами в сегменте 2000-3000 руб., а также ≥3000 руб. в ПК.

Лидером в терапевтическом классе в исследуемых регионах оказался лозартан. Более 70% от его

реализованных упаковок приходятся на сегменты 100-300 руб. Также высокий спрос на препарат наблюдается в диапазоне 300-500 руб. Доля продаж олмесартана была в 2019г незначительной (<0,2%). Наиболее высокие показатели реализации телмисартана наблюдались в сегментах 100-300 и 300-500 руб. (>70%) в ХК и ПК. В СО наблюдается перераспределение предпочтений потребителей в пользу торговых наименований данного МНН в ценовом диапазоне 1000-2000 руб.

ИАПФ остаются одной из самых востребованных фармакологических групп для лечения кардиологической патологии. Возможным недостатком является то, что “препараты не могут полностью подавить избыточную активность РААС, т.к. 70-80% ангиотензина II синтезируется в органах и тканях без участия ангиотензинпревращающего фермента” [14]. Тем не менее, их эффективность подтверждена большим количеством клинических испытаний, что находит отражение в рекомендациях терапии артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности по всему миру. Не исключением

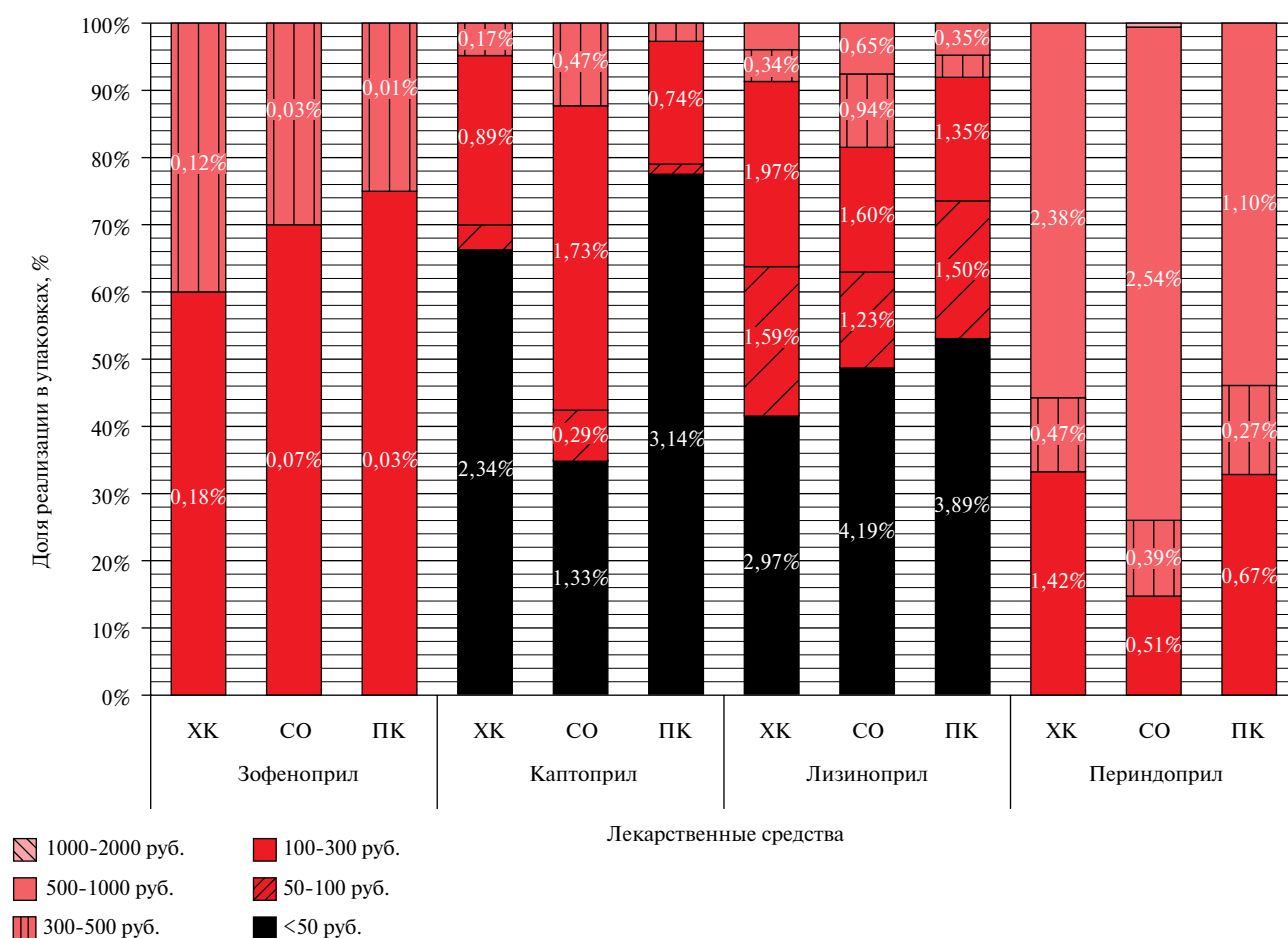


Рис. 5 Структура реализации ИАПФ (по количеству упаковок) в различных ценовых сегментах в трех регионах ДФО (часть 1).
Примечание: подписи данных приводятся только на наиболее востребованных у пациентов сегментах.

является и Российская Федерация, поэтому на следующем этапе работы авторами было проведено исследование предпочтений приобретения пациентами ИАПФ во всех ценовых сегментах. Структура реализации в натуральном эквиваленте представлена на рисунках 5, 6. Исследуемые регионы характеризуются низким спросом на зофеноприл и хинаприл. Показатели продаж составляют $<0,2\%$. Высокой остается доля продаж каптоприла, в ПК $>4\%$. Несмотря на то, что данное средство не требует активации в печени, тем не менее, кратность применения 3 раза/сут. создает определенные сложности для его регулярного использования. В ХК и ПК максимальные величины реализации наблюдались в сегменте ≤ 50 руб., а в СО — 100-300 руб.

Гидрофильный лизиноприл является одним из самых востребованных препаратов в данной группе, тем не менее, $>80\%$ продаж приходится на ценовые сегменты ≤ 300 руб. Схожая ситуация наблюдается у лидера терапевтического класса эналаприла. Суммарная доля его реализации в трех исследуемых субъектах $\sim 12\%$ от приобретенных упаковок, причем на экономически доступные сегменты ≤ 300 руб. приходится $>95\%$ от реализованных упаковок.

Интересным является распределение предпочтений при приобретении периндоприла. Несмотря на достаточно широкую ассортиментную линейку наибольшие показатели реализации ($>50\%$) приходятся на ценовой диапазон 500-1000 руб. Торговые наименования рамиприла и фозиноприла в ценовых сегментах ≤ 100 руб. на фармацевтическом рынке регионов не представлены. Фозиноприл наиболее востребован в ценовом диапазоне 100-300 руб. в ХК и СО. Спрос на данное МНН в ПК незначителен, при этом наблюдается перераспределение предпочтений в сторону рамиприла в сегменте 300-500 руб. В ХК показатели продаж рамиприла равномерно распределены в трех диапазонах 100-1000 руб.; в СО наибольшим спросом пользуются торговые наименования в диапазоне 300-500 руб.

Статистический анализ полученных результатов с использованием критерия Краскела-Уоллиса не выявил значимых отличий распределения предпочтений при приобретении ИАПФ и БРА в трех субъектах ДФО (независимые выборки): p (асимп.) $= 0,643$. Корреляционная связь (коэф. Спирмена) между структурой приобретения препаратов и регионом ДФО также отсутствовала: $r_s = 0,04 \ 0,071 \ 0,1$;

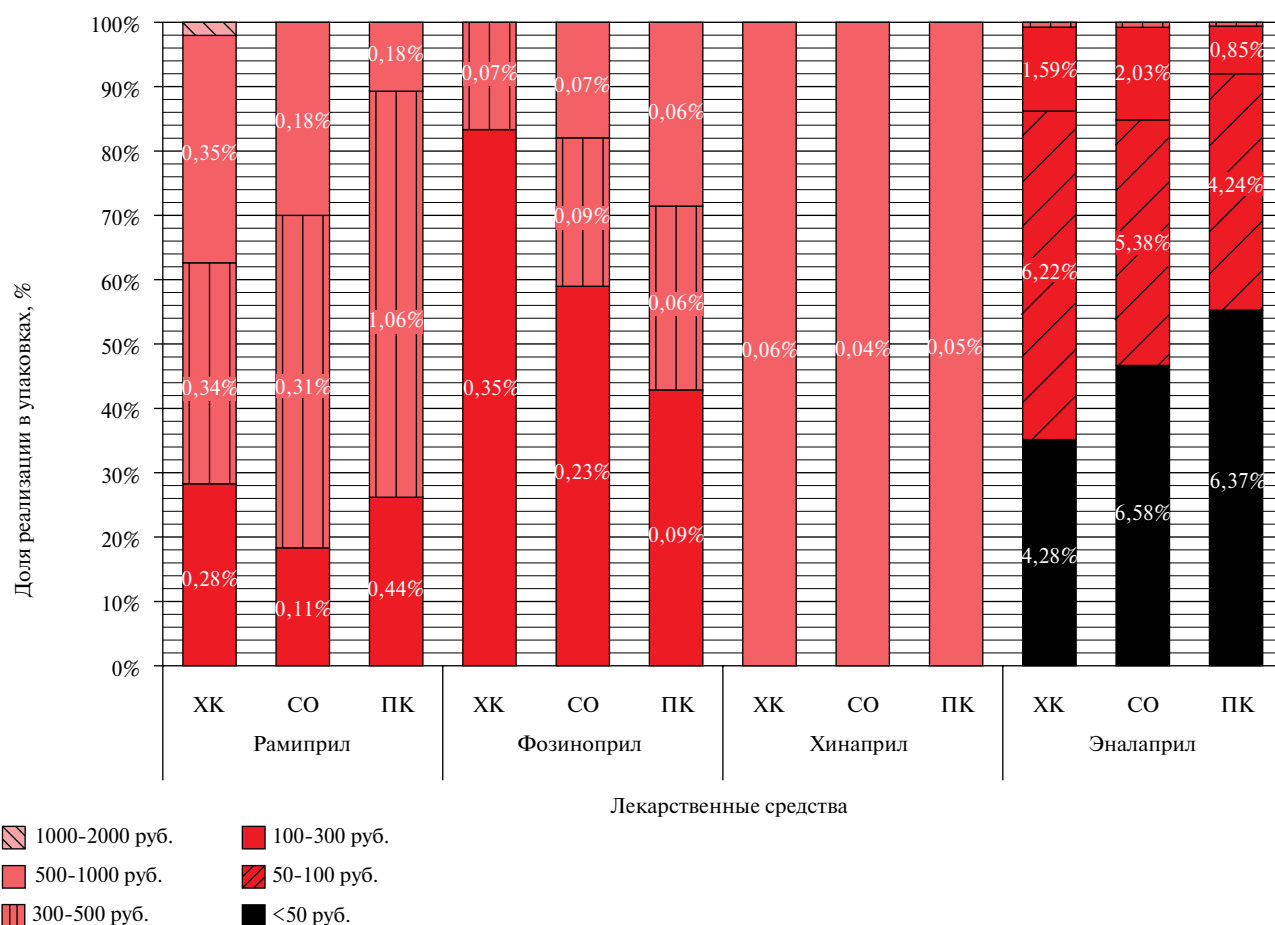


Рис. 6 Структура реализации ИАПФ (по количеству упаковок) в различных ценовых сегментах в трех регионах ДФО (часть 2).
Примечание: подписи данных приводятся только на наиболее востребованных у пациентов сегментах.

p (двустор.) = 0,375. Аналогичные результаты получены с применением факторного анализа: корреляция $6,6 \times 10^{-4}$; p (одност.) = 0,497.

Обсуждение

Наблюдаемые структуры приобретения БРА можно объяснить менее узким ассортиментом доступных препаратов-генериков в данной терапевтической группе, средней ценой (>100 руб. для большинства воспроизведенных средств), высокой частотой приобретения пациентами оригинальных торговых наименований. Для фармакологического класса ИАПФ характерен широкий ассортимент МНН, а также торговых наименований во всех ценовых диапазонах, что делает эти препараты доступными для населения ДФО. Таким образом, можно сделать вывод о значении фактора цены, что доказывает необходимость и важность результатов исследований терапевтической эквивалентности.

Относительно низкий спрос на недавно зарегистрированные азилсартан и ирбесартан можно объяснить малым ассортиментом торговых наименований представленных на фармацевтическом рынке регионов, а также их высокой ценой >300 руб.

за упаковку. Изъятие ряда торговых наименований валсартана не привело к существенному сокращению спроса на данное МНН, за исключением ПК, где произошло перераспределение предпочтений в пользу кандесартана в более высоком ценовом диапазоне. Значительный спрос на лозартан можно объяснить широкой ассортиментной линейкой торговых наименований, обилием препаратов-генериков, а также включением его в “Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год” и минимальный ассортимент лекарственных препаратов². Невысокий спрос на олме-

² Распоряжение Правительства РФ от 10 декабря 2018г № 2738-р “Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи”.

сартан можно объяснить присутствием на фармацевтическом рынке всего одного торгового наименования (за исключением комбинированных препаратов) с ценой >500 руб. за упаковку. Рост интереса медицинских специалистов и пациентов к телмисартану в СО также можно объяснить достаточным ассортиментом и относительно высокой среднемесячной номинальной начисленной заработной платой (в 1,8 раза выше среднероссийского и показателя по ХК и ПК) [17].

В группе ИАПФ незначительное приобретение зофеноприла и хинаприла также может быть связано с узкой ассортиментной линейкой торговых наименований. Высокие показатели реализации каптоприла могут быть объяснены самостоятельным приобретением препарата для лечения подъемов артериального давления и гипертонического криза.

Данные реализации наиболее востребованных МНН (лизиноприл и эналаприл) доказывают значимость фактора цены во всех исследуемых субъектах и ориентацию не только, на эффективность и безопасность препаратов, но и на их стоимость. Тем не менее, высокий спрос на периндоприл в ценовом сегменте >500 руб., может быть объяснен предпочтением дорогостоящих оригинальных препаратов, возможно, в связи с их активным продвижением, особенно в СО — регионе с высоким уровнем дохода. Фозиноприл и рамиприл пользуются спросом в средних ценовых сегментах, что, вероятно, обусловлено отсутствием более дешевых торговых наименований и невостребованностью дорогостоящих торговых наименований в связи с предпочтением данным случае БРА.

Литература/References

1. Muromtseva GA, Kontsevaia AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
2. Rumyantsev N, Rumyantsev A, Magomedova R, et al. Main groups of antihypertensive drugs consumption in 2007-2013 in Russian Federation. Drugs and rational pharmacotherapy. 2014;3:18-25. (In Russ.) Румянцев Н.А., Румянцев А.С., Магомедова Р.Г. и др. Динамика потребления антигипертензивных препаратов в 2007-2013 гг. на территории Российской Федерации. Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. 2014;3:18-25.
3. Mangileva TA. Treatment adherence and its efficacy in real circumstances in patients with first grade arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(1):10-5. (In Russ.) Мангилева Т.А. Приверженность лечению и его эффективность в реальных условиях у больных артериальной гипертензией первой степени. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(1):10-5. doi:10.15829/1728-8800-2016-1-10-15.
4. Semenova ON, Naumova EA, Bulaeva YuV. The prevalence of hypertension and adherence to its treatment among a wide audience of social networks: results from the internet survey. Cardiology: opinion news, training. 2019;7(1):15-23. (In Russ.) Семенова О.Н., Наумова Е.А., Булаева Ю.В. Распространенность артериальной гипертензии и приверженность к ее лечению среди широкой аудитории социальных сетей: результаты интернет-опроса. Кардиология: новости мнения, обучение. 2019;7(1):15-23. doi:10.24411/2309-1908-2019-11002.
5. Nikolayev NA, Skirdenko YP, Bunova SS, et al. Rational Pharmacotherapy in Cardiology: from Minimization of Expenses to Effective Management. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(2):292-7. (In Russ.) Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Бунова С.С. и др. Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от минимизации расходов к эффективному управлению. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(2):292-7. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-292-297.
6. Sokolov AV, Kukes VG, Bunyatyan ND, et al. Therapeutic equivalence, bioequivalence and interchangeability of medicinal products. Doctor. 2015;10:32-5. (In Russ.) Соколов А.В., Кукес В.Г.,

Заключение

Несмотря на преимущества терапевтического класса БРА, наибольшую долю реализации в натуральном эквиваленте имеют ИАПФ. Лидером по количеству приобретаемых упаковок являются лозартан и эналаприл. Относительно недавно зарегистрированные МНН (азилсартан, олмесартан, ирбесартан, эпросартан) как правило, характеризуются узкой ассортиментной линейкой/отсутствием препаратов-генериков и незначительными показателями приобретения. Максимальные продажи у наиболее востребованных БРА (лозартан, валсартан, кандесартан) приходится на ценовой сегмент 100-500 руб., а при выборе торговых наименований телмисартана отмечен также высокий спрос на дорогостоящие препараты.

Наиболее популярные МНН в терапевтическом классе ИАПФ (каптоприл, лизиноприл, эналаприл) характеризуются высокими долями продаж в ценовых сегментах ≤100 руб., что доказывает значение фактора цены препарата для проведения медикаментозной терапии хронического кардиологического заболевания. Препараты с узкой ассортиментной линейкой (зофеноприл, хинаприл, фозиноприл) редко назначаются специалистами/приобретаются пациентами. Спрос на дорогостоящие средства наиболее высок у рамиприла и периндоприла, что в данном случае доказывает предпочтения в отношении конкретных торговых наименований.

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

- Бунятян Н.Д. и др. Терапевтическая эквивалентность, био-эквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных средств. Врач. 2015;10:32-5.
7. Morozova TE, Vartanova OA, Andreev SS. Current issues in the choice antihypertensive drugs. Consilium Medicum. 2016;18(5):17-22. (In Russ.) Морозова Т.Е., Вартанова О.А., Андреев С.С. Актуальные вопросы выбора антигипертензивных препаратов. Consilium Medicum. 2016;18(5):17-22.
8. Tarlovskaya EI, Chudinovskii TI. Comparative prospective clinical economic study of original and generic bisoprolol in patients with coronary heart disease. Kardiologiya. 2016;56(5):12-7. (In Russ.) Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Сравнительное клинико-экономическое проспективное исследование оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2016;56(5):12-7. doi:10.18565/cardio.2016.5.12-17.
9. Ruksin VV, Grishin OV, Onuchin MV. Comparison of the effectiveness of preparations containing moxonidine during emergency antihypertensive therapy. Systemic hypertension. 2015;12(2):8-12. (In Russ.) Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. Системные гипертензии. 2015;12(2):8-12.
10. Grigor'eva NYu. Brand-name products and generics: an issue? RMJ. 2016;19:1301-7. (In Russ.) Григорьева Н.Ю. Оригиналы и генерики: есть ли проблема? РМЖ. 2016;19:1301-7.
11. Health care in Russia. Annex to the collection (information on the regions of the Russian Federation) 2019. Access mode: <https://gks.ru/folder/210/document/13218> (Date of access February 03, 2020). (In Russ.) Здравоохранение в России. Приложение к сборнику (информация в разрезе субъектов Российской Федерации) 2019. Режим доступа: <https://gks.ru/folder/210/document/13218> (Дата обращения 03 февраля 2020).
12. Health care in Russia. Annex to the collection (information on the regions of the Russian Federation) 2017. URL: <https://gks.ru/folder/210/document/13218> (Date of access February 03, 2020). (In Russ.) Здравоохранение в России. Приложение к сборнику (информация в разрезе субъектов Российской Федерации) 2017. Режим доступа: <https://gks.ru/folder/210/document/13218> (Дата обращения 03 февраля 2020).
13. Year-on-year inflation rate table. URL: <https://uroven'-inflyacii.rf/tablicy-inflyacii> (Date of access February 03, 2020). (In Russ.) Таблица уровня инфляции по месяцам в годовом исчислении. Режим доступа: <https://uroven'-inflyacii.rf> (Дата обращения 03 февраля 2020).
14. Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
15. Directory of Organizations of Russia: Pharmacies. URL: <http://www.orgpage.ru/habarovskiy-kray/%D0%B0%D0%BF%D1%82%D0%B5%D0%BA%D0%B8/>; <http://www.orgpage.ru/sahalinskaya-obl/%D0%B0%D0%BF%D1%82%D0%B5%D0%BA%D0%B8/>; <http://www.orgpage.ru/primorskiy-kray/%D0%B0%D0%BF%D1%82%D0%B5%D0%BA%D0%B8/> (Date of access December 30, 2019). (In Russ.) Справочник организаций России: аптеки. Режимы доступа: <http://www.orgpage.ru/habarovskiy-kray/%D0%B0%D0%BF%D1%82%D0%B5%D0%BA%D0%B8/>; <http://www.orgpage.ru/sahalinskaya-obl/%D0%B0%D0%BF%D1%82%D0%B5%D0%BA%D0%B8/>; <http://www.orgpage.ru/primorskiy-kray/%D0%B0%D0%BF%D1%82%D0%B5%D0%BA%D0%B8/> (Дата обращения 30 декабря 2019).
16. Koshevoj OS, Karpova MK. Determination of the volume of sample population during regional sociological research. News of higher education institutions. Volga region. Social sciences. 2011;2(18):98-104. (In Russ.) Кошевой О.С., Карпова М.К. Определение объема выборочной совокупности при проведении региональных социологических исследований. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Общественные науки. 2011;2(18):98-104.
17. Average monthly nominal accrued wages of employees in the economy as a whole for the constituent entities of the Russian Federation in 2013-2019. Labour market, employment and wages. Official statistics. Federal State Statistics Service. URL: https://www.gks.ru/labor_market_employment_salaries (Date of access February 03, 2020). (In Russ.) Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике по субъектам Российской Федерации в 2013-2019 гг. Рынок труда, занятость и заработная плата. Официальная статистика. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: https://www.gks.ru/labor_market_employment_salaries (Дата обращения 03 февраля 2020).

Хирургическое лечение острой расслаивающей аневризмы восходящего отдела аорты у пациента с протезированием аортального клапана в анамнезе: случай из практики

Зекрияева С. Р.¹, Захарьян Е. А.¹, Ризк Г. Э.², Снитсер А. А.², Белоусов М. С.², Левский К. В.³

¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского. Симферополь; ²ГБУЗ Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко». Симферополь; ³ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская центральная районная клиническая больница». Симферополь, Россия

Ключевые слова: расслаивающая аневризма аорты, протезирование аортального клапана, рестернотомия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/03-2020

Рецензия получена 17/03-2020

Принята к публикации 19/03-2020



Для цитирования: Зекрияева С. Р., Захарьян Е. А., Ризк Г. Э., Снитсер А. А., Белоусов М. С., Левский К. В. Хирургическое лечение острой расслаивающей аневризмы восходящего отдела аорты у пациента с протезированием аортального клапана в анамнезе: случай из практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2489. doi:10.15829/1728-8800-2020-2489

Surgical management of acute dissecting aneurysm of the ascending aorta in a patient with a history of aortic valve replacement: a case report

Zekriyeva S. R.¹, Zakharyan E. A.¹, Rizk G. E.², Snitser A. A.², Belousov M. S.², Levsky K. V.³

¹S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Simferopol; ²N.A. Semashko Republican Clinical Hospital. Simferopol; ³Simferopol Central District Clinical Hospital. Simferopol, Russia

Key words: dissecting aortic aneurysm, aortic valve replacement, resectionotomy.

Relationships and Activities: not.

Zekriyeva S. R. ORCID: 0000-0001-7646-0570, Zakharyan E. A.* ORCID: 0000-0002-7384-9705, Rizk G. E. ORCID: 0000-0002-2351-0981, Snitser A. A. ORCID: 0000-0001-5771-9161, Belousov M. S. ORCID: 0000-0002-5400-7027, Levsky K. V. ORCID: 0000-0002-9179-1404.

Received: 13/03-2020

Revision Received: 17/03-2020

Accepted: 19/03-2020

For citation: Zekriyeva S. R., Zakharyan E. A., Rizk G. E., Snitser A. A., Belousov M. S., Levsky K. V. Surgical management of acute dissecting aneurysm of the ascending aorta in a patient with a history of aortic valve replacement: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2489. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2489

*Corresponding author: locren@yandex.ru

ЛЖ — гипертрофия ЛЖ, ЗС — задняя стенка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ОТС — относительная толщина стенки, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ТД — тканевая доплерография, ТР — трикуспидальная регургитация, ТТ ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, эхокардиографическая (-ие), HFA (Heart Failure Association) — Ассоциация сердечной недостаточности, ESC (European Society of Cardiology) — Европейское общество кардиологов.

Несмотря на значительные достижения в совершенствовании техники кардиохирургических вмешательств, лечение расслаивающей аневризмы аорты является, по-прежнему, непростой задачей [1].

Острое расслоение аневризмы восходящего отдела аорты — это жизнеугрожающее состояние, требующее экстренного хирургического вмеша-

тельства [2]. Основным методом хирургического лечения острого расслоения аневризмы восходящего отдела аорты является его протезирование в условиях искусственного кровообращения. Послеоперационная летальность составляет >30% [3].

Ниже представлен клинический случай пациента, перенесшего рестернотомию по поводу острой

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: locren@yandex.ru

[Зекрияева С. Р. — студентка 6 курса, ORCID: 0000-0001-7646-0570, Захарьян Е. А.* — к. м. н., доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-7384-9705, Ризк Г. Э. — к. м. н., зав. кардиохирургическим отделением, ORCID: 0000-0002-2351-0981, Снитсер А. А. — зав. отделением анестезиологии-реанимации с ПРИТ № 2, ORCID: 0000-0001-5771-9161, Белоусов М. С. — врач-кардиолог отделения кардиохирургии, ORCID: 0000-0002-5400-7027, Левский К. В. — врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-9179-1404].

расслаивающей аневризмы восходящего отдела аорты, тип 2 по DeBakey, с протезированием аортального клапана в 2000г.

Пациент К., 66 лет, 03.10.2019г доставлен бригадой скорой медицинской помощи в кардиологическое отделение для лечения больных с острым коронарным синдромом с жалобами на острую интенсивную режущую боль за грудиной, иррадирующую по ходу позвоночника и в межлопаточную область, повышение артериального давления до 190/100 мм рт.ст., одышку, отеки нижних конечностей. Из анамнеза заболевания: в 2000г больной перенес протезирование аортального клапана механическим двустворчатым протезом по поводу комбинированного порока, развившегося на фоне хронической ревматической болезни сердца. В дальнейшем чувствовал себя удовлетворительно, наблюдался амбулаторно.

По данным ультразвукового исследования сердца 11.04.2019: умеренная дилатация всех полостей сердца, больше левого предсердия и правого желудочка. Аорта уплотнена, склерозирована, аневризма восходящего отдела.

При поступлении: общее состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, цианоз носогубного треугольника. Частота сердечных сокращений — 86 уд./мин, пульс нитевидный. Артериальное давление — 100/60 мм рт.ст. на обеих руках.

По данным электрокардиографии 03.10.2019г: ритм синусовый, частота сердечных сокращений — 84 уд./мин, электрическая ось сердца отклонена влево, полная блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса, гипертрофия миокарда левого желудочка.

При проведении коронарографии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не выявлено. Пациент направлен на компьютерную томографию органов грудной клетки с контрастированием.

По данным компьютерной томографии от 03.10.2019г: картина диссекции восходящего отдела аорты на фоне диффузного аневризматического расширения. Состояние после протезирования аортального клапана.

Госпитализирован в кардиохирургическое отделение для проведения оперативного лечения по жизненным показаниям.

Пациент взят в операционный зал в 17:00 03.10.2019г. Интраоперационно: произведена продольная срединная рестернотомия. При ревизии: сердце плотно спаяно с перикардом и окружающими тканями; восходящая аорта аневризматически изменена

на всем протяжении, признаки расслоения от синотубулярного гребня до брахиоцефального ствола циркулярно, с максимальным диаметром 8,0-7,5 см, плотно спаяна с окружающими тканями и перикардом. При вскрытии аневризматического мешка обнаружено расслоение стенки аорты с наличием крови и тромбов между листками. По правой боковой поверхности имелось сообщение с перикардом, полость ограничена плотными спайками и сдавливает верхнюю полую вену и части правого предсердия. Запирательная функция протеза аортального клапана не нарушена, устья коронарных артерий свободны. Аневризматически измененный участок восходящей аорты резецирован от синотубулярного гребня вместе с тромбированной чашей и на 0,5 см ниже аортального зажима. Стенка проксимального конца аорты укреплена прокладками из фетра хирургического по типу “сэндвича”. Сформирован дистальный анастомоз аорты с линейным синтетическим протезом кровеносного сосуда d-30 мм, непрерывным швом проленом 4/0.

Пациент переведен в отделение интенсивной терапии в 3:30 04.10.2020г. Спустя 5 часов после окончания операции пациент пришел в сознание без признаков неврологического дефицита.

При гистологическом исследовании: стенка аорты склерозирована, разволокнена с рыхлой лимфогистиоцитарной инфильтрацией, выраженными атеросклеротическими изменениями, пристеночные тромботические массы.

Больной выписан на 15 сут. в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения и реабилитации в кардиологическом отделении.

Полноценная диагностика и своевременно оказанная помощь — ключ к спасению больных с острым расслоением аневризмы аорты. Описанный клинический случай рестернотомии по поводу резекции расслаивающей аневризмы восходящего отдела аорты с супракоронарным протезированием доказывает возможность благоприятного исхода, несмотря на тяжесть состояния пациента, протезирование аортального клапана в анамнезе, наличие тяжелой артериальной гипертензии. У данного пациента наличие большого количества спаек между аортой и перикардом явилось фактором механической защиты, что предотвратило полный разрыв аорты и возможную смерть.

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

Литература/References

1. Abdullahi YS, Athanasopoulos LV, Casula RP, et al. Systematic review on the predictive ability of frailty assessment measures in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24:619-24. doi:10.1093/icvts/ivw374.
2. Dayan V, Vignolo G, Soca G. Predictors and outcomes of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:924-33. doi:10.1016/j.jcmg.2015.10.026.
3. Zhao Y, Nicoll R, He Yh, et al. The effect of statins on valve function and calcification in aortic stenosis: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016;246:318-24. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.023.

Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция

Драпкина О. М., Джигоева О. Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) является распространенным, но трудно диагностируемым заболеванием. СНсФВ ассоциирована с коморбидностью, поэтому симптомы не всегда специфичны, что часто обуславливает длительный диагностический поиск и невозможность лечения основного заболевания и профилактики его осложнений. Основным доступным и экономически выгодным визуализирующим методом диагностики СНсФВ является трансторакальная эхокардиография. Алгоритмы диагностики СНсФВ были впервые систематизированы, и опубликованы в 2019г, что позволит улучшить ведение пациентов и предупредить развитие серьезных осложнений.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, эхокардиография, давление наполнения левого желудочка, диастолическая дисфункция, геометрия левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/01-2020

Рецензия получена 05/03-2020

Принята к публикации 16/03-2020



Для цитирования: Драпкина О. М., Джигоева О. Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2454. doi:10.15829/1728-8800-2020-2454

Modern echocardiographic criteria for heart failure with preserved ejection fraction: not only diastolic dysfunction

Drapkina O. M., Dzhiyeva O. N.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Heart failure with preserved ejection fraction (CHpEF) is a common but difficult to diagnose disease. CHpEF is associated with comorbidity, therefore, the symptoms are not always specific, which often leads to a long-term diagnostic process and the inability to treat the underlying disease and prevent its complications. The most affordable and cost-effective imaging method for the CHpEF diagnosis is transthoracic echocardiography. Diagnosis algorithms for HFpEF were first systematized and published in 2019, which will improve patient management and prevent the serious complications.

Key words: heart failure with preserved ejection fraction, echocardiography, left ventricular filling pressure, diastolic dysfunction, left ventricular geometry.

Relationships and Activities: not.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Dzhiyeva O. N. * ORCID: 0000-0002-5384-3795.

*Corresponding author:

dzhiyevaon@gmail.com, o.dzhiyeva@yandex.ru

Received: 27/01-2020

Revision Received: 05/03-2020

Accepted: 16/03-2020

For citation: Drapkina O. M., Dzhiyeva O. N. Modern echocardiographic criteria for heart failure with preserved ejection fraction: not only diastolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2454. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2454

ГЛЖ — гипертрофия ЛЖ, ЗС — задняя стенка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ОТС — относительная толщина стенки, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ТД — тканевая доплерография, ТР — трикуспидальная регургитация, ТТ ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, эхокардиографическая(-ие), HFA (Heart Failure Association) — Ассоциация сердечной недостаточности, ESC (European Society of Cardiology) — Европейское общество кардиологов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dzhiyevaon@gmail.com, o.dzhiyeva@yandex.ru

Тел.: +7 (916) 614-18-21

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Джигоева О. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-5384-3795].

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) является одним из самых распространенных заболеваний в России и Европе [1, 2]. Несмотря на современные достижения в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, ожидается, что распространенность этого заболевания во всем мире будет увеличиваться. Это обусловлено увеличением продолжительности жизни, а также увеличением распространенности ожирения и сахарного диабета [3, 4]. СНсФВ неоднородна как по этиологии, так и по фенотипическим проявлениям, что значительно затрудняет диагностику данного состояния. В настоящее время госпитализация пациентов с СНсФВ составляет более половины всех случаев госпитализаций с декомпенсацией сердечной недостаточности (СН) [1]. К сожалению, до настоящего времени нет четких диагностических критериев СНсФВ, что затрудняет своевременную диагностику и выбор тактики лечения.

Ассоциация сердечной недостаточности (Heart Failure Association, HFA) Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) в 2007г опубликовали заявление консенсуса обществ сердечной недостаточности и кардиовизуализации на тему “Как диагностировать диастолическую сердечную недостаточность” [5]. С тех пор дважды менялась терминология: от СН с нормальной фракцией выброса (ФВ) к текущему определению СН с сохраненной ФВ [4]. Однако до сих пор термин “диастолическая СН” является до конца не определенным и распространенным. Не вызывает сомнения, что патофизиология СНсФВ выходит далеко за пределы диастолической дисфункции. Доказано, что это заболевание чаще развивается у женщин, у лиц пожилого возраста, а также на фоне коморбидной патологии: ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической болезни почек, анемии, дефицита железа, нарушений сна, а также хронической обструктивной болезни легких [6-8]. Важно понимать, что у пациентов с клапанными пороками и болезнями перикарда СН не является закономерным сопутствующим заболеванием или осложнением основного, следовательно, не всегда следует относить симптомы, возникающие при этих структурных поражениях сердца, к проявлениям СНсФВ. Это же относится и к симптомным пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) или хроническим коронарным синдромом, у которых одышка может быть расценена как эквивалент стенокардии, а может быть признаком и СН. Ведущими морфофункциональными нарушениями при СНсФВ являются интерстициальный фиброз, воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушение микроциркуляции, которые в итоге формируют ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), его систолическую

и диастолическую дисфункцию, которые можно диагностировать с помощью методов кардиовизуализации [9-12].

Эхокардиография (ЭхоКГ) играет ключевую роль в диагностике СНсФВ. Этот метод предоставляет необходимую информацию о структуре сердца и параметрах внутрисердечной гемодинамики, является экономически доступным, воспроизводимым и в настоящее время рекомендуется при диагностическом обследовании пациентов с одышкой неизвестной этиологии [4]. В современной классификации СН ключевую роль, согласно терминологии, играет ФВ ЛЖ, которая оценивает глобальную функцию, но не указывает объем ЛЖ или ударный объем [13]. Стоит отметить, что ФВ ЛЖ не является синонимом систолической функции ЛЖ. Несмотря на сохранную ФВ ЛЖ, пациенты с СНсФВ практически всегда имеют нарушение длинноосевой систолической функции, которую можно измерить с помощью митральной кольцевой систолической экскурсии или глобальной продольной деформации ЛЖ [14, 15]. Поэтому пациенты с СНсФВ имеют нарушенную систолическую функцию при сохраненной ФВ. Для анализа фазы диастолы в трансторакальной ЭхоКГ (ТТ ЭхоКГ) используются:

- Оценка трансмитрального кровотока импульсно-волновым доплеровским методом;
- Тканевая доплерография (ТД) митрального кольца;
- Определение кровотока в легочных венах импульсно-волновым доплеровским методом;
- Индекс конечно-систолического объема (ИКСО) левого предсердия (ЛП);
- Систолическая скорость трикуспидальной регургитации (ТР).

Описано дополнительное возможное использование маневра Вальсальвы для динамической оценки скорости потока митральной регургитации и времени изоволюметрической релаксации, однако в практике этот метод не получил широкого распространения из-за низкой воспроизводимости, особенно у пожилых пациентов.

Выделяют 4 типа соотношения пиков трансмитрального кровотока. Нормальная картина состоит из двух пиков (Е и А) в доплеровском диастолическом профиле, которые формируются вследствие градиента давления между ЛП и ЛЖ. Волна “Е” возникает на ранней стадии диастолы после открытия митрального клапана, когда давление в ЛЖ падает ниже давления ЛП, а волна “А” возникает в позднюю диастолу, когда систола предсердий увеличивает давление в ЛП выше давления в ЛЖ (рисунк 1). Как правило, отношение Е/А варьирует в норме от 0,8 до 2,0. У молодых людей нередко можно наблюдать отношение пиков >2,0, а значение 0,75 может считаться нормальным у пациентов >75 лет. До рекомендаций по оценке диастоличе-

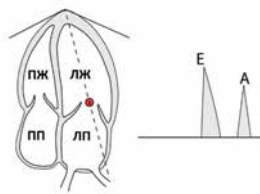


Рис. 1 Нормальный спектр трансмитрального потока при импульсно-волновом доплеровском исследовании [4].

Примечание: ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, Е — пик скорости фазы раннего диастолического наполнения, А — пик скорости фазы систолы предсердий.

ской функции 2016г [13] в ЭхоКГ рутинно использовалась оценка времени замедления раннего диастолического наполнения DTE. Первый вариант патологического наполнения ЛЖ называется “замедленная или нарушенная релаксация”. В этой ситуации снижается пиковая скорость раннего наполнения (из-за уменьшения градиента давления между ЛП и ЛЖ), а также увеличивается наполнение предсердий, что приводит к обратному соотношению $E/A < 1$. Эти изменения соответствуют I стадии диастолической дисфункции ЛЖ или неизменному наполнению ЛЖ. Модель “псевдо-нормализации” с отношением $E/A > 1$ приводит к увеличению давления в ЛП. Укороченный DTE надежно предсказывает нарушение наполнения ЛЖ и ухудшение диастолической дисфункции.

Объем ЛП увеличивается с прогрессирующим ухудшением диастолической функции, увеличивается давление в ЛП, увеличивается давление наполнения ЛЖ. ТД является более чувствительным инструментом в оценке давления наполнения по сравнению с доплеровским диастолическим трансмитральным спектром и пиками кровотока в легочных венах. При этом методе ЭхоКГ оценки скорость движения миокарда обозначается как e' и a' и независима от преднагрузки. Отклонением от нормы принято считать ситуацию, если скорость движения миокарда латеральной части фиброзного митрального кольца (e' латеральный) составляет < 10 см/с или скорость движения миокарда септальной части фиброзного митрального кольца (e' септальный) < 7 см/с (рисунок 2).

Критерии, рекомендованные в международных рекомендациях для диагностики диастолической дисфункции, — это индекс объема ЛП > 34 мл/м², скорости ТР $> 2,8$ м/с, $E/e' > 14$. Диастолическая функция ЛЖ является нормальной, если более половины доступных переменных не соответствуют патологическим значениям. Диастолическая дисфункция ЛЖ диагностируется, если более половины доступных параметров соответствуют этим значениям. Исследование неубедительно, если половина параметров не соответствует заявленным критериям (рисунок 3). Среднее значение индекса

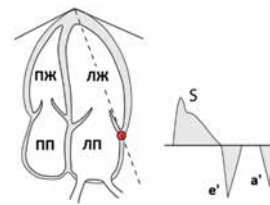


Рис. 2 Нормальный спектр тканевого доплеровского исследования [13].

Примечание: ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, S — пик систолической миокардиальной скорости латеральной части фиброзного митрального кольца, e' — пик миокардиальной скорости раннего диастолического наполнения латеральной части фиброзного митрального кольца, a' — пик миокардиальной скорости позднего диастолического наполнения латеральной части фиброзного митрального кольца.

$E/e' > 15$ в состоянии покоя имеет достоверную диагностическую ценность для определения повышения давления наполнения ЛЖ, подтверждая вероятность СНсФВ, но соотношение E/e' в пределах так называемой “серой зоны” (9-14), хоть и определяет нарушение диастолического наполнения, но в качестве критерия СНсФВ является менее чувствительным параметром [13]. Но, к сожалению, ни один из описанных параметров не может быть четко рекомендован для широкого использования в рутинной практике.

В настоящее время не существует алгоритмизированных подходов к диагностике СНсФВ с помощью ТТ ЭхоКГ. Рекомендации Американского общества по эхокардиографии (American Society of Echocardiography, ASE) и Европейского общества по кардиовизуализации (European Society of CardioVascular Imaging, EACVI) определили критерии СН: повышенное давление наполнения ЛЖ у пациентов с признаками и симптомами СН и с нарушением геометрии ЛЖ [13, 16]. При таком определении пациенты с соотношением $E/A \geq 2$, или, как ранее называли, 2 стадией диастолической дисфункции, рассматриваются как лица, имеющие повышенное давление наполнения ЛЖ, и таким образом, при наличии симптомов одышки, слабости, утомляемости, снижении переносимости нагрузок им может быть установлен диагноз СНсФВ. У пациентов с митральным соотношением E/A от 0,8 до 1,9 для окончательного определения повышенного давления наполнения ЛЖ необходимо учитывать еще три критерия: ИКСО ЛП > 34 мл/м²; пиковую скорость ТР $> 2,8$ м/с; среднее отношение $E/e' > 14$. Если два из этих трех критериев выполнены, это подтверждает наличие повышенного давления наполнения ЛЖ и, соответственно, диагноз СНсФВ.

С другой стороны, у тех пациентов, у которых два из этих параметров отрицательны и отношение митрального E/A составляет 0,8-1,9, а также у пациентов с митральным E/A отношением $< 0,8$ и скоростью митральной Е-волны < 50 см/с, для подтвер-

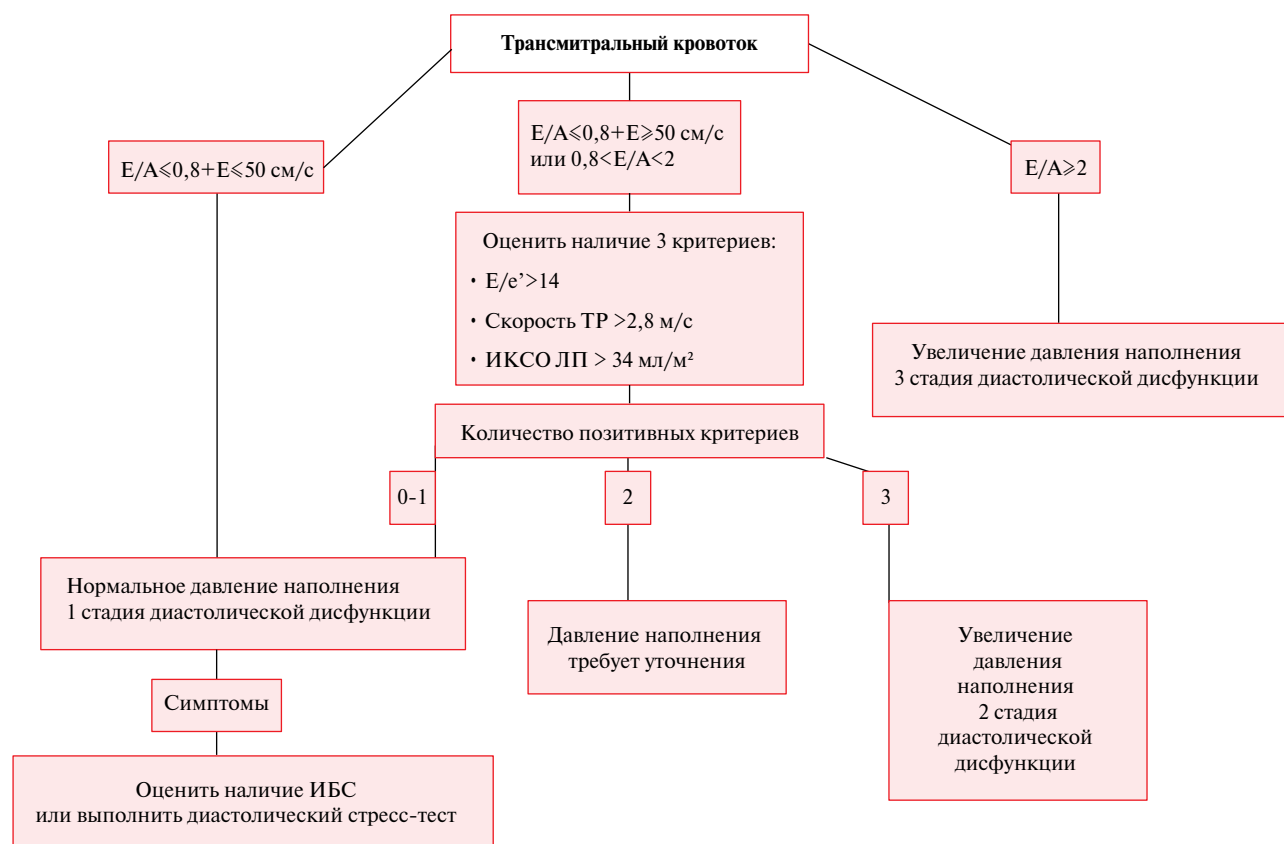


Рис. 3 Алгоритм диагностики диастолической дисфункции [13].

ждения диагноза СНсФВ следует рассмотреть возможность дальнейшей оценки с помощью диастолического стресс-теста. Этот подход надежен для пациентов с синусовым ритмом, но у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) этот метод не является достоверным. Кроме того, важно подчеркнуть, что у пациентов с кальцинозом митрального кольца, митральным стенозом или митральной регургитацией более чем умеренной степени тяжести, ресинхронизирующими устройствами, блокадами ветвей пучка Гиса этот подход не следует применять из-за неточности соотношения митрального E/e' .

В 2019г был выпущен новый рекомендательный документ, в котором предлагается принципиально новый алгоритм эхокардиографической диагностики СНсФВ [17]. Эти рекомендации дают очень важные разъяснения по особенностям ЭхоКГ диагностики СНсФВ, в частности, у пациентов с синусовым ритмом и при ФП. В этом документе впервые пошагово отражены критерии ЭхоКГ диагностики СНсФВ, что позволяет врачу, который проводит исследование, выполнить так называемый “сжатый экспертный протокол” — провести оценку параметров, необходимых для верификации СНсФВ. Согласно предложенной классификации, все крите-

рии, в т.ч. и ЭхоКГ, делятся на большие и малые. Следует отметить, что абсолютных нормальных значений при измерениях не существует. Все измерения важно не только индексировать по площади поверхности тела, но обязательно принимать во внимание и возраст пациента, а также учитывать, проводилось ли исследование на фоне синусового ритма или ФП [17].

Основной детерминантой e' , ранней диастолической скорости движения митрального кольца, является релаксация ЛЖ [18, 19]. Продольная скорость e' ЛЖ снижается с возрастом [20]. У лиц в возрасте <75 лет нарушением митральной кольцевой скорости раннего диастолического (e') считаются: септальный $e' < 7$ см/сек или латеральный $e' < 10$ см/сек. У лиц в возрасте >75 лет — септальный $e' < 5$ см/сек или латеральный $e' < 7$ см/сек. Следует подчеркнуть, что впервые в этом документе прозвучали новые пороговые значения для скоростей митрального кольца у лиц старшей возрастной категории. Отношение пиковой скорости митрального притока во время ранней диастолы (Е) по данным импульсно-волновой доплерографии к средней скорости септального и латерального митрального кольцевого раннего диастолического пика (e'), регистрируемой импульсной тканевой доплеро-

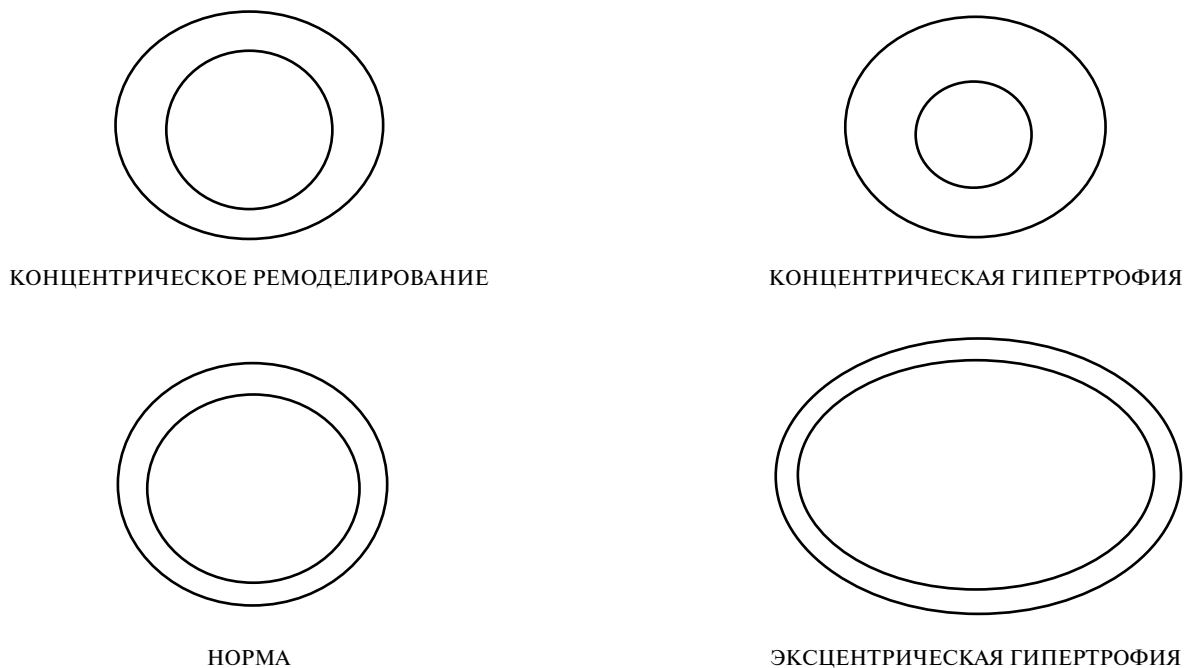


Рис. 4 Типы геометрии ЛЖ [47, 48].

графией, отражает давление наполнения ЛЖ [13]. Митральный индекс E/e' коррелирует с жесткостью ЛЖ и степенью фиброза, но менее зависит от возраста, чем e' [21-23]. На индекс E/e' мало влияют изменения объема, но на него влияет тяжесть гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [24, 25]. Критерии патологических изменений E/e' , согласно критериям 2019г, выглядят следующим образом: большой критерий — соотношение $E/e' > 15$; малый критерий — соотношение E/e' составляет 9-14 [17].

Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) рассчитывается по модифицированному уравнению Бернулли как 4 пиковых скорости ТР плюс расчетное давление в правом предсердии. Повышенное СДЛА и снижение сократимости правого желудочка являются важными предикторами смерти при СНсФВ [26-29]. Даже умеренное увеличение СДЛА может привести к усилению межжелудочкового взаимодействия, т.к. смещение межжелудочковой перегородки (МЖП) влево препятствует наполнению ЛЖ [30]. Скорость ТР $> 2,8$ м/с указывает на увеличение СДЛА и является косвенным маркером диастолической дисфункции ЛЖ [13]. Критерии патологических изменений следующие: большой критерий — пиковая скорость ТР $> 2,8$ м/с и малый критерий — СДЛА > 35 мм рт.ст. [17].

Параметры продольной деформации ЛЖ не зависят от угла сканирования, в отличие от скоростей миокарда, регистрируемых тканевой доплерографией. Продольная деформация оценивается с помощью спекл-трекинговой ЭхоКГ как среднее систолическое напряжение, полученное из всех сегментов ЛЖ в апикальном 4-камерном, апикальном

2-камерном доступах [15, 31]. Снижение продольного систолического напряжения ЛЖ и скорости раннего диастолического напряжения ЛЖ были выявлены у пациентов с СНсФВ [32]. Нарушение продольной деформации является предиктором госпитализации по поводу декомпенсации СН, сердечно-сосудистой смерти или остановки сердца [33]. Измененный продольный стрейн коррелирует также с параметрами жесткости ЛЖ, измеренными с помощью инвазивных методов, и с уровнями натрийуретических пептидов [34-36]. Все значения деформации являются безразмерными и выражаются в %. Для удобства использования в этих рекомендациях значение 16% предложено как нижняя граница нормы, а значение $< 16\%$ рекомендуется в качестве малого критерия СНсФВ [17]. Таким образом, данные по продольной деформации включены в диагностические критерии впервые, но пока что в качестве второстепенного маркера.

Максимальный объем ЛП, измеренный в конце систолы и индексированный к площади поверхности тела ИКСО ЛП, является косвенным критерием давления наполнения ЛЖ [4]. Он более точен как маркер хронического ремоделирования ЛП [37, 38] и коррелирует с другими ЭхоКГ показателями диастолической функции ЛЖ [39]. ИКСО ЛП 29-34 мл/м² считается второстепенным критерием, поскольку он представляет собой верхнюю границу нормы у здоровых лиц [40, 41]. У пациентов без ФП или клапанного порока ИКСО ЛП > 34 мл/м² независимо предсказывает смерть, СН, ФП и ишемический инсульт [42-44]. У пациентов с СНсФВ и постоянной ФП верхняя граница нормы ИКСО ЛП

увеличена, в среднем, на 35% по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [45]. У пациентов с постоянной ФП может наблюдаться большой ИКСО ЛП, даже если у них нет диастолической дисфункции ЛЖ. Поэтому для пациентов с синусовым ритмом и ФП рекомендованы отдельные критерии дилатации левого предсердия [17]:

Большой критерий: ИКСО ЛП >34 мл/м² при синусовом ритме.

Большой критерий: ИКСО ЛП >40 мл/м² у пациентов с ФП.

Малый критерий: ИКСО ЛП $=29-34$ мл/м² при синусовом ритме.

Малый критерий: ИКСО ЛП $=34-40$ мл/м² у пациентов с ФП.

Впервые представлены количественные значения размеров ЛП у пациентов в зависимости от сердечного ритма в процессе ЭхоКГ исследования, и эти значения отличаются от приведенных в предыдущих рекомендациях [13].

Утолщение стенки ЛЖ при нормальном или уменьшенном конечном диастолическом размере (КДР) ЛЖ предполагает наличие у пациента нарушенной геометрии по концентрическому типу. Процесс утолщения миокарда начинается обычно в базальных сегментах МЖП, и толщина стенки >12 мм в этом месте является распространенным явлением у пожилых людей [46]. Геометрия ЛЖ часто классифицируется с использованием относительной толщины стенки (ОТС), рассчитанной как удвоенная толщина задней стенки ЛЖ, деленная на КДР ЛЖ ($3С \times 2/КДР$), и с использованием индекса массы ЛЖ (ИММЛЖ), нормализованного к площади поверхности тела. Для описания геометрии ЛЖ выделяют 4 типа (рисунок 4): нормальная (нормальный ИММЛЖ, ОТС $<0,42$), концентрическое ремоделирование (нормальный ИММЛЖ, ОТС $>0,42$), концентрическая гипертрофия (увеличение ИММЛЖ, ОТС $>0,42$), эксцентрическая гипертрофия (увеличение ИММЛЖ, ОТС $<0,42$) [47, 48].

У пациентов с СНсФВ можно наблюдать как концентрическую ГЛЖ, так и концентрическое ремоделирование. Отсутствие нарушения геометрии ЛЖ по типу гипертрофии по данным ЭхоКГ не исключает СН [49, 50]. Поэтому рекомендовано в качестве большого критерия выделять концентрическую гипертрофию (увеличение ИММЛЖ и увеличение ОТС), а в качестве малого критерия — любую из более низких градаций ГЛЖ, ОТС и конечной диастолической толщины стенки ЛЖ. Большим критерием считается: ИММЛЖ >149 г/м² у мужчин и >122 г/м² у женщин и ОТС $>0,42$. Малый критерий: ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин и ОТС $>0,42$ или конечно-диастолическая толщина стенки ЛЖ >12 мм [17]. Важно подчеркнуть, что индекс массы миокарда в этом случае должен

оцениваться в совокупности с ОТС, поскольку диагностическое значение имеет именно концентрическая гипертрофия. Увеличение ИММЛЖ при нормальной ОТС в этом случае диагностически незначимо.

ЭхоКГ в покое остается важным методом для характеристики функциональных и структурных изменений при СНсФВ. Однако у некоторых пациентов с жалобами на одышку только во время физической нагрузки, часто ЭхоКГ параметры в покое не соответствуют критериям повышенного давления наполнения [4]. Симптомы, обусловленные СН, могут быть подтверждены, если зафиксированы гемодинамические нарушения, такие как снижение ударного объема, увеличение объема митральной регургитации и повышенное давление наполнения ЛЖ, которые обнаруживаются во время физической нагрузки. У типичного пожилого коморбидного пациента с сопутствующими заболеваниями наличие или отсутствие изолированных структурных и/или функциональных нарушений сердца в покое не всегда позволяет установить или исключить диагноз СНсФВ. Если эргометрическое тестирование выявляет повышенное давление наполнения ЛЖ в покое, то диагноз может быть подтвержден [13]. В ряде исследований было показано, что у некоторых пациентов с СНсФВ диастолические нарушения ЛЖ возникают только во время физической нагрузки [17]. Таким образом, добавление диастолического стресс-теста в стандартный алгоритм диагностики у симптомных пациентов без функциональных и структурных нарушений по данным ЭхоКГ покоя, может увеличить чувствительность диагностики СНсФВ [13, 17]. В действительности, согласно рекомендациям ASE/EACVI и ESC, диастолический стресс-тест может быть добавлен к ЭхоКГ подходу в состоянии покоя при подозрении на СНсФВ и неубедительных критериях с использованием стандартных измерений в состоянии покоя [16].

Пациенты с СН, которые находятся на динамическом “эхокардиографическом контроле”, имеют лучшую выживаемость благодаря активному контролю и модификации терапии [51]. Многие ЭхоКГ маркеры показали прогностическую ценность при СН [52]. ФВ ЛЖ, определяемая с помощью ЭхоКГ, широко используется в клинической практике и в настоящее время является ключевым параметром как в диагностике, так и в тактике ведения пациента при СН. Тем не менее, появились новые методы, такие как визуализация деформации и тканевая доплеровская визуализация. В частности, оценка деформации оказалась важной для выявления нарушений систолической функции при СНсФВ, несмотря на нормальные значения ФВ ЛЖ. А функциональные методы с физической нагрузкой, такие как диастолический стресс-тест,

Таблица 1

ЭхоКГ критерии СНсФВ [17]

Критерии	Функциональные	Структурные
Большие	е'септальный <7 см/с или е'латеральный <10 см/с или Отношение E/e' >15 или Скорость TP >2,8 м/с	ИКСО ЛП >34 мл/м ² или ИММЛЖ ≥149/122 мл/м ² (м/ж) при ОТС >0,42
Малые	Отношение E/e' 9-14 или GLS <16%	ИКСО ЛП 29-34 мл/м ² или ИММЛЖ >115/95 мл/м ² (м/ж) или ОТС >0,42 или Толщина стенки ЛЖ ≥12 мм

Примечание: GLS — global longitudinal strain (продольная деформация).

позволяют выявлять латентные нарушения наполнения ЛЖ. Однако, даже при отсутствии технических возможностей оценки стрейна и тканевого доплера, алгоритм с использованием больших и малых критериев СНсФВ является важным достижением специалистов по изучению СН (таблица 1). Поэтому СНсФВ — это не только нарушения диастолической функции ЛЖ, а совокупность структурных и функциональных нарушений, которые можно диагностировать с помощью ТТ ЭхоКГ и вовремя определить дальнейшую тактику ведения пациента для профилактики серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Несмотря на совершенствование методик и технических возможностей в кардиовизуализации, ТТ ЭхоКГ продолжает оставаться основным

методом диагностики СН. Именно благодаря ЭхоКГ знаем, что СН — это не синоним сниженной ФВ ЛЖ. С помощью ультразвуковой оценки внутрисердечной гемодинамики были разработаны критерии оценки диастолической дисфункции и повышенного давления наполнения. С помощью новых технологий ТТ ЭхоКГ получены убедительные доказательства того, что систолическая функция ЛЖ — это не синоним ФВ ЛЖ, и у пациента с сохраненной может иметь место снижение систолической функции ЛЖ. Современный алгоритм инструментальной диагностики СН удобен и воспроизводим, что позволяет проводить качественную ЭхоКГ диагностику у пациентов с СН.

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

Литература/References

- Fomin IV. Chronic heart failure in russian federation: what we know today and what we should do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в российской федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Roger VL. Epidemiology of heart failure. Circulation Res. 2013;113(6):646-59. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.300268.
- Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20:853-72. doi:10.1002/ehf.1170.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Document R.2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson J, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28:2539-50. doi:10.1093/eurheartj/ehm037.
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2017;19:1574-85. doi:10.1002/ehf.813.
- Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, et al. Reframing the association and significance of comorbidities in heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18:744-58. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.001.
- Beale AL, Meyer P, Marwick TH, et al. Sex differences in cardiovascular pathophysiology: why women are overrepresented in heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2018;138:198-205. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034271.
- Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2015;131:550-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625.
- Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. Circ Heart Fail. 2011;4:44-52. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
- Wang C, Fan F, Cao Q, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 deficiency aggravates energy metabolism disturbance and diastolic dysfunction in diabetic mice. J Mol Med (Berl). 2016;94:1229-40. doi:10.1007/s00109-016-1449-5.
- Perseghin G, Ntali G, De Cobelli F, et al. Abnormal left ventricular energy metabolism in obese men with preserved systolic and diastolic functions is associated with insulin resistance. Diabetes Care. 2007;30:1520-6. doi:10.2337/dc06-2429.

13. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321-60. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
14. Lundberg A, Johnson J, Hage C, et al. Left atrial strain improves estimation of filling pressures in heart failure: a simultaneous echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Clin Res Cardiol*. 2018 Dec 10. doi:10.1007/s00392-018-1399-8.
15. Morris DA, Ma XX, Belyavskiy E, et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Open Heart*. 2017;4(2):e000630. Published online 2017 Sep 25. doi:10.1136/openhrt-2017000630.
16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
17. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;00:1-21 CLINICAL RESEARCH. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
18. Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, et al. Determinants of left ventricular early-diastolic lengthening velocity: independent contributions from left ventricular relaxation, restoring forces, and lengthening load. *Circulation*. 2009;119:2578-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791681.
19. Graham RJ, Gelman JS, Donelan L, et al. Effect of preload reduction by haemodialysis on new indices of diastolic function. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105:499-506. doi:10.1042/CS20030059.
20. Von Bibra H, Paulus WJ, St John Sutton M, et al. Quantification of diastolic dysfunction via the age dependence of diastolic function—impact of insulin resistance with and without type 2 diabetes. *Int J Cardiol*. 2015;182:368-74. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.005.
21. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 2007;116:637-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661983.
22. Kasner M, Westermann D, Lopez B, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:977-85. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.024.
23. Shah AM, Claggett B, Kitzman D, et al. Contemporary assessment of left ventricular diastolic function in older adults: the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*. 2017;135:426-39. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024825.
24. Donal E, Galli E, Fraser AG. Non-invasive estimation of left heart filling pressures: another nail in the coffin for E/e'? *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1661-3. doi:10.1093/eurheartj/suz218.
25. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1119-26. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.051.
26. Al-Naamani N, Preston IR, Paulus JK, et al. Pulmonary arterial capacitance is an important predictor of mortality in heart failure with a preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2015;3:467-74. doi:10.1016/j.jchf.2015.01.013.
27. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37:942-54. doi:10.1093/eurheartj/ehv512.
28. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, et al. Left ventricular dysfunction induced by non severe idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pressure-volume relationship study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):181-9. doi:10.1164/rccm.201110-1860OC.
29. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296.
30. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/ Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:1-11. doi:10.1016/j.echo.2014.11.003.
31. Morris DA, Boldt LH, Eichstadt H, et al. Myocardial systolic and diastolic performance derived by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2012;5:610-20. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.966564.
32. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, et al. Advantages of deformation indices over systolic velocities in assessment of longitudinal systolic function in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:292-302. doi:10.1093/eurjhf/hfq203.
33. Morris DA, Otani K, Bekfani T, et al. Multidirectional global left ventricular systolic function in normal subjects and patients with hypertension: multicenter evaluation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:493-500. doi:10.1016/j.echo.2014.01.017.
34. Menting ME, McGhie JS, Koopman LP, et al. Normal myocardial strain values using 2D speckle tracking echocardiography in healthy adults aged 20 to 72 years. *Echocardiography*. 2016;33:1665-75. doi:10.1016/j.echo.2017.07.010.
35. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:833-40. doi:10.1093/ehjci/jeu018.
36. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67:651-8. doi:10.1016/j.rec.2013.12.009.
37. Stefano GT, Zhao H, Schluchter M, et al. Assessment of echocardiographic left atrial size: accuracy of M-mode and two-dimensional methods and prediction of diastolic dysfunction. *Echocardiography*. 2012;29:37-84. doi:10.1111/j.1540-8175.2011.01643.x.
38. Moya-Mur J-L, García-Martín A, García-Lledó A, et al. Indexed left atrial volume is a more sensitive indicator of filling pressures and left heart function than is anteroposterior left atrial diameter. *Echocardiography*. 2010;27:1049-55. doi:10.1111/j.1540-8175.2010.01216.x.
39. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, et al. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:87-92. doi:10.1016/j.jacc.2004.09.054.
40. Lang RM, Nanda N, Franke A, et al. Live three-dimensional transthoracic echocardiography: case study world atlas. *Echocardiography*. 2005;22:95-8. doi:10.1111/j.0742-2822.2005.20041222.x.
41. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the

- NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:680-90. doi:10.1093/ehjci/jet284.
42. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2357-63. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.048.
43. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8:295-303. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001667.
44. Almeida P, Rodrigues J, Lourenco P, et al. Left atrial volume index is critical for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018. doi:10.2459/JCM.0000000000000651.
45. Lam CS, Rienstra M, Tay WT, et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: association with exercise capacity, left ventricular filling pressures, natriuretic peptides, and left atrial volume. *JACC Heart Fail*. 2017;5:92-8. doi:10.1016/j.jchf.2016.10.005.
46. Baltabaeva A, Marciniak M, Bijns B, et al. Regional left ventricular deformation and geometry analysis provides insights in myocardial remodeling in mild to moderate hypertension. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:501-8. doi:10.1016/j.euje.2007.08.004.
47. D'Andrea A, Radmilovic J, Ballo P, et al. Working Group on Echocardiography of the Italian Society of Cardiology. Left ventricular hypertrophy or storage disease? The incremental value of speckle tracking strain bull's-eye. *Echocardiography*. 2017;34:746-59. doi:10.1111/echo.13506.
48. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee, Task Force on Chamber Quantification, American College of Cardiology Echocardiography Committee, American Heart Association, European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:79-108. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005.
49. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circ Heart Failure*. 2014;7:740-51. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000887.
50. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-70. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
51. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, et al. Impact of echocardiography in patients hospitalized for heart failure: a prospective observational study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101:465-73. doi:10.1016/j.acvd.2008.06.012.
52. Agha SA, Kalogeropoulos AP, Shih J, et al. Echocardiography and risk prediction in advanced heart failure: incremental value over clinical markers. *J Cardiac Fail*. 2009;15:586-92. doi:10.1016/j.cardfail.2009.03.002.

Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий

Ершова А. И.¹, Балахонова Т. В.², Иванова А. А.³, Мешков А. Н.¹, Бойцов С. А.², Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

В настоящее время представления об атеросклерозе сонных и бедренных артерий претерпели ряд изменений. С одной стороны, каротидный, как и феморальный атеросклероз — это болезнь, которую непосредственно надо лечить, с другой стороны, — это модификатор сердечно-сосудистого риска. Данный обзор посвящен аспектам стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности и скорости прогрессирования атеросклеротического процесса в сонных и бедренных артериях.

Ключевые слова: атеросклеротическая бляшка, сонные артерии, бедренные артерии, высокий сердечно-сосудистый риск.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/12-2019

Рецензия получена 26/01-2020

Принята к публикации 30/12-2020



Для цитирования: Ершова А. И., Балахонова Т. В., Иванова А. А., Мешков А. Н., Бойцов С. А., Драпкина О. М. Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2441. doi:10.15829/1728-8800-2020-2441

The problem of cardiovascular risk stratification depending on the severity of carotid and femoral artery atherosclerosis

Ershova A. I.¹, Balakhonova T. V.², Ivanova A. A.³, Meshkov A. N.¹, Boytsov S. A.², Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow;

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Currently, the concept of atherosclerosis has undergone a number of changes. On the one hand, carotid atherosclerosis, like femoral, is a disease that must be treated directly, and on the other hand, it is a modifier of cardiovascular risk. This review is devoted to aspects of cardiovascular risk stratification depending on the severity and progression of carotid and femoral artery atherosclerosis.

Key words: atherosclerotic plaque, carotid arteries, femoral arteries, high cardiovascular risk.

Relationships and Activities: not.

Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Ivanova A. A.* ORCID: 0000-0002-2812-959X, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Boytsov S. A. ORCID:

0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: annaivanova12121@yandex.ru, alersh@mail.ru

Received: 22/12-2019

Revision Received: 26/01-2020

Accepted: 30/12-2020

For citation: Ershova A. I., Balakhonova T. V., Ivanova A. A., Meshkov A. N., Boytsov S. A., Drapkina O. M. The problem of cardiovascular risk stratification depending on the severity of carotid and femoral artery atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2441. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2441

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, NRI (Net Reclassification Index) — остаточный индекс реклассификации, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: annaivanova12121@yandex.ru, alersh@mail.ru

Тел.: +7 (926) 214-74-68

[Ершова А. И. — к. м. н., руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Балахонова Т. В. — профессор, д. м. н., г. н. с. отдела ультразвуковых методов исследований Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-7273-6979, Иванова А. А.* — студентка 6 курса ИКМ, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Мешков А. Н. — к. м. н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, 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].

Введение

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, оценка суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) является базовой стратегией при проведении первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), т.к. она учитывает не только отдельные факторы риска (ФР), но и их взаимное влияние [1, 2]. В зависимости от величины ССР определяется интенсивность гиполипидемической терапии. При этом известно, что с помощью традиционных шкал — SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), Фрамингемская шкала — ССР может недооцениваться [2]. Более половины сердечно-сосудистых событий (ССС) происходит у лиц с низким или умеренным ССР согласно традиционным шкалам оценки риска [3].

В последние годы активно исследуются различные модификаторы ССР, которые могли бы предоставить более точную информацию о величине риска. Согласно Европейским рекомендациям по профилактике ССЗ 2016г, в качестве модификатора риска можно рассматривать наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) [4]. Согласно российским рекомендациям “Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза” 2017г, наличие необструктивной (стеноз 20-49%) АСБ любой локализации свидетельствует о высоком ССР [1]. Несмотря на то, что основная часть работ, подтверждающих связь наличия АСБ в сонных или бедренных артериях с более высоким ССР, была опубликована до 2016г, только в 2019г в Европейских рекомендациях по лечению дислипидемий появилась рекомендация относить пациента к категории лиц как минимум высокого ССР при выявлении АСБ не только в сонных, но и/или бедренных артериях по данным ультразвукового исследования, несмотря на низкий или умеренный ССР по шкале SCORE. Причем класс рекомендаций был повышен до IIa (уровень доказательности B) [2]. О необходимости изменения парадигмы в лечении атеросклероза в сторону “лечения артерий, а не ФР” сказал еще в 2010г пионер в области изучения ультразвуковой оценки АСБ сонных артерий как маркера ССР канадский профессор Spence JD [5]. Меняют ли указанную парадигму последние рекомендации? Все ли однозначно в модификации ССР с учетом наличия АСБ в сонных или бедренных артериях?

Связь наличия АСБ в сонных и бедренных артериях с ССР

Для любого практикующего врача значимым поражением периферических артерий считается наличие АСБ, сужающих просвет артерии на >50%. Пациентов с такими АСБ относят к категории очень

высокого ССР. Считается неоспоримой необходимость назначить таким пациентам гиполипидемическую терапию, а при необходимости направить на хирургическое лечение, что полностью соответствует клиническим рекомендациям [6]. Однако не всегда учитывается тот факт, что к пациентам очень высокого ССР должны быть отнесены и лица со значимой АСБ сонных артерий вне зависимости от степени стеноза, т.е. АСБ с преимущественно гипоехогенной структурой, с изъязвлением или неоваскуляризацией [7]. В соответствии с европейскими рекомендациями 2019г пациентам со значимым периферическим атеросклерозом показана высокоинтенсивная, а в ряде случаев и комбинированная гиполипидемическая терапия с достижением целевого уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) <1,4 ммоль/л [2].

При этом распространенность значимого периферического атеросклероза в популяции не столь высока, как распространенность так называемого доклинического атеросклероза. В мире в популяции лиц в возрасте >70 лет значимый атеросклероз сонных артерий встречается у 9,3%, а среди лиц <70 лет — у 3,6% [8]. При обследовании популяционной выборки в России (n=1100) в возрасте 40-64 лет АСБ в сонных артериях были выявлены у 74,5% мужчин и 58% женщин, при этом доля лиц с максимальным стенозом ≥50% в сонных артериях составила 2,6% [9]. Выявление АСБ, сужающих просвет артерии на <50%, до недавнего времени либо игнорировалось врачами, либо вызывало вопросы, как учитывать в оценке ССР, а, следовательно, в выборе тактики лечения пациента.

АСБ сонных артерий

Ряд опубликованных крупных исследований, в т.ч. мета-анализы, подтверждают связь наличия АСБ в сонных или бедренных артериях с риском развития крупных ССС не только в соответствующих сосудистых бассейнах, но и коронарном. В популяционном исследовании MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease), в которое были включены 1325 чел. в возрасте 25-74 лет (период наблюдения составил 13 лет), было показано, что на каждую единицу АСБ в сонных или бедренных артериях риск инфаркта миокарда (ИМ), сердечно-сосудистой смерти, смерти по любой причине (с поправкой на возраст, пол, сахарный диабет, курение, артериальную гипертензию) значимо увеличивается на 20%, 44% и 26%, соответственно [10]. Согласно исследованию MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), наличие АСБ в сонных артериях достоверно улучшает прогнозирование ССС по сравнению с традиционными ФР [11]. В проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, n=13145 в возрасте 45-64 лет) добавление к Фрамингемской шкале оценки риска данных о наличии АСБ в сон-

ных артериях значимо улучшало 10-летний прогноз развития ССС (NRI 17,7%) [12]. Подобная связь была выявлена в исследовании Framingham Offspring (NRI составил 7,3%) [13], исследовании BioImage (NRI 0,23 (0,05-0,31)) [14] и др. Согласно систематическому обзору [15], добавление информации о наличии АСБ сонных артерий к традиционным ФР улучшает прогностическую модель развития ССС у асимптомных пациентов (С-индекс 0,01-0,05, NRI 8-11%), наилучший эффект наблюдается у лиц с промежуточным риском. При наблюдении за китайской популяцией ≥ 55 лет ($n=1376$) в течение 5 лет было показано, что наличие АСБ в сонной артерии, сужающих просвет артерии на $<50\%$, риск развития ССС возрастает в 2 раза (отношение рисков (ОР)=2,01; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,24-3,25) по сравнению с тем, у кого нет АСБ. При наличии каротидного стеноза $>50\%$ риск выше в 3,1 раза — ОР=3,05; 95% ДИ 1,62-5,74 [16]. В исследовании АТЕРОГЕН-Иваново (Изучение особенностей развития и прогрессирования АТЕРОсклероза различной локализации, в т.ч. с учетом ГЕНетических и эпигенетических факторов ССР), продолжающемся на данный момент, было продемонстрировано, что ультразвуковые параметры, характеризующие АСБ сонных артерий и соответствующие ≥ 3 квинтилю, увеличивают риск ССС в 8,5 раз [9]. Мета-анализ 11 популяционных исследований: KINH (Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study), Поттердамское исследование, MDCS (Malmo Diet and Cancer Study), CAPS (Carotid Atherosclerosis Progression Study), CHS (Cardiovascular Health Study), Tromso, CCCC (Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study), NOMAS (Northern Manhattan Study), ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), исследование Cournot M и др., включивший в анализ 54336 чел., показал, что выявление АСБ в сонных артериях по сравнению с толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий имеет значимо более высокую диагностическую точность для прогнозирования развития ИМ (площадь под кривой (AUC) 0,64 vs 0,61, отношение шансов диагностического теста 1,35; 95% ДИ 1,1-1,82 ($p=0,04$) [17]. Чувствительность определения АСБ в сонных артериях для прогнозирования развития ИМ составила 65%, специфичность 56%.

Еще в 2010г было опубликовано исследование, в котором оценивался дополнительный вклад поражения различных органов-мишеней в оценку ССР с помощью шкалы SCORE [18]. В исследование были включены представители из популяционной выборки без ССЗ или сахарного диабета в возрасте 41, 51, 61 и 71 года, период наблюдения составил 12,8 лет. Наличие АСБ в сонных артериях независимо от традиционных ФР свидетельствовало об увели-

чении риска сердечно-сосудистой смерти в 2,1 раза при SCORE $\geq 5\%$ (ОР=2,1, 95% ДИ 1,2-3,6, $p=0,007$) и в 3,9 раза при SCORE $<5\%$ — ОР=3,9, 95% ДИ 1,7-9,2 ($p=0,002$).

АСБ бедренных артерий

Исследований, доказывающих прогностическую ценность выявления АСБ в бедренных артериях для уточнения ССР, значительно меньше, чем работ, в которых изучалась роль АСБ в сонных артериях. Так, в работе [19] (2013г) показано, что наличие АСБ в бедренных артериях ассоциировано с традиционными ФР. Связь АСБ в бедренных артериях с ФР атеросклероза была показана и в исследовании AWHs (Aragon Workers' Health Study) при анализе 1423 чел. в возрасте 40-59 лет [20]. В этом же исследовании было показано, что при наличии АСБ в бедренных артериях отношение шансов иметь коронарный атеросклероз, выявленный с помощью коронарного кальциевого индекса, увеличивается в 2,58 раза. При наблюдении в течение 3-х лет за 558 больными со стабильной ишемической болезнью сердца была получена связь наличия АСБ в бедренных артериях с потребностью к реваскуляризации коронарных артерий — исследование APSIS (Angina Prognosis Study in Stockholm) [21].

Сравнение АСБ сонных и бедренных артерий в оценке ССР

В кросс-секционном исследовании Colledan-chise KN и др. у 500 больных, подвергшихся коронароангиографии, была измерена максимальная высота бляшек и суммарная площадь продольного сечения АСБ в каротидном и феморальном бассейнах [22]. Было выявлено, что наличие АСБ как в сонных, так и бедренных артериях увеличивает шансы наличия ишемической болезни сердца. Важно заметить, что AUC для бедренных артерий (0,740) была выше, чем для сонных (0,676), однако наилучшей прогностической ценностью обладала оценка атеросклероза одновременно и сонных, и бедренных артерий (AUC 0,759), что свидетельствует о том, что совместная оценка каротидного и феморального бассейнов способна дать больше информации о ССР пациента, чем оценка только одного из сосудистых бассейнов.

Таким образом, в настоящее время имеется ряд доказательств того, что наличие АСБ в сонных или бедренных артериях ассоциировано с риском развития ССЗ и крупных ССС. Это и послужило основанием включить в клинические рекомендации такой модификатор риска, как АСБ в сонных или бедренных артериях.

Связь ССР с различными характеристиками атеросклероза в сонных и бедренных артериях

Согласно европейским рекомендациям 2019г [2], у всех пациентов, вне зависимости от возраста, при наличии хотя бы одной АСБ любого размера

и любой морфологии риск должен быть расценен, как минимум, как высокий, а, следовательно, при недостижении целевого уровня ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л, показана гиполипидемическая терапия. Учитывая, что в российской популяции лиц 40-64 лет $>95\%$ имеют уровень ХС ЛНП $>1,8$ ммоль/л, а распространенность атеросклероза сонных или бедренных артерий составляет 70%, то $\sim 70\%$ популяции среднего возраста должны получать гиполипидемическую терапию [9, 23]. Однако научных доказательств такой стратегии лечения на сегодняшний день нет: проспективных рандомизированных исследований, в которых выбор гиполипидемической терапии зависел бы от наличия или отсутствия АСБ, не проводилось.

В октябре 2019г в журнале British Medical Journal была опубликована статья, указывающая на недостаточную научную обоснованность широкого использования статинов в первичной профилактике. Авторы обращают внимание на то, что, согласно европейским рекомендациям 1994г по профилактике ССЗ, число больных, которых необходимо лечить статинами в качестве первичной профилактики для предотвращения одного ССС, составляло 40 человек. Вместе с тем, согласно европейским рекомендациям 2016г, число лиц, которых необходимо лечить с этой целью, возросло до 400 человек [24]. Европейские рекомендации по лечению дислипидемий 2019г еще больше расширили группу лиц, относящихся к категории высокого риска (в первую очередь, за счет лиц с выявленными АСБ в сонных или бедренных артериях), а, следовательно, число больных, нуждающихся в гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики, стало еще выше. При этом, согласно метаанализу Milionis H, et al., наибольшего снижения абсолютного риска в первичной профилактике, например, ишемического инсульта удастся добиться у лиц с более высоким ССР: высоким ССР с учетом традиционных ФР или сахарного диабета типа [25].

Кроме того, возникает вопрос правомерности одинакового подхода к пациентам, например, с единственной и множественными АСБ, с гиперэхогенной и гипоехогенной бляшкой и т.д. В действующих клинических рекомендациях оговаривается только сам факт наличия АСБ, в то время как размер, структура, протяженность и другие характеристики АСБ не принимаются во внимание [1, 2]. Не учитывается, в каком возрасте выявлена АСБ. Ведь, наверное, одна единственная АСБ в сонной артерии со стенозом 20-25% в 30 лет и одна единственная АСБ со стенозом 20-25% в 70 лет при отсутствии традиционных ФР (за исключением возраста) — это не одинаковый ССР?

Степень стеноза

В проспективном исследовании [26] оценивали прогностическую ценность максимальной высоты

бляшек в сонных артериях. Пациенты были ранжированы в соответствии с терциями максимальной высоты АСБ. Пороговыми значениями 1-го, 2-го и 3-го терцилей были 0,7 мм, 1,84 мм, 2,55 мм, соответственно. Только у лиц с максимальной высотой бляшек в сонных артериях, соответствующей 2 или 3 терции риск наступления первичной конечной точки был значимо выше — ОР=2,41; 95% ДИ 1,13-5,14 и ОР=2,52; 95% ДИ 1,18-5,35, соответственно.

В проспективном исследовании MESA (n=6562 в возрасте 45-84 лет) было показано, что не любые АСБ сонных артерий, а только АСБ, сужающие просвет на $\geq 25\%$, достоверно свидетельствуют о повышенном риске развития ССР атеросклеротического генеза [27].

Атеросклеротическая нагруженность

Атеросклеротическую нагруженность каротидного или феморального бассейна можно оценить, например, с помощью таких параметров, как суммарное количество АСБ, суммарная площадь бляшек, суммарная высота бляшек.

В продолжение исследования MONICA, куда были включены лица в возрасте 35-64 лет (n=1132, период наблюдения 14 лет), именно наличие ≥ 2 АСБ в сонных или бедренных артериях значимо увеличивало риск сердечно-сосудистой смерти — ОР=3,83; 95% ДИ 1,13-13,0 (p=0,031) [28]. В исследовании Three-City оценивали вклад количества АСБ в оценку риска развития ССС у лиц в возрасте 65-85 лет [29]. Значимая роль каротидных АСБ в оценке была получена только при наличии ≥ 2 АСБ в сонных артериях (ОР=2,2; 95% ДИ 1,6-3,1) в отличие от наличия 1-й АСБ (ОР=1,5; 95% ДИ 1,0-2,2).

По данным исследования Tromso [30] (n=6226 в возрасте 55-74 лет), риск развития ИМ у мужчин и женщин достоверно возрастал — в 1,56 и 3,59 раз, соответственно, только у лиц с суммарной площадью АСБ каротидного бассейна, соответствующей верхнему терцию ($>24,6$ мм² для мужчин и $>18,7$ мм² для женщин). У лиц с суммарной площадью бляшек, соответствующей 1-му и 2-му терции, риск был выше, чем у участников исследования без АСБ в сонных артериях, однако статистически значимых закономерностей выявлено не было.

В проспективном когортном исследовании BioImage [14] (n=5, 808 асимптомных пациентов, период наблюдения — 2,7 года) оценивалась связь суммарной площади бляшек с наступлением комбинированной конечной точки, включавшей в себя сердечно-сосудистую смерть, ИМ и ишемический инсульт. Для расчета суммарной площади АСБ суммировались площади всех АСБ в поперечном сечении, выявленных в правой и левой сонных артериях. Пациенты были ранжированы на терции в зависимости от показателя суммарной площади бляшек: 1 терция — 4,3-169,4 мм², 2 терция — 169,5-536,1 мм² и 3 терция — 536,2-6962,7 мм². Риск

возрастал с увеличением суммарной площади АСБ, но стоит заметить, что только у лиц с суммарной площадью АСБ, соответствующей 3 терцилю, риск наступления конечной точки был достоверно выше — ОР=2,36; 95% ДИ 1,13-4,92.

При исследовании японской когорты лиц с ранее диагностированным ССЗ атеросклеротического генеза (n=2035 в возрасте 14-95 лет) показатель суммарной высоты АСБ показал себя как ФР наступления конечной точки (смерть по любой причине, повторная госпитализация по поводу ССЗ). При этом значимые отличия в риске по сравнению с 1-м квинтилем суммарной высоты АСБ (0-2,6 мм) наблюдались при суммарной высоте АСБ, соответствующей 4-му (9,15-13,4 мм) и 5-му (13,41-33,8 мм) квинтилям — ОР=1,84; 95% ДИ 1,01-3,36 (p=0,047) и ОР=3,38; 95% ДИ 1,82-6,27 (p<0,001), соответственно [31].

В исследовании [32] (2018г) 347 чел. в возрасте ≥85 лет без ССЗ атеросклеротического генеза были разделены на 3 группы в зависимости от суммарной высоты АСБ: 0 мм, 1,2-4,9 мм, ≥5 мм. Период наблюдения составил 6 лет. У лиц с суммарной высотой АСБ 1,2-4,9 мм риск сердечно-сосудистой смерти не отличался от тех, у кого не было АСБ (суммарная высота бляшек равна 0), при этом у лиц с суммарной высотой АСБ ≥5 мм риск смерти был в 3,84 раза выше (p=0,007).

Неровность поверхности

В когортном исследовании больных без ССЗ атеросклеротического генеза и с умеренным ССР (n=215) было показано, что не только наличие изъязвления, но и неровности поверхности АСБ бедренных артерий повышают риск развития крупных ССС в течение ближайших 2 лет [33].

Морфология АСБ

В систематическом обзоре 7 исследований [34] обнаружили, что наличие гипоехогенных каротидных АСБ было предиктором будущего риска инсульта у пациентов с бессимптомным стенозом сонной артерии вне зависимости от степени стеноза.

Скорость прогрессирования атеросклероза

Исследовали динамику скорости кровотока с помощью доплерографии у асимптомных пациентов за период 6-9 мес. и наблюдали за пациентами >3 лет. Пациенты с прогрессирующим каротидным атеросклерозом имели значимо более высокий риск развития крупных ССС, развивавшихся не только в коронарном русле, но и в любых других сосудистых бассейнах [35]. В ретроспективном исследовании [36] пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от исходной степени стеноза сонных артерий: отсутствие АСБ, стеноз легкой (15-49%), умеренной (50-79%) или выраженной (80-99%) степени и окклюзия. Средний период для оценки динамики стеноза составил 28,7 мес. Авторами было

показано, что переход в более высокую категорию стеноза в большей степени ассоциирован с риском развития транзиторной ишемической атаки или острого нарушения мозгового кровообращения на ипсилатеральной стороне, чем исходный стеноз.

С учетом современных клинических рекомендаций наличие АСБ в сонных или бедренных артериях рассматривается как еще один ФР. Если АСБ есть, то ССР высок. Однако, как заметил профессор Spence JD, “лечить атеросклероз артерий, не оценивая АСБ в динамике,— это все равно, что лечить артериальную гипертензию, не измеряя артериальное давление”. Spence JD, et al. [37] в 2002г опубликовали исследование, в котором показали, что при увеличении суммарной поперечной площади АСБ сонных артерий на >0,05 см² за 1 год, 5-летний риск развития ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти увеличивается в 2,1 раза по сравнению с отсутствием прогрессирования АСБ. Несмотря на отсутствие каких-либо указаний в клинических рекомендациях о лечении атеросклероза и снижении ССР на основе скорости прогрессирования каротидного атеросклероза, такой подход был внедрен в нескольких медицинских центрах Канады. При выявлении прогрессирования каротидного атеросклероза (увеличения суммарной поперечной площади бляшек сонных артерий на >0,05 см² за 1 год) пациентов начинали более интенсивно лечить, используя персональный подход: увеличивали дозу статина до максимальной, при необходимости к терапии присоединяли эзетимиб, более строго корректировали все ФР (курение, артериальная гипертензия, нерациональное питание). За несколько лет такому лечению подверглись 4378 пациентов. В результате, несмотря на то что пациенты стали старше, доля лиц, у которых наблюдалось прогрессирование в 2000г, к 2007г снизилась с 61,7% до 28,4%, а доля лиц с регрессией коронарного атеросклероза возросла с 19,6% до 40,5%. Важно заметить, что в группе лиц, у которых наблюдалось прогрессирование атеросклероза, был достигнут более низкий уровень ХС ЛНП (1,84±0,74 ммоль/л), чем в группе тех, у кого атеросклероз не прогрессировал (2,25±1,877 ммоль/л) [5].

Роль возраста выявления АСБ периферических артерий в оценке ССР

В исследовании [38] на основании анализа 22 тыс. чел. показано: если в возрасте <45 лет 46% женщин и 47,6% мужчин имеют АСБ в сонных артериях, то в возрасте 60-64 лет доля женщин с АСБ увеличивается до 74,6%, а мужчин — до 84,1%. В соответствии с современными рекомендациями, 74,6% женщин и 84,1% мужчин только на основании наличия, как минимум, одной АСБ в сонных артериях, должны получать гиполипидемическую терапию с достижением целевого уровня ХС ЛНП

<1,8 ммоль/л [2]. Однако стоит обратить внимание на то, что среди лиц в возрасте 60–64 лет только у 8% женщин и 14,1% мужчин выявляются АСБ с максимальным стенозом $\geq 30\%$ и только у 33,6% женщин и 47,2% мужчин были выявлены АСБ с зонами гипоехогенности и другими критериями нестабильной АСБ.

Оценка ТИМ

Из последних клинических рекомендаций исключен такой маркер ССР, как ТИМ. С выходом нескольких крупных работ стало ясно, что ТИМ не добавляет к имеющимся шкалам оценки риска новой информации о величине ССР [39]. Тем не менее, у детей и молодых пациентов, например, с подозрением на наследственное нарушение липидного обмена, еще до развития АСБ изменение ТИМ может оказаться единственным маркером раннего атеросклероза, что позволит уточнить диагноз и назначить своевременно гиполипидемическую терапию [40].

Заключение

На сегодняшний день не вызывает сомнений очень высокий ССР у лиц со значимым атеросклерозом сонных и/или бедренных артерий (стеноз $\geq 50\%$, наличие критериев нестабильности — преимущественно гипоехогенная структура, изъязвление, неоваскуляризация). Кроме того, получен ряд доказательств существования связи между наличием АСБ в сонных или бедренных артериях и риском развития ССЗ и крупных ССС, в т.ч. сердечно-сосудистой смерти. Вместе с тем, приведенные в обзоре данные свидетельствуют о необходи-

мости дифференцированного подхода в оценке ССР при выявлении АСБ, сужающей просвет артерии на $<50\%$ и без признаков нестабильности. С учетом результатов имеющихся исследований можно сделать вывод о том, что риск при наличии АСБ в сонных и/или бедренных артериях может отличаться в зависимости от возраста, в котором выявлены АСБ, от степени стеноза артерий, от атеросклеротической нагруженности каротидного или феморального бассейна, от скорости прогрессирования атеросклеротического процесса, структуры АСБ и ее поверхности, что требует индивидуального подхода в оценке ССР с учетом такого модификатора, как наличие АСБ в сонных или бедренных артериях, и выборе тактики гиполипидемической терапии. В соответствии с результатами вышеописанных исследований представляется более научно обоснованным относить к категории высокого ССР не всех больных с наличием, как минимум, одной АСБ в сонных или бедренных артериях, а тех лиц, у которых выполняется одно из следующих условий: наличие одной АСБ с высотой $\geq 1,8$ мм, наличие, как минимум, двух АСБ, максимальный стеноз $>25\%$, суммарная высота АСБ ≥ 5 мм. Для внедрения такого подхода в клиническую практику, а также уточнения ультразвуковых критериев атеросклероза не только сонных, но и бедренных артерий, ассоциированных с высоким ССР, требуется проведение проспективных рандомизированных исследований.

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

Литература/References

1. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2017;3(28):5-23. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(28):5-23.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2019 Aug 31. pii: ehz455. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Polonsky TS, Greenland P. CVD screening in low-risk, asymptomatic adults: clinical trials needed. Nat Rev Cardiol. 2012;9(10):599-604. doi:10.1038/nrcardio.2012.114.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 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.
5. Spence JD, Hackam DG. Treating arteries instead of risk factors: a paradigm change in management of atherosclerosis. Stroke. 2010;41(6):1193-9. doi:10.1161/STROKEAHA.110.577973.
6. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
7. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, et al. Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cerebrovasc Dis. 2015;40(3-4):165-74. doi:10.1159/000437339.
8. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and meta-regression analysis. Stroke. 2009;40(4):1105-13. doi:10.1161/STROKEAHA.108.532218.
9. Ershova AI, Meshkov AN, Deev AD, et al. Atherosclerotic plaque in carotid arteries as a risk marker for cardiovascular events risk in middle aged population. Cardiovascular Therapy and Prevention.

- 2018;17(4):34-9. (In Russ.) Ершова А. И., Мешков А. Н., Деев А. Д. и др. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-34-39.
10. Postley JE, Luo Y, Wong ND, et al. Identification by ultrasound evaluation of the carotid and femoral arteries of high-risk subjects missed by three validated cardiovascular disease risk algorithms. *Am J Cardiol*. 2015;116(10):1617-23. doi:10.1016/j.amjcard.2015.08.031.
11. Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1). pii: e002262. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002262.
12. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1600-7. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.075.
13. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011;365(3):213-21. doi:10.1056/NEJMoa1012592.
14. Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BiImage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1065-74. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.017.
15. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, et al. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 2012;98(3):177-84. doi:10.1136/heartjnl-2011-300747.
16. Zhang Y, Fang X, Hua Y, et al. Carotid Artery Plaques, Carotid Intima-Media Thickness, and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Death in Older Adults: A 5-Year Prospective, Community-Based Study. *Angiology*. 2018;69(2):120-9. doi:10.1177/0003319717716842.
17. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
18. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31(7):883-91. doi:10.1093/eurheartj/ehp546.
19. Yerly P, Rodondi N, Viswanathan B, et al. Association between conventional risk factors and different ultrasound-based markers of atherosclerosis at carotid and femoral levels in a middle-aged population. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(3):589-99. doi:10.1007/s10554-012-0124-3.
20. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHs Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1263-74. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.056.
21. Held C, Hjelm Dahl P, Eriksson SV, et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2001;22(1):62-72. doi:10.1053/ehhj.1999.2006.
22. Colledanchise KN, Mantella LE, Bullen M, et al. Combined Femoral and Carotid Plaque Burden Identifies Obstructive Coronary Artery Disease in Women. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Oct 10. pii: S0894-7317(19)30911-3. doi:10.1016/j.echo.2019.07.024.
23. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. Д. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
24. Byrne P, Cullinan J, Smith SM. Statins for primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ*. 2019;367:l5674. doi:10.1136/bmj.l5674.
25. Millionis H, Ntaios G, Korompoki E, et al. Statin-based therapy for primary and secondary prevention of ischemic stroke: A meta-analysis and critical overview. *Int J Stroke*. 2019 Sep 7:1747493019873594. doi:10.1177/1747493019873594.
26. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:10421050. doi:10.1093/ehjci/jex239.
27. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000087. doi:10.1161/JAHA.113.000087.
28. Berard E, Bongard V, Ruidavets JB, et al. Pulse wave velocity, pulse pressure and number of carotid or femoral plaques improve prediction of cardiovascular death in a population at low risk. *J Hum Hypertens*. 2013;27(9):529-34. doi:10.1038/jhh.2013.8.
29. Plichart M, Celermaier DS, Zureik M, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):917-24. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.024.
30. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke*. 2007;38(11):2873-80. doi:10.1161/STROKEAHA.107.487264.
31. Tada H, Nakagawa T, Okada H, et al. Clinical Impact of Carotid Plaque Score rather than Carotid Intima-Media Thickness on Recurrence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events. *J Atheroscler Thromb*. 2019 May 18. doi:10.5551/jat.49551.
32. Hirata T, Arai Y, Takayama M, et al. Carotid Plaque Score and Risk of Cardiovascular Mortality in the Oldest Old: Results from the TOOTH Study. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(1):55-64. doi:10.5551/jat.37911.
33. Kocyigit D, Gurses KM, Taydas O, et al. Role of femoral artery ultrasound imaging in cardiovascular event risk prediction in a primary prevention cohort at a medium-term follow-up. *J Cardiol*. 2019 Oct 16. pii: S0914-5087(19)30302-8. doi:10.1016/j.jjcc.2019.09.012.
34. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2015;46(1):91-7. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006091.
35. Sabeti S, Schlager O, Exner M, et al. Progression of carotid stenosis detected by duplex ultrasonography predicts adverse outcomes in cardiovascular high-risk patients. *Stroke*. 2007;38(11):2887-94. doi:10.1161/STROKEAHA.107.488387.
36. Bertges DJ, Muluk V, Whittle J, et al. Relevance of carotid stenosis progression as a predictor of ischemic neurological outcomes. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2285-9. doi:10.1001/archinte.163.19.2285.
37. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, et al. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002;33(12):2916-22. doi:10.1161/01.str.0000042207.16156.b9.
38. Boulos NM, Gardin JM, Malik S, et al. Carotid Plaque Characterization, Stenosis, and Intima-Media Thickness According to Age and Gender in a Large Registry Cohort. *Am J Cardiol*. 2016;117(7):1185-91. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.062.
39. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):796-803. doi:10.1001/jama.2012.9630.
40. Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA, et al. Diagnosis and treatment of family hypercholesterolemia (russian guidelines). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(2):72-9. (In Russ.) Ежов М. В., Сергиенко И. В., Рожкова Т. А. и др. Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации). Вестник современной клинической медицины. 2017;10(2):72-9. doi:10.20969/VSKM.201710(2).72-79.

Контрастиндуцированная нефропатия у пациентов с острым коронарным синдромом: клиническое значение, диагностика, методы профилактики

Демчук О. В.¹, Сукманова И. А.^{1,2}, Пономаренко И. В.¹, Елыкомов В. А.²

¹КГБУЗ “Алтайский краевой кардиологический диспансер”. Барнаул; ²ФГБОУ ВО “Алтайский государственный медицинский университет” Минздрава России. Барнаул, Россия

В современной медицинской практике контраст-индуцированная нефропатия (КИН) является актуальной проблемой у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшимся чрескожным вмешательствам. Она имеет серьезные прогностические последствия, увеличивает число сердечно-сосудистых осложнений и срок пребывания в стационаре. Несмотря на использование современных рентген-контрастных препаратов частота возникновения КИН может увеличиваться у определенной когорты больных до 50%. Факторы риска развития КИН могут быть связаны как с пациентом, так и непосредственно с лучевой процедурой. Диагностика этого осложнения основывается в основном на определении креатинина до и после процедуры, но в настоящее время имеет место определение более современных биомаркеров почечного повреждения, которые позволяют в максимально короткие сроки диагностировать развитие острого почечного повреждения. Огромную роль играет не только лечение, но и профилактика развития КИН, которая заключается в своевременном выявлении пациентов с высоким риском ее развития. В представленной работе представлены основные моменты патогенеза, методы диагностики КИН, а также способы ее профилактики и лечения у пациентов с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия, острый коронарный синдром, рентген-контрастные препараты, биомаркеры, острое почечное повреждение.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/04-2019

Рецензия получена 14/05-2019

Принята к публикации 31/05-2019



Для цитирования: Демчук О. В., Сукманова И. А., Пономаренко И. В., Елыкомов В. А. Контрастиндуцированная нефропатия у пациентов с острым коронарным синдромом: клиническое значение, диагностика, методы профилактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2255. doi:10.15829/1728-8800-2019-2255

Статья была размещена в разделе “Принято в печать”: Демчук О. В., Сукманова И. А., Пономаренко И. В., Елыкомов В. А. Контрастиндуцированная нефропатия у пациентов с острым коронарным синдромом: клиническое значение, диагностика, методы профилактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19. doi:10.15829/1728-8800-2019-2255

Contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: clinical significance, diagnosis, prophylaxis

Demchuk O. V.¹, Sukmanova I. A.^{1,2}, Ponomarenko I. V.¹, Elykomov V. A.²

¹Altai Regional Cardiology Dispensary. Barnaul; ²Altai State Medical University. Barnaul, Russia

In modern medical practice, contrast-induced nephropathy (CIN) is an urgent problem in patients with acute coronary syndrome that underwent percutaneous interventions. It worsens prognosis, increases the number of cardiovascular complications and the length of hospital stay. Despite the use of modern radiocontrast agents, the incidence of CIN can increase in a certain patients up to 50%. Risk factors for CIN can be associated both with the patient and directly with the x-ray procedures. The diagnosis is mainly based on the pre- and postprocedural determination of creatinine. However, more modern biomarkers of kidney injury can be used at present, which allow diagnosing the acute kidney injury as soon as possible. A huge role is played not only by treatment, but also by the prevention of CIN, which consists in the timely identification of high-risk patients. The current study presents the main points of pathogenesis, methods for diagnosing CIN, as well as methods for its prevention and treatment in patients with acute coronary syndrome.

Key words: contrast-induced nephropathy, acute coronary syndrome, radiocontrast agents, biomarkers, acute kidney injury.

Relationships and Activities: not.

Demchuk O. V. ORCID: 0000-0003-4870-4384, Sukmanova I. A.* ORCID: 0000-0001-8328-4050, Ponomarenko I. V. ORCID: 0000-0002-3903-0552, Elykomov V. A. ORCID: 0000-0001-5423-2067.

*Corresponding author:
demov88@bk.ru

Received: 07/04-2019

Revision Received: 14/05-2019

Accepted: 31/05-2019

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (3852) 50-89-33

e-mail: demov88@bk.ru

[Демчук О. В.* — врач-кардиолог отделения для больных с острым инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0003-4870-4384, Сукманова И. А. — ¹д.м.н., зав. кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда, ²доцент кафедры терапии и общей врачебной практики ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-8328-4050, Пономаренко И. В. — врач-кардиолог отделения для больных с острым инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0002-3903-0552, Елыкомов В. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-5423-2067].

For citation: Demchuk O.V., Sukmanova I.A., Ponomarenko I.V., Elykomov V.A. Contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: clinical significance, diagnosis, prophylaxis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2255. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2255

Ahead of print: Demchuk O.V., Sukmanova I.A., Ponomarenko I.V., Elykomov V.A. Contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: clinical significance, diagnosis, prevention methods. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2255

КИН — контраст-индуцированная нефропатия, ОКС — острый коронарный синдром, ОПП — острое повреждение почек, РКП — рентген-контрастный препарат, РКС — рентген-контрастное средство, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, KDIGO — Kidney Disease Improving Global Outcomes, SCr — сувороточный креатинин.

Введение

Известно, что в настоящее время для пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) ведущее значение имеют рентген-контрастные методы диагностики и лечения [1]. Несмотря на пользу и широкое их применение, зачастую происходит развитие осложнений, одним из которых является развитие контраст-индуцированной нефропатии (КИН), ввиду основного пути элиминации рентген-контрастных препаратов (РКП) через почки. Даже при использовании современных, менее нефротоксичных препаратов она является актуальной проблемой практического здравоохранения [2]. Проведенные ранее клинические исследования показали, что КИН является маркером неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС, которые перенесли чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) [3]. Из-за того, что КИН длительное время остается бессимптомной, происходит поздняя ее диагностика [4]. Учитывая это, контраст-индуцированное острое повреждение почек (ОПП) имеет определенные серьезные прогностические последствия, которые связаны с увеличением длительности пребывания в реанимационном отделении и в целом в стационаре, большей частотой сердечно-сосудистых и неврологических осложнений [5].

Особую группу больных, на которых следует обращать пристальное внимание, составляют пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа. КИН у таких пациентов является одним из значимых факторов риска (ФР) прогрессирования почечной и сердечно-сосудистой патологии, повышения риска смерти [6]. Сам термин “острое почечное повреждение” (ОПП) официально был принят в 2004г; он пришел на смену понятию “острая почечная недостаточность”. На сегодняшний день четких диагностических критериев ОПП нет. В клинической практике используются рекомендации по диагностике и лечению ОПП, которые были опубликованы в 2012г. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) предлагает унификацию определения ОПП независимо от причины [7].

Определение

КИН — это острое ятрогенное повреждение почек, возникающее после внутрисосудистого введения йодсодержащего рентген-контрастного препарата, при исключении других альтернативных причин [7-10].

Эпидемиология

Недавние исследования показали, что КИН третья по значимости причина ОПП, на нее приходится 10% всех случаев ОПП в стационаре, она развивается у 3-19% пациентов, подвергшихся рентген-контрастному исследованию [11]. У ~1% требуется проведение гемодиализа [4]. Вероятность ее развития увеличивается до 50% у пациентов с исходно имеющейся почечной патологией или при наличии нескольких ФР [7]. На вероятность развития КИН влияет не только соматический статус пациента, но тип и объем вводимого контрастного вещества. У пациентов с исходно нормальной функцией почек КИН развивается редко в диапазоне от 0 до 5% случаев. При анализе результатов исследования >16 тыс. пациентов (компьютерная томография головы, внутренних органов, кардиальная и периферическая ангиография) выявили КИН у 1% (n=174) пациентов. У пациентов с СД с незначительным снижением функции почек частота нефропатии составляла ~9-40%, а при значительном снижении она возрастала до 50-90% [7]. Смертность в стационаре при имеющемся ОПП среди больных, которым проведена коронарная ангиографии, составляет 35,7%, а двухлетняя выживаемость — 18,8%. Нужно учитывать, что риск смерти увеличивается как с наличием внепочечных заболеваний, так и связанными с такими состояниями, как сепсис, кровотечение, кома или дыхательная недостаточность, осложнения острого инфаркта миокарда [7, 12].

Патофизиология токсического действия контрастного вещества на почки

В настоящее время механизм возникновения КИН до конца не изучен, но все же выделяют пять основных патогенетических механизмов ее развития:

- Контрастное вещество обладает прямым токсическим действием на эпителий клеток почечных канальцев.

- Гипоксия медуллярного вещества почки, из-за уменьшения количества вазодилаторов (оксида азота, простагландинов), повышения активности почечных вазоконстрикторов (вазопрессина, ангиотензина II, эндотелина, аденозина).

- Выброс свободных радикалов и развитие окислительного стресса.

Таблица 1

**Шкала ранжирования риска развития
контраст-индуцированной нефропатии после коронарных вмешательств**

ФР	Баллы
Гипотензия (САД <80 мм рт.ст. в течение часа инотропной поддержки)	5
Внутриаортальная баллонная контрпульсация	5
Хроническая сердечная недостаточность III-IV NYHA	5
Возраст >75 лет	4
Анемия (Ht <39%)	3
СД	3
Объем контрастного препарата	1 балл на каждые 100 мл
SCr >1,5 мг/дл или рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	2 балла для 40-60 мл/мин/1,73 м ² ; 4 балла для 20-40 мл/мин/1,73 м ² ; 6 баллов для <20 мл/мин/1,73 м ²
Оценка риска по шкале	
Баллы	Частота развития КИН
Низкий риск (≤5 баллов)	7,5%
Средний риск (6-10 баллов)	14%
Высокий риск (11-15 баллов)	26,1%
Очень высокий риск (≥16 баллов)	57,3%
	Необходимость диализа
	0,04%
	0,12%
	1,09%
	12,6%

— После введения контраста начинается опосредованная активация каскада комплимента, выброс воспалительных цитокинов.

— Активируется механизм тубулогломерулярной обратной связи: в почечных канальцах возникает спазм сосудов клубочкового вещества почек, за счет повышения гидростатического давления, все это приводит к снижению почечной фильтрации и повышению сосудистого сопротивления.

— В конечном итоге происходит развитие апоптоза [13, 14].

ФР и оценка вероятности развития КИН

Несколько систем оценки риска разработано для оценки КИН. Целью этих систем является взвесить пользу и развитие нежелательных последствий перед проведением рентген-контрастной процедуры [15]. Пациенты с СД (даже с нарушением толерантности к глюкозе), хронической болезнью почек (ХБП) сразу попадают в зону высокого риска. Также известно, что пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и нестабильной гемодинамикой также относятся к высокому риску развития КИН, даже при отсутствии ранее выявленной ХБП [16].

ФР могут быть связаны как с самим пациентом, так и с лучевой процедурой. Связанные с пациентом: наличие заболевания почек в анамнезе (альбинурия/протеинурия, патологические изменения почек при визуализирующих методах исследования, стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м², возраст >75 лет, трансплантация почки в анамнезе, единственная почка, оперативное лечение на почке, рак почки, известное или подозреваемое ОПП, СД, гиповолемия, нестабильная гемодинамика, гипотензия, шок, дегидратация, хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV NYHA), сни-

женная фракция выброса левого желудочка, острый инфаркт миокарда (<24 ч), конкурирующее применение нефротоксических препаратов, множественная миелома, анемия [12].

ФР КИН, связанные с лучевой процедурой: повторное введение йодсодержащего РКП (<24 ч от первого введения), исключение составляют экстренные ситуации, многократное применение, в течение нескольких сут., внутриартериальное введение РКП в сравнении с внутривенным применением высоко осмолярных РКП, большой объем РКП, наличие осложнений при предыдущих введениях РКП [7, 9].

ФР также делятся на модифицируемые: использование нефротоксичных препаратов — нестероидные противовоспалительные средства, аминогликозиды, циклоспорины, уменьшение объема циркулирующей крови, низкий уровень альбумина в сыворотке крови, анемия; и не модифицируемые: возраст, СД, сердечная недостаточность (застойная), нестабильная гемодинамика, предшествующая почечная недостаточность, состояние после трансплантации почки, нефротический синдром [10, 12]. Все эти ФР необходимо оценить перед проведением рентген-контрастного исследования, т.к. вероятность развития КИН возрастает пропорционально их количеству [14]. Также в развитии КИН имеют значение вязкость, осмолярность рентген-контрастных средств (РКС), объем и путь введения препарата. Современные РКС изоосмолярные (290 мОсм/кг H₂O), осмолярность их соответствует осмолярности крови, соответственно при их применении возникает минимум побочных эффектов [7]. Так, в исследовании NephRIC (Contrast nephrotoxicity and iso-osmolar contrast agents), включающем 129 пациентов высокого риска с наличием СД

и почечной недостаточности (уровень креатинина 1,5–3,5 мг/дл), частота развития КИН при использовании изоосмолярных РКС была в 11 раз меньше, чем в группе пациентов, получавших другие РКС [6]. Следует отметить, что пациенты с заместительной почечной терапией в группу риска развития КИН не входят и им могут вводиться йодсодержащие РКП [9].

В настоящее время отсутствует общепринятая оценка риска КИН для общей популяции. Для кардиологических пациентов в качестве определения риска при КИН коронароангиографии и/или ЧКВ возможно применение шкалы Mehran (таблица 1) [7, 17].

Диагностика контрастиндуцированной нефропатии

Ключевым диагностическим критерием для КИН является преходящее бессимптомное повышение сывороточного креатинина (SCr) в течение 24–48 ч после внутрисосудистого введения йодсодержащего РКП, на $>25\%$, при исключении других причин для его повышения. Максимум повышения SCr может достигать через 3–5 сут., возвращаясь к исходному уровню через 7–10 сут. В редких случаях повышенный уровень может сохраняться до 3 нед. [7, 15].

На концентрацию SCr может влиять не только наличие поражения почек. Например, снижение SCr происходит при низкой мышечной массе (сюда же относят пациентов с обширными ампутациями конечностей), парапарезе, тетрапарезе, высокобелковой диете, приеме некоторых лекарств, у женщин, гипергидратации. Повышение SCr может отмечаться при большой мышечной массе, вегетарианской и малобелковой диете, дегидратации, у лиц мужского пола [18].

Критерии диагностики КИН

Для диагностики КИН целесообразно использовать международную систему классификации ОПП (KDIGO) (Improving Global Outcomes Acute Kidney Injury Work Group) [7].

КИН диагностируют при наличии одного или нескольких из следующих критериев: повышение SCr на $\geq 26,5$ мкмоль/л от исходного уровня в течение 48 ч или повышение SCr в 1,5 раза по сравнению с известным исходным уровнем в течение 1 нед. до исследования.

Если уровень SCr в течение 1 нед. до исследования не известен, то используют наименьшее его значение в течение 3 последних мес. [10].

Особенности лабораторных показателей КИН, биомаркеры почечного повреждения

Для более ранней диагностики КИН должен проводиться мониторинг темпа диуреза, массы тела, электролитов, мочевины, креатинина [18].

Сегодня появилась возможность определять современные почечные биомаркеры. Условно их

можно разделить на две группы: те, которые отражают изменение функции почек и те, которые выявляют почечное повреждение, что, в свою очередь, позволяет диагностировать КИН в более ранние сроки и, соответственно, принимать меры по профилактике и лечению этой патологии. Это позволяет выделить новую группу больных с “субклиническим ОПП”, без потери функции [19]. Еще недавно одним из наиболее подходящих кандидатов на роль идеального биомаркера при ОПП был SCr [20]. Его клиренс и концентрация в сыворотке крови, которые, в свою очередь, отражают величину скорости СКФ, является наиболее распространенным тестом функционального состояния почек в клинической практике. Клиренс SCr “завышает” СКФ, поэтому его величина всегда выше, чем СКФ. Эти характеристики SCr обусловили использование его в клинике для подсчета СКФ по формулам Cockcroft — Gault, MDRD и CKD — EPI в целях более точной оценки функционального состояния почек [20]. Одним из основных подходов к классификации биомаркеров является их соотношение с преимущественной локализацией повреждения почки. Клубочек: цистатин С сыворотки, альбумин, бета2-микроглобулин, альфа1-микроглобулин и др. Проксимальный каналец: KIM-1, NGAL, цистатин-С мочи, L-FABP, IL-18. Дистальный каналец: NGAL, GST. Собирательная трубка: Калибиндин D28. Петля Генле: NHE-3, остеопоэтин [20]. В настоящее время перспективными, но еще недостаточно изученными маркерами для ранней диагностики КИН являются KIM 1 и интерлейкин-18.

KIM (Kidney Injury Molecule-1, молекула повреждения почек) — трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 90 кДа. После ишемии уровень в регенерирующих проксимальных канальцах значительно возрастает. Повышение уровня KIM-1 связано с ишемическим воздействием на почки и не всегда сопровождается повышением содержания азота мочевины и SCr в крови.

Интерлейкин-18 — провоспалительный цитокин с молекулярной массой 18 кДа, является также медиатором ишемического повреждения миокарда, мозга и почек. Значительное возрастание его содержания в ткани почек возникает именно при ишемическом поражении [21].

Профилактика и лечение КИН

Перед планируемым проведением рентген-контрастного исследования рекомендуется отменить прием потенциально нефротоксичных препаратов за 1–2 сут. (оптимально за 3–4 сут.), если позволяет конкретная клиническая ситуация. К таким препаратам относятся аминогликозиды, циклоспорин А, амфотерицин В, нестероидные противовоспалительные средства, дипиридамол [22]. Особое внимание следует уделить метформину. Препарат стимулирует выработку молочной кис-

лоты в кишечнике, выводятся почками, поэтому в случае развития ОПП может вызвать выраженный молочный ацидоз, который может быть смертельным [23]. В зависимости от СКФ определяется тактика о возможной кратковременной отмене препарата. Возможно не прерывать лечение метформином при рСКФ >45 мл/мин/1,73 м², временно прекратить лечение метформином следует при рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² на период проведения рентген-контрастного исследования сроком на 48 ч. Противопоказано применение метформина и йодсодержащих РКП при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² [12].

У пациентов высокого риска мониторинг уровня SCr проводится через 48 ч и 72 ч после проведения рентген-контрастного исследования [12]. У пациентов с ХБП для расчета дозы контрастного вещества, используемого для рентген-контрастного исследования, рекомендовано придерживаться формулы [22]:

максимальная рекомендованная доза контрастного вещества = (5 мл × масса тела (кг))/SCr (мг/дл)

Таким образом, выполнение простых и доступных мер в обычной клинической практике по профилактике КИН (адекватная гидратация, применение антиокислителей) позволяет избежать снижения почечной функции даже у больных с исходным ее снижением [19].

Гидратация

Особо обсуждения заслуживает наличие у пациента признаков обезвоживания. Чаще это наблюдается у лиц пожилого возраста, которые недостаточно употребляют жидкость внутрь из-за нарушения ощущения жажды. Когда у таких пациентов выполняется внутрисосудистое введение контрастного вещества, происходит чрезмерное его поглощение в почечных канальцах, вызывая увеличение внутритубулярной концентрации, именно поэтому дегидратация, снижение объема циркулирующей крови является весомым фактором развития КИН. В дальнейшем увеличивается выработка мочи, что уменьшает контакт контрастного вещества с эпителием почки, а, следовательно, и цитотоксичность [23].

Правильная гидратационная нагрузка перед процедурой исследования с РКП является наиболее простой и эффективной мерой профилактики КИН. Расширение внутрисосудистого объема у пациентов с высоким риском может быть достигнуто в первую очередь внутривенной инфузией раствора натрия хлорида 0,9% со скоростью 1,0–1,5 мл/кг/ч в течение 6–12 ч до и после процедуры [12, 24]. У пациентов с высоким риском КИН возможна альтернативная гидратация раствором бикарбоната натрия со скоростью 3 мл/кг/ч за 1 ч до и 1 мл/кг/ч в течение 6 ч после введения йодсодержащего РКП [25]. Он снижает образование свободных радикалов через щелочную рН, хотя

на данный момент польза от его применения весьма противоречива [15].

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью гидратацию следует проводить под контролем параметров центральной гемодинамики и диуреза [12].

В рекомендациях Европейского кардиологического общества по реваскуляризации 2018г, розувастатин в дозе 40/20 мг, аторвастатин в дозе 80 мг и симвастатин в дозе 80 мг рекомендованы для профилактики КИН у больных с умеренной или тяжелой ХБП [26]. Польза статинов наиболее заметна у пациентов с высоким риском развития КИН (острый коронарный синдром, застойная сердечная недостаточность, СД, ХБП) [27]. По данным исследования PRATO-ACS (protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome) высокие дозы розувастатина, назначаемые при поступлении пациентам с ОКС, не получавшим статины, могут предотвратить КИН и улучшить краткосрочные клинические результаты [28, 29].

Не рекомендовано использовать мочегонные средства для увеличения количества мочи при установленном ОПП, за исключением управления объемной перегрузкой [12]. Несмотря на теоретические предпосылки разведения РКП диуретиками или маннитолом в просвете канальцев, в клинической практике применение диуретиков увеличивает риск КИН за счет дегидратации пациентов со сниженным внутрисосудистым объемом [7, 12].

N-Ацетилцистеин был первым протестированным антиокислителем, который способен поглощать свободные радикалы, однако энтузиазм в его применении угас после проведения большого рандомизированного контролируемого исследования, где он не показал ренопротективной пользы в сравнении с плацебо. Эффективность ацетилцистеина сомнительна и на данный момент находится на стадии изучения [30].

Заключение

КИН — это ятрогенная патология, которая развивается в результате введения контрастного вещества. Патогенетические механизмы (прямое токсическое действие контрастного вещества на эпителий клеток канальцев, изменение почечной микрососудистой гемодинамики, токсичное действие активных форм кислорода, токсичность вследствие воспалительного процесса) развития КИН являются наиболее очевидными, хотя часть из них до сих пор до конца не изучены. При остром инфаркте миокарда, возможными патогенетическими механизмами торможения фильтрационной функции почек могут быть индивидуальные системные реакции организма пациента на нарушение кровообращения в сердеч-

ной мышце. Хотя и процент КИН в общей популяции не велик, по сравнению с прошлым, она проявляется у значительного количества больных с ОКС, с уже имеющейся ХБП, у пациентов с СД, у пожилых и у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, имеет большую значимость в клинической практике, т.к. увеличивает смертность и продолжительность пребывания в стационаре. В настоящее время наилучшей стратегией профилактики КИН является раннее выявление пациентов, имеющих ФР, а также проведение адекватной перипроцедурной гидратации и отмена нефротоксичных препаратов на период проведения коронароангиографии. Следует учитывать и характер вводимого вещества. Предпочтение нужно отдавать изоосмолярным

и низкоосмолярным контрастным веществам, избегая высокоосмолярных особенно у пациентов с исходно нарушенной функцией почек. Учитывая отсутствие точных данных о патогенезе возникновения КИН, необходимы дальнейшие исследования для выявления механизмов ее развития, уточнения предикторов, формирования исходных групп риска развития КИН и ранних маркеров, для максимально раннего выявления этой патологии. Не менее важным должна быть и разработка эффективных способов профилактики и лечения КИН.

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

Литература/References

1. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2018;39(38):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Gaskina AA, Mayskov VV, Mera IA, et al. Incidence, predictors and outcomes of contrast-induced acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome and percutaneous intervention. Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2015;(4):43-52. (In Russ.). Гаскина А.А., Майсков В.В., Мерай И.А. и др. Распространенность, предикторы развития и исходы контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2015;(4):43-52.
3. Yang Y, George KC, Luo R, et al. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. BMC Nephrol. 2018;19(1):374. doi:10.1186/s12882-018-1161-5.
4. Golshahi J, Nasri H, Gharipour M. Contrast-induced nephropathy. Journal of nephropathol. 2014; 3(2):51-6. doi:10.12860/inp.2014.12.
5. Kopylova JV, Poz YL, Strokov AG, et al. Acute kidney injury: historical aspects and diagnostic criteria. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2010;12(1):94-9. (In Russ.) Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г., и др. Острое повреждение почек: исторические аспекты и критерии диагностики. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010;12(1):94-9. doi:10.15825/1995-1191-2010-1-94-99.
6. Zaitseva NV, Shamkhalova MSh, Shestakova MV, et al. Risk factors for development and ways to prevent contrast-induced nephropathy during coronary angiography in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2008;2:28-31. (In Russ.) Зайцева Н.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. и др. Факторы риска развития и пути профилактики контраст-индуцированной нефропатии при проведении коронарной ангиографии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2008; 2:28-31.
7. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int., (Suppl). 2012;2(2):1-164. doi:10.1038/kisup.2012.2.
8. Vershinina EO, Repin AN. Contrast-induced nephropathy after elective percutaneous coronary interventions. Siberian Medical J. 2016;31(3):61-7. (In Russ.) Вершинина Е.О., Репин А.Н. Контраст-индуцированная нефропатия при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. Сибирский медицинский журнал. 2016;31(3):61-7. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-3-61-67.
9. Ursta A, Kharkov E, Petrova M, et al. Contrast-induced nephropathy in subjects with acute coronary syndrome. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2016;(3):108-12. (In Russ.) Урста А., Харьков Е., Петрова М. и др. Контраст-индуцированная нефропатия у больных с острым коронарным синдромом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;(3):108-12. doi:10.17802/2306-1278-2016-3-108-112.
10. Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. Russian Journal of Cardiology. 2014;(8):7-37. (In Russ.) Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;(8):7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
11. Abe M, Morimoto T, Akao M, et al. Relation of Contrast-Induced Nephropathy to Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. The American Journal of Cardiology. 2014;114(3):362-8. doi:10.1016/j.amjcard.2014.05.009.
12. Volgina GV, Kozlovskaya NN, Shchekochikhin DU. Clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of contrast-induced nephropathy. Scientific Society of Nephrologists of Russia Association of Nephrologists of Russia, 2016. p.18. (In Russ.) Волгина Г.В., Козловская Н.Н., Щечкочихин Д.Ю. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии. Научное общество нефрологов России Ассоциация нефрологов России, 2016. p.18.
13. Jorgensen AL. Contrast-Induced Nephropathy: Pathophysiology and Preventive Strategies. Critical Care Nurse. 2013; 33(1):37-46. doi:10.4037/ccn2013680.
14. Shulzhenko LV, Pershukov IV, Batyraliev TA. Contrast-induced nephropathy. Focus on prevention. International Journal of Interventional Cardiology. 2010;20:47-59. (In Russ.) Шульженко Л.В., Першуков И.В., Батыралиев Т.А. Контраст-индуцированная нефропатия. Фокус на профилактику. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2010;20:47-59.
15. Mohammed NA, Rafie I, Mahfouz A, et al. Contrast-induced nephropathy. Heart Views. 2013;14(3):106. doi:10.4103/1995-705x.125926.
16. Azzalini L, Spagnoli V, Ly HQ. Contrast-Induced Nephropathy: From Pathophysiology to Preventive Strategies. Canadian Journal of Cardiology. 2016;32(2):247-55. doi:10.1016/j.cjca.2015.05.013.

17. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *JACC*. 2004;(44):1393-9. doi:10.1016/j.jacc.2004.06.068.
18. Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev AS, et al. National recommendations. Acute renal injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. *Nephrology*. 2016;20(1):79-104 (In Russ.) Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. *Нефрология*. 2016;20(1):79-104. doi:10.22141/2307-1257.3.17.2016.76539.
19. Briguori C, Quintavalle C, Donnarumma E, Condorelli G. Novel Biomarkers for Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *BioMed Research International*. 2014;1-5. doi:10.1155/2014/568738.
20. Gorda II, Bezrodnii AB, Vasilenko OV, et al. Markers of acute kidney damage. *Heart and vessels*. 2012;3:108-13. (In Russ.) Горда И. И., Безродный А. Б., Василенко О. В. и др. Маркеры острого повреждения почек. *Сердце и судины*. 2012;3:108.
21. Ponomarenko IV, Sukmanova IA. Current biomarkers of kidney injury: Clinical and prognostic significance. *Russian Heart J*. 2017;16(3):168-76. (In Russ.) Пономаренко И. В., Сукманова И. А. Современные биомаркеры повреждения почек: клиническое и прогностическое значение. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16(3):168-76. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-4-44-49.
22. Kropivko TV, Druzhina AN, Loskutov OA, et al. Prevention and treatment of contrast-induced nephropathy in cardiac patients. *Emergency medicine*. 2015;2(65):88-91. (In Russ.) Кропивко Т. В., Дружина А. Н., Лоскутов О. А. и др. Профилактика и лечение контрастиндуцированной нефропатии у кардиохирургических пациентов. *Медицина неотложных состояний*. 2015;2(65):88-91.
23. Andreucci M, Faga T, Pisani A, et al. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy through a Knowledge of Its Pathogenesis and Risk Factors. *The Scientific World J*. 2014;1-16. doi:10.1155/2014/823169.
24. Dundua D, Kartashov D, Babunashvili A, et al. Is Nephropathy Inevitable in Response to Contrast Media Injection? *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2010;6:25-31. (In Russ.) Дундуа Д. П., Карташов Д. С., Бабунашвили А. М. и др. Неизбежна ли контраст-индуцированная нефропатия в ответ на введение рентгеноконтрастного вещества? *Медицинская визуализация*. 2010;6:25-31.
25. Vitor OG, Ricardo L, Valter C. Hydration with sodium bicarbonate does not prevent contrast nephropathy: a multicenter clinical trial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2012;99(6).
26. Neumann FJ, Miguel SA, Fernando A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
27. Gandhi, S., Mosleh, W., Abdel-Qadir, H., et al. Statins and Contrast-induced Acute Kidney Injury with Coronary Angiography. *The American Journal of Medicine*. 2014;127(10):987-1000. doi:10.1016/j.amjmed.2014.05.011.
28. Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early highdose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS study (protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome) *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(1):71-9. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.105.
29. Patti G, Ricottini E, Nusca A, et al. Short-term, high-dose atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDACIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty-contrastinduced nephropathy] trial. *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(1):1-7. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.001.
30. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation*. 2011;124(11):1250-9.

Приверженность пациентов медикаментозной терапии и врачей клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка

Ларина В. Н.¹, Леонова М. В.², Бондаренкова А. А.¹, Ларин В. Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Москва; ²Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов России». Москва, Россия

В обзоре представлены результаты мета-анализов и систематических обзоров по влиянию приверженности разным методам лечения на качество жизни, частоту повторных госпитализаций и смертность пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и низкой фракцией выброса левого желудочка. Уделено внимание приверженности врачей существующим клиническим рекомендациям и назначаемой терапии. Рассмотрены современные возможности технологии домашнего телемониторинга (включая использование электронных устройств и телекоммуникационных технологий — устройств мониторинга, портативных или носимых мобильных технологий, интеллектуальных датчиков) для обеспечения непрерывности ухода за пациентами с ХСН и их влияние на соблюдение пациентом рекомендаций врача. Проанализированы факторы снижения приверженности лечению пациентов с ХСН и подходы, направленные на ее повышение, сопряженные с более благоприятным течением ХСН, снижением частоты госпитализаций и смертности в ближайшей и долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, приверженность лечению, смертность, госпитализации, телемониторинг, лечение.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/10-2019

Рецензия получена 18/11-2019

Принята к публикации 28/11-2019



Для цитирования: Ларина В. Н., Леонова М. В., Бондаренкова А. А., Ларин В. Г. Приверженность пациентов медикаментозной терапии и врачей клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2398. doi:10.15829/1728-8800-2020-2398

Patient compliance and physicians' adherence to guidelines on heart failure with reduced ejection fraction

Larina V. N.¹, Leonova M. V.², Bondarenkova A. A.¹, Larin V. G.¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ²Association of Clinical Pharmacologists of Russia. Moscow, Russia

The review presents the results of meta-analyses and systematic reviews on the impact of treatment adherence to quality of life, rehospitalization and mortality rates in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Attention is paid to the physicians' adherence to current clinical guidelines. The modern capabilities of home telemonitoring programs to ensure the continuity of care for heart failure patients and their impact on patient compliance with the physicians' recommendations are considered. We analyzed the factors of reducing compliance of heart failure patients and approaches aimed at increasing it, associated with a more favorable clinical course of heart failure, a decrease in the hospitalization frequency and mortality rates.

Key words: heart failure, adherence to treatment, mortality, hospitalizations, telemonitoring, treatment.

Larina V. N.* ORCID: 0000-0001-7825-5597, Leonova M. V. ORCID: 0000-0001-8228-1114, Bondarenkova A. A. ORCID: 0000-0002-0673-5775, Larin V. G. ORCID: 0000-0002-3177-3407

*Corresponding author: larinav@mail.ru

Received: 31/10-2019

Revision Received: 18/11-2019

Accepted: 28/11-2019

For citation: Larina V. N., Leonova M. V., Bondarenkova A. A., Larin V. G. Patient compliance and physicians' adherence to guidelines on heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2398. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2398

Relationships and Activities: not.

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ЛП — лекарственные препараты, RR — относительный риск, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β-АБ — β-адреноблокаторы, NNT — number needed to treat, NYHA — New York Heart Association.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: larinav@mail.ru

Тел.: +7 (910) 473-35-66

[Ларина В. Н.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7825-5597, Леонова М. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАЕН, клинический фармаколог, член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов России», ORCID: 0000-0001-8228-1114, Бондаренкова А. А. — ординатор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0673-5775, Ларин В. Г. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3177-3407].

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) занимает в современном обществе особое место из-за значительной распространенности и высокого уровня инвалидизации. В проведенных исследованиях ЭПОХА-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в Европейской части России), ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН было установлено, что за последние 16 лет в РФ распространенность ХСН выросла с 4,9% (1998г) до 10,2% (2014г) ($p=0,01$). При этом число пациентов с ХСН III-IV функционального класса (ФК) увеличилось с 1,2% (1998г) до 4,1% (2014г) ($p=0,002$). Общая смертность у больных ХСН составила 25,1% [1].

Несмотря на достижения медицинской науки относительно фармакологических классов лекарственных препаратов (ЛП), способных улучшить клиническое состояние пациентов и качество их жизни, замедлить прогрессирование ХСН, сохраняется высокая частота госпитализаций, в т.ч. и повторных, и летальности.

Общая смертность больных ХСН любой стадии составляет ~6% в год. Риск смертности увеличивается за счет повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, отсутствия в фармакотерапии основных классов ЛП, влияющих на прогноз — блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или β -адреноблокаторов (β -АБ) [1].

Последние клинические рекомендации общества специалистов по сердечной недостаточности Российской Федерации [2] и Европейского общества кардиологов [3] акцентируют внимание медицинского сообщества на необходимости снижения бремени госпитализаций и повторных госпитализаций как принципиальных целей в лечении больных с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), поскольку смертность в ранний период после выписки из стационара и уровень повторных госпитализаций остаются стабильно высокими.

Возможной причиной сохранения высокой частоты госпитализаций и неблагоприятного течения ХСН на фоне современного доказанного эффективного лечения является недостаточное внедрение рекомендаций по применению конкретных ЛП и методике их дозирования (титрация до эффективных доз), а также недостаточная приверженность пациентов лечению [4].

Приверженность определяется как “степень, в которой поведение пациента, принимающего ЛП, соблюдающего диету и/или изменяющие образ жизни, соответствуют согласованным рекомендациям поставщика медицинских услуг” (Всемирная организация здравоохранения, 2003). В аспекте ХСН неприверженность лечению можно рассматривать как “вызов” не только для пациентов с ХСН, но и для их близкого окружения и системы здравоохранения в целом.

Как показывают результаты исследований, ~40-60% пациентов с ХСН не привержены лечению, что сопряжено с неблагоприятным течением заболевания, снижением уровня физической активности, ухудшением качества жизни, высоким риском госпитализаций и летальности [4]. Низкая приверженность пациентов с ХСН к лечению значительно варьирует в клинических исследованиях и составляет от 10% до 98% в зависимости от методов оценки — использования субъективных самоотчетов или объективных измерений с помощью подсчета количества таблеток или электронных систем мониторинга приема лекарств (MEMS-устройства). Применение прямых методов детекции плазменных концентраций ЛП: антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), β -АБ, фуросемид, спиронолактон, тиазидные диуретики, с помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии показывают наличие препаратов у 56% пациентов с декомпенсацией ХСН, а их полное отсутствие у 10% пациентов [5, 6].

Для решения проблем неприверженности пациентов с ХСН к фармакотерапии применяются различные методы вмешательства, включая обучение под руководством фармацевта, медсестры или куратора, использование телемедицинских или веб-модулей, а также междисциплинарные программы (таблица 1).

Приверженность пациентов с ХСН

Анализ факторов снижения приверженности пациентов с ХСН к фармакотерапии, приводящих к ухудшению течения заболевания и повторным госпитализациям, зачастую является результатом недостаточной подготовленности их в отношении симптомов заболевания и особенностей применения ЛП, что затрудняет амбулаторный этап их ведения в клинической практике. Поэтому особо важное значение для улучшения исходов ХСН имеет ранний период после выписки пациентов. Мероприятия, направленные на повышение приверженности пациентов лечению, сопряжены с более благоприятным течением ХСН и снижением частоты госпитализаций, а также смертности в короткой и долгосрочной перспективе.

В систематическом обзоре и метаанализе [7] (2015) по оценке разных методов повышения приверженности пациентов медикаментозной терапии и оценке влияния на исходы ХСН были включены 29 исследований за период 1997-2013гг с участием 4285 пациентов с ХСН в возрасте 45-80 лет (средний возраст 69,5 лет) с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$. В исследованиях оценивались 29 методик повышения приверженности лечению, включая обучение фармакотерапии с применением консультирования по вопросам приема лекарств или письменных инструкций о приеме ЛП ($n=26$) и обучение болезни ($n=20$)

Таблица 1

Вмешательства для повышения приверженности пациентов с ХСН лечению

Обучение пациента	Предоставление пациенту достаточных знаний о заболевании, режиме приема ЛП, о важности приема ЛП и соблюдении немедикаментозного режима
Мониторинг и наблюдение за пациентом	Динамическое наблюдение пациента медсестрой на дому, фиксированные визиты к врачу (например, после выписки из стационара, первые 2 нед., далее через 1, 3 и 6 мес. и т.д.)
Программы междисциплинарного командного наблюдения	Команда включает медсестру, врачей разных специальностей, социального работника для обучения заболеванию, мониторинга выполнения приема ЛП, соблюдения диеты и контроля симптомов, активные визиты медсестры на дому, телефонная поддержка, консультирование специалистов
Неинвазивный домашний телемониторинг и интернет-вмешательства по обучению и мониторингу	Направление на обучение по заболеванию, приему ЛП, соблюдению немедикаментозного лечения, оценке витальных показателей, реабилитации с целью улучшения приверженности

с контролем или самоконтролем симптомов ХСН в сравнении с обычной практикой; в 4 исследованиях приверженность оценивали электронным мониторингом, а в 3 исследованиях — подсчетом таблеток. Средняя приверженность пациентов на фоне применения разных методик увеличивалась на 28% ($p=0,004$) в сравнении с контролем и имела тенденцию к увеличению среди более пожилых пациентов [7].

Большое число метаанализов последних лет посвящено оценке различных методик и вмешательств, направленных на повышение приверженности пациентов с ХСН лечению (фармакотерапии и немедикаментозному лечению), на основные исходы заболевания — частоту повторных госпитализаций и смертность.

По данным [8] (2004) метаанализа 8 клинических рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) применение междисциплинарного наблюдения пациентов с ХСН после выписки сопровождалось достоверным снижением относительного риска (RR) повторных госпитализаций (RR 0,79, $p<0,001$), но не отмечено влияние на смертность пациентов (RR 0,98).

В систематическом обзоре 20 исследований, посвященных изучению активной практики наблюдения пациентов с ХСН в раннем периоде после выписки из стационара, было показано, что частота активных вмешательств, включающих обучение пациентов, визиты медсестер, телефонную поддержку и междисциплинарное наблюдение, существенно снижает частоту повторных госпитализаций [9]. Так, применение высокоинтенсивных вмешательств (не <1 раза в нед.) в виде визитов к пациентам на дом, RR повторных госпитализаций в течение 30 сут. снизился на 48%, при оценке в течение 1 года — снижение RR составило 62%. Кроме того, активные вмешательства по тактике ведения пациентов в амбулаторном звене сопровождались достоверным повышением качества жизни.

В метаанализ [10] (2016) были включены 57 исследований по оценке влияния различных вме-

шательств, направленных на улучшение приверженности пациентов лечению, на основные исходы ХСН. Большая часть методик повышения приверженности пациентов лечению включала обучение фармакотерапии ($n=50$) и обучение болезни ($n=48$). Метаанализ по всем исследованиям показал, что вмешательства, направленные на повышение приверженности пациентов лечению ХСН, значительно снижают RR смертности (RR 0,89, $p<0,05$) и повторных госпитализаций в связи с ХСН (RR 0,79, $p<0,001$); однако при объединении исследований по отдельным видам вмешательств достоверного влияния на исходы ХСН получено не было (таблица 2) [10].

В метаанализе [11] (2016) по данным 55 РКИ проведена оценка множества различных вмешательств по влиянию на приверженность 15016 пациентов с ХСН на стационарном и амбулаторном этапе лечения, включая 24 исследования по повышению приверженности к фармакотерапии и 42 исследования по повышению приверженности к модификации образа жизни. Вмешательства включали различные формы обучения пациентов по заболеванию, фармакотерапии и модификации образа жизни, визиты или телефонную поддержку медсестрой на дому, самоконтроль состояния, телемониторинг витальных показателей и приема ЛП, врачебный контроль, междисциплинарное наблюдение. Эффективность вмешательств по повышению приверженности к фармакотерапии реализовалась в ее улучшении на 10%, при этом NNT (number needed to treat) был на уровне 10. В большинстве исследований также была продемонстрирована эффективность вмешательств по приверженности соблюдению здорового образа жизни, оцениваемая с применением различных шкал. При этом все вмешательства, приводящие к повышению приверженности пациентов с ХСН, способствовали долгосрочному (в течение 1 года) уменьшению частоты повторных госпитализаций (на 10%) и абсолютному снижению смертности (на 2%).

Таблица 2

Характеристики исследований по приверженности лечению ХСН, отражающие показатели смертности или повторные госпитализации

Виды вмешательства		ОР vs обычной практики	
		Общая смертность	Повторные госпитализации в связи с ХСН
Обучение пациентов болезни	есть	0,91	0,81
	нет	0,72	0,58
Обучение пациентов по фармакотерапии	есть	0,89	0,81
	нет	0,89	0,57
Вмешательства по улучшению помощи медицинских работников по повышению приверженности пациентов	есть	1,50*	0,99
	нет	0,87	0,77
Самоконтроль пациентов по приему ЛП	есть	0,93	1,03*
	нет	0,89	0,76

Примечание: согласно данным Ruppert TM, Delgado JM, Temple J, 2015 [7]; * — наличие статистической значимости.

В метаанализ [12] (2017) включены 53 РКИ (n=12356) и проведена оценка различных вмешательств по тактике ведения пациентов после госпитализации, включая обучение, телемониторинг витальных данных, телефонную поддержку, визиты и уход медсестер, междисциплинарное наблюдение, на исходы ХСН (смертность и повторные госпитализации). Результаты показали, что все виды вмешательств по активному ведению пациентов с ХСН позволяют снижать частоту исходов, но со значительной вариабельностью данных. Только 2 вида вмешательств — визиты медсестер и междисциплинарное наблюдение — статистически значимо уменьшали RR общей смертности — RR 0,78 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,62-0,98 и RR 0,80 при 95% ДИ: 0,67-0,97, соответственно, и повторных госпитализаций — RR 0,65 при 95% ДИ: 0,49-0,86 и RR 0,80 при 95% ДИ: 0,66-0,97, соответственно.

В двух последовательных Кокрейновских метаанализах также оценивалась эффективность влияния различных вмешательств на основные исходы ХСН с целью повышения приверженности пациентов [13, 14]. Вмешательства относились к ведению пациентов с ХСН после выписки из стационара и были объединены в три группы: вмешательства по ведению пациентов (интенсивный мониторинг пациентов после выписки, часто включающий телефонную поддержку и визиты на дому), клинические вмешательства (консультирование специалистом в клинике) и междисциплинарное наблюдение. В первый метаанализ были включены 25 РКИ (n=5942) по оценке влияния различных вмешательств на исходы ХСН с целью повышения приверженности пациентов [13]. Для всей базы данных применение методик повышения приверженности лечению пациентов с ХСН приводило к снижению риска общей смертности и повторных госпитализаций (RR 0,75 и RR 0,57). Причем, интенсивность

вмешательств имела существенные преимущества в эффективности влияния на исходы. Результаты анализа по отдельным вмешательствам показали преимущества для вмешательств по ведению пациентов с ХСН в виде снижения риска смертности на 34% (RR 0,66, p<0,001) и риска госпитализаций в связи с ХСН на 53% (RR 0,47, p<0,0001) в течение 1 года. В отношении междисциплинарного подхода также было показано достоверное снижение риска общей смертности и повторных госпитализаций — RR 0,70 и RR 0,45, соответственно.

Во второй метаанализ были включены 47 РКИ (n=10869) по оценке влияния различных вмешательств на исходы ХСН с целью повышения приверженности пациентов [14]. По всей базе данных было получено выраженное снижение риска смертности от ХСН на 57% (RR 0,47, p<0,0001) и общей смертности на 22% (RR 0,79, p<0,001), а NNT составило 12 и 25, соответственно. По всей базе данных получено значимое снижение риска повторной госпитализации в связи с ХСН (RR 0,64, p<0,0001) и NNT, равное 8. Из всех методов вмешательства только оценка РКИ с применением междисциплинарного наблюдения пациентов с ХСН показала преимущества и значительное снижение общей смертности (RR 0,67, p<0,001) и риска повторной госпитализации в связи с ХСН (RR 0,68, p<0,001).

Наиболее современными методиками дистанционной поддержки (мониторинга, консультирования и пр.) для обеспечения непрерывности ухода за пациентами с ХСН, особенно в течение первого месяца после выписки из стационара, являются технологии домашнего телемониторинга. Телемониторинг включает использование электронных устройств и телекоммуникационных технологий (например, устройств мониторинга, портативных или носимых мобильных технологий и интеллектуальных датчиков) для цифровой передачи физиологических и других данных, связанных с заболева-

Таблица 3

Результаты влияния телемониторинга пациентов с ХСН на риск смертности и госпитализаций

Виды вмешательства	Число пациентов	ОР vs обычной практики	
		Общая смертность	Госпитализации в связи с ХСН
Телемониторинг в рабочее время или круглосуточно без посещений на дому, недавно выписанные и стабильные пациенты с ХСН	2710 / 1570	0,66*	0,79*
Телемониторинг в рабочее время без посещений на дому, недавно выписанные пациенты (≤ 28 сут.)	1234 / 755	0,62*	0,86
Телемониторинг в рабочее время без посещений на дому, пациенты со стабильной ХСН	1501 / 432	0,85	0,70
Телемониторинг с круглосуточной поддержкой без посещений на дому, пациенты со стабильной ХСН	1258 / 1170	0,85	0,64
Телемониторинг в рабочее время или круглосуточно с посещением на дому, недавно выписанные и стабильные пациенты	1200	0,60*	-

Примечание: согласно данным Kitsiou S, et al., 2015 [15]; * — наличие статистической значимости.

Таблица 4

Оценка влияния разных технологий телемониторинга пациентов с ХСН на риск смертности и госпитализаций

Виды телемониторинга	Число РКИ	ОР vs обычной практики	
		Общая смертность	Госпитализации в связи с ХСН
Автоматизированный аппаратный телемониторинг	12	0,65*	0,77*
Автоматизированный телемониторинг жизненно важных функций	6	0,64*	0,73*
Автоматизированный телемониторинг жизненно важных функций и симптомов	6	0,70*	0,87
Мобильный телемониторинг	4	0,67	0,72
Интерактивный голосовой ответ	2	1,09	1,03
Видео-консультация с телефонным мониторингом витальных показателей	2	0,95	-

Примечание: согласно данным Kitsiou S, et al., 2015 [15]; * — наличие статистической значимости.

нием, из дома пациента в медицинский центр, обеспечивающий их анализ, уход за пациентом и обратную связь. Эти технологии включают следующие виды: видео-консультация с передачей данных о жизненно важных функциях или без нее, мобильный телемониторинг, автоматизированный телемониторинг на основе устройств, интерактивные системы голосового ответа и интернет-телемониторинг [15]. Позволяя регулярно собирать удаленные клинические данные, телемониторинг может обеспечить раннее обнаружение клинической декомпенсации у пациентов с ХСН, позволяя своевременно вмешиваться для предотвращения случаев смерти или дальнейшего ухудшения состояния пациента, что потребует госпитализации и использования большего количества ресурсов здравоохранения.

Оценка технологии телемониторинга была проведена в ряде метаанализов.

В двух последовательных Кокрейновских метаанализах была проведена оценка вмешательств в виде структурированной телефонной поддержки и неинвазивных программ домашнего телемониторинга пациентов с ХСН в сравнении со стандартной практикой по влиянию на исходы заболевания [16,

17]. В первый метаанализ 2010г были включены 25 исследований, в 16 РКИ оценивали структурированную телефонную поддержку ($n=5613$) и в 11 РКИ — телемониторинг ($n=2710$) [16]. Применение телемониторинга пациентов с ХСН способствовало значительному снижению общей смертности ($RR\ 0,66$, $p<0,0001$), тогда как метод структурированной поддержки по телефону показал незначительный положительный эффект ($RR\ 0,88$, $p=0,08$). Оба вмешательства привели к достоверному снижению частоты госпитализаций в связи с ХСН — на 23% при использовании метода структурированной телефонной поддержки ($RR\ 0,77$, $p<0,0001$) и на 21% для телемониторинга ($RR\ 0,79$, $p=0,008$). Оба вида вмешательства сопровождались улучшением параметров качества жизни, а также экономическим эффектом по сокращению расходов здравоохранения. В обновленный метаанализ 2015г были включены 43 РКИ, из них 25 по структурированной телефонной поддержке ($n=9332$) и 18 по телемониторингу ($n=3860$), в двух из которых изучали одновременно и телефонную поддержку, и телемониторинг [17]. Результаты этого метаанализа также подтвердили эффективность методов повышения приверженности пациентов для улучшения исходов

ХСН. Так, был выявлен более выраженный эффект телемониторинга как по снижению риска общей смертности (RR 0,80, $p=0,0057$), так и риска госпитализаций, связанных с ХСН (RR 0,71, $p<0,0001$). Применение метода структурированной телефонной поддержки пациентов с ХСН также показало благоприятный эффект, хотя и менее выраженный — снижение общей смертности на 13% (RR 0,87, $p=0,017$) и риска госпитализаций на 15% (RR 0,85, $p<0,0001$).

Еще в одном крупном метаанализе [15] (2015), в который были включены 15 систематических обзоров и 5 метаанализов РКИ и наблюдательных исследований за период 2003–2013 гг, проведен всесторонний анализ по оценке эффективности телемониторинга. Общее количество исследований составило 105 (38 РКИ и 67 наблюдательных исследований). По всему пулу исследований относительное снижение риска общей смертности варьировало от 15% до 40% (RR 0,85 и 0,60), а абсолютное снижение риска смертности составило от 1,4% до 6,5%. Причем, наибольшее улучшение выживаемости на фоне телемониторинга было выражено среди пациентов с ХСН, которые недавно были выписаны из стационара, а именно: на 34% — снижение риска смертности (RR 0,62) и на 5% — абсолютное снижение смертности, тогда как среди пациентов без какого-либо острого события или ухудшения ХСН в течение последних 28 сут. до рандомизации снижение риска смертности составило только 15% (RR 0,85) и 1,4% — абсолютное снижение смертности (таблица 3). Снижение RR госпитализаций в связи с ХСН варьировало от 14% до 36% (RR 0,86 и 0,64) с абсолютным снижением частоты госпитализаций от 3,7% до 8,2%. Применение телемониторинга с клинической поддержкой только в рабочее время дало меньший относительный эффект для недавно выписанных пациентов, чем для пациентов со стабильной ХСН (RR 0,86 vs RR 0,70) (таблица 3), причем для пациентов со стабильной ХСН телемониторинг в круглосуточном режиме приводил к еще более выраженному снижению риска госпитализаций — на 36% (RR 0,64), хотя результат не достиг статистической значимости.

Кроме того, авторами был проведен сравнительный анализ по разным видам технологий телемониторинга пациентов с ХСН, показавший эффективность всех методов по снижению риска общей смертности и госпитализаций, но с разной степенью достоверности из-за различий по объему исследований (таблица 4) [15].

Таким образом, получены доказательства о возможности повышения эффективности лечения пациентов с ХСН с помощью современных технологий телемониторинга, позволяющих улучшить прогноз пациентов. Вместе с тем не только применение

технологий, но и организация непрерывной медицинской помощи и поддержки пациентам с ХСН в рамках комплексного и междисциплинарного подхода, включающих обучение пациентов, надлежащее фармакологическое лечение и психологическую поддержку, помогут обеспечить максимальную эффективность лечения.

В целом, вмешательство по улучшению приверженности пациентов с ХСН лечению, особенно в период после выписки из стационара после лечения декомпенсации заболевания, способствует существенному снижению повторных госпитализаций и смертности. Приверженность медикаментозному лечению является ключевым компонентом самообслуживания пациентов с ХСН, поэтому вмешательства по улучшению приверженности к приему ЛП следует рассматривать в ходе регулярных посещений пациентов с ХСН, а меры по улучшению соблюдения лечения должны быть частью программ помощи при ХСН.

Приверженность врачей

Несмотря на то, что в последние годы акцентируется внимание на необходимости следования клиническим рекомендациям врачами при лечении ХСН, значительная часть амбулаторных пациентов (~27%) не получает эффективной, основанной на доказательствах, медикаментозной терапии [3].

Для изучения приверженности врачей к выполнению современных рекомендаций по лечению ХСН было проведено международное проспективное наблюдательное исследование QUALIFY (Quality of adherence to guideline recommendations for life-saving treatment in heart failure survey) с участием врачей из 36 стран мира [18]. В ходе исследования для оценки фармакотерапии наблюдались 6669 пациентов с ХСН и ФВЛЖ $\leq 40\%$, которые были выписаны после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в течение предшествующих 1–15 мес.; наблюдение продолжалось в течение 6 мес. для оценки частоты исходов (общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, смертность от ХСН, госпитализации по поводу ХСН, комбинированные исходы). Приверженность назначению ЛП 5 основных классов для лечения ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), АРА, β -АБ, антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР), ивабрадин) оценивалась по критериям: низкая — 0 баллов за неназначение ЛП при отсутствии противопоказаний, средняя — 0,5 балла за назначение ЛП $< 50\%$ от целевой дозы ($< 100\%$ от целевой дозы для АМКР), хорошая — 1 балл за назначение ЛП в $\geq 50\%$ от целевой дозы (100% доза для АМКР). Результаты показали хорошую приверженность назначению по 5-ти классам ЛП среди 23% пациентов, среднюю — у 55%, низкую — у 22%. Медиа ФВЛЖ была сопоставима у пациентов из группы с высокой, умеренной и низкой приверженностью —

Таблица 5

Частота назначения основных классов ЛП для лечения пациентов с ХСН

Классы препаратов	Приверженность врачей			Статистическая значимость различий, p
	Хорошая Назначение, %	Средняя Назначение, %	Низкая Назначение, %	
ИАПФ (n=4413)	73,2	68,4	53,5	<0,001
АРА (n=1403)	17,4	90,6	21,7	<0,001
β-АБ (n=5778)	84,4	90,6	79,1	<0,001
АМКР (n=4632)	78,9	77,0	41,3	<0,001
Ивабрадин (n=1896)	43,6	35,3	14,4	<0,001

Примечание: согласно данным Komajda M, et al., 2017 [18].

32,2%, 31,6% и 32,3%, соответственно ($p=0,004$). Однако хорошая приверженность в фармакотерапии отмечена чаще у пациентов I ФК по классификации NYHA (New-York Heart Association) ($p<0,001$), тогда как низкая приверженность наблюдалась чаще у пациентов IV ФК ($p<0,001$). Кроме того, хорошая приверженность отмечена при лечении пациентов с коморбидностью, имевших >3 сопутствующих заболеваний — фибрилляция предсердий, дислипидемия, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких. Напротив, низкая приверженность отмечалась при лечении пациентов более старческого возраста и имевших онкологические заболевания. При низкой приверженности значительно меньшей доле пациентов были назначены ИАПФ ($p<0,001$), β-АБ ($p<0,001$), АМКР ($p<0,001$), ивабрадин ($p<0,001$), диуретики ($p<0,001$); АРА и β-АБ чаще всего назначались при средней приверженности (таблица 5) [18].

Многофакторный анализ показал, что низкий уровень приверженности, по сравнению с высоким, чаще ассоциировался с общей смертностью (RR 2,21, $p=0,001$), смертностью от ХСН (RR 2,26, $p=0,032$), комбинированным исходом госпитализаций и смертью от ХСН (RR 1,26, $p=0,024$), госпитализациями и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (RR 1,35, $p=0,013$). К тому же, прослеживалась тесная связь между низкой приверженностью лечению и госпитализациями по поводу ХСН (RR 1,32) [18].

Таким образом, высокая приверженность врачей рекомендациям по назначению ЛП с назначением, по крайней мере, 50% рекомендуемой дозы ЛП, связана с улучшением выживаемости и снижением частоты госпитализаций пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ.

Был проведен систематический анализ 70 РКИ по оценке “избыточной” смертности, вызванной отсрочкой назначения 3 классов ЛП (ИАПФ, β-АБ, АМКР) пациентам с ХСН на 1 год в случае необходимости ее назначения [19]. На первом этапе был проведен метаанализ по оценке выживаемости пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, применявших ИАПФ, β-АБ, АМКР, и расчет уровней риска смер-

ности, связанных с отсрочкой терапии на 1 год; на втором этапе проводился опрос врачей по ожидаемому риску смерти при отсроченном применении 3 классов ЛП. Результаты метаанализа показали статистически значимое снижение смертности пациентов с ХСН при применении ИАПФ (RR 0,80, $p=0,002$), при применении β-АБ (RR 0,73, $p<0,001$); при применении АМКР (RR 0,77, $p<0,001$). При этом, если пациент с ХСН получает лечение всеми 3 классами ЛП, расчетная годовая выживаемость составляет 90%. Отсрочка назначения ИАПФ в течение 1 года имеет дополнительно риск смерти 4,4 на 100 человек; отсрочка β-АБ у пациента, получающего ИАПФ, имеет риск смерти 4,8 на 100; отсрочка АМКР у пациента, который лечится ИАПФ и β-АБ, имеет риск смерти 3,0 на 100 человек. Если имеется отсрочка всех 3 классов ЛП, суммарный дополнительный риск смерти равен 12,2 на 100 человек. Это значит, что при возможном уровне выживаемости 90% в течение 1 года при своевременно начатом лечении задержка назначения эффективных ЛП на год может снизить выживаемость до 78%, что соответствует ежегодному абсолютному увеличению смертности у 12 из 100 пациентов или у 1% пациентов ежемесячно [19]. Опрос врачей по ожидаемому дополнительному риску смерти пациентов с ХСН при отсрочке применения ЛП составил 5 для ИАПФ и 10 для β-АБ и АМКР; это существенно превышает даже данные РКИ и подчеркивает ценность этих классов ЛП для лечения пациентов с ХСН.

Таким образом, обсуждение с пациентами ожидаемого риска смерти в связи с заболеванием ХСН является важной мотивацией в повышении их приверженности лечению, а, учитывая величину риска, раннее начало и повышение эффективности медикаментозной терапии комбинацией ЛП имеют решающее значение.

Заключение

Учитывая высокую смертность пациентов с ХСН в ранний период после выписки из стационара, рост повторных госпитализаций, увеличение числа пациентов с ХСН III-IV ФК, необходимо усилить внимание медицинского сообщества на необ-

ходимости повышения приверженности лечению, снижения госпитализаций, как принципиальных целей в лечении больных с ХСН.

Анализ факторов снижения приверженности пациентов с ХСН к фармакотерапии, приводящего к ухудшению течения заболевания и повторным госпитализациям, показал, что зачастую это является результатом недостаточной подготовленности больных в отношении симптомов заболевания и особенностей применения ЛП.

Различные методы вмешательства, включая обучение под руководством фармацевта, медсестры или куратора, использование телемедицинских или веб-модулей, междисциплинарные программы, эффективное использование достижений медицинской науки относительно фармакологических классов ЛП спо-

собно улучшить клиническое состояние пациентов, качество жизни, замедлить прогрессирование ХСН. При выборе лекарственной терапии врач должен руководствоваться клиническими рекомендациями.

Для достижения высокой приверженности лечению необходима тесная связь между врачом и пациентом. Понимание сути своей болезни, важности соблюдения приема медикаментозной терапии и рекомендованной дозировки, влияния изменения образа жизни может повысить приверженность лечению и, как следствие, улучшить качество жизни пациента.

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

Литература/References

1. Fomin IV. Chronic heart failure in the Russian Federation: What we know today and what we are supposed to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
2. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(S6):8-164. (In Russ.) Мареев 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(S6):8-164. doi:10.18087/cardio.2475.
3. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Shah D, Simm K, Barksdale DJ, Wu JR. Improving medication adherence of patients with chronic heart failure: challenges and solutions. Research Reports in Clinical Cardiology. 2015;6:87-95. doi:10.2147/RRCC.S50658.
5. Solara M, Peloucha R, Vorisek V. Serum drug levels to diagnose non-adherence in acute decompensated heart failure. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2016;160(2):244-7. doi:10.5507/bp.2016.031.
6. Chukaeva II, Larina VN, Karpenko DG, Pozdnyakova AV. Medication adherence of elderly patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 2017;57(10):65-72. (In Russ.) Чукаева И.И., Ларина В.Н., Карпенко Д.Г., Позднякова А.В. Приверженность к лечению пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2017;57(10):65-72. doi:10.18087/cardio.2017.10.10043.
7. Ruppert TM, Delgado JM, Temple J. Medication adherence interventions for heart failure patients: a meta-analysis. Eur J Cardiovasc Nurs. 2015;14(5):395-404. doi:10.1177/1474515115571213.
8. Gwaddy-Sridhar FH, Flintoft V, Lee DS, et al. A systematic review and meta-analysis of studies comparing readmission rates and mortality rates in patients with heart failure. Arch Intern Med. 2004;164(21):2315-20. doi:10.1001/archinte.164.21.2315.
9. Stamp KD, Machado MA, Allen NA. Transitional Care Programs Improve Outcomes for Heart Failure Patients An Integrative Review. J Cardiovasc Nurs. 2014;29(2):140-54. doi:10.1097/JCN.0b013e31827db560.
10. Ruppert TM, Cooper PS, Mehr DR, et al. Medication adherence interventions improve heart failure mortality and readmission rates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. J Am Heart Assoc. 2016;5(6):e002606. doi:10.1161/JAHA.115.002606.
11. Unverzagt S, Meyer G, Mittmann S, et al. Improving Treatment Adherence in Heart Failure. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(25):423-30. doi:10.3238/arztebl.2016.0423.
12. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2017;19(11):1427-43. doi:10.1002/ehf.765.
13. Takeda A, Taylor SJ, Taylor RS, et al. Clinical service organisation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(9):CD002752. doi:10.1002/14651858.CD002752.pub3.
14. Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJ. Disease management interventions for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1:CD002752. doi:10.1002/14651858.CD002752.pub4.
15. Kitsiou S, Paré G, Jaana M. Effects of home telemonitoring interventions on patients with chronic heart failure: an overview of systematic reviews. J Med Internet Res. 2015;17(3):e63. doi:10.2196/jmir.4174.
16. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, et al. Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(8):CD007228. doi:10.1002/14651858.CD007228.pub2.
17. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, et al. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(10):CD007228. doi:10.1002/14651858.CD007228.pub3.
18. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. Eur J Heart Fail. 2017;19(11):1414-23. doi:10.1002/ehf.887.
19. Zaman S, Zaman SS, Scholtes T, et al. The mortality risk of deferring optimal medical therapy in heart failure: a systematic comparison against norms for surgical consent and patient information leaflets. Eur J Heart Fail. 2017;19(11):1401-9. doi:10.1002/ehf.838.

Стратификация предоперационного риска у больных пожилого возраста в кардиохирургической клинике

Гайфулин Р. А., Иванов С. В., Гайфулина Е. Н.

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово, Россия

В последние десятилетия старение населения создает множество проблем для системы здравоохранения. Наряду с основными факторами риска, включая частоту и тяжесть сопутствующей патологии, пожилые пациенты подвержены развитию состояний, непосредственно связанных с процессом старения, которые в совокупности обуславливают высокую вероятность возникновения неблагоприятных событий и затрудняют стратификацию риска у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам. В настоящем обзоре представлены данные по предоперационной стратификации хирургического риска у когорты больных пожилого возраста.

Ключевые слова: пожилой пациент, кардиохирургические операции, стратификация риска.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/05-2019

Рецензия получена 10/06-2019

Принята к публикации 21/06-2019



Для цитирования: Гайфулин Р. А., Иванов С. В., Гайфулина Е. Н. Стратификация предоперационного риска у больных пожилого возраста в кардиохирургической клинике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2272. doi:10.15829/1728-8800-2019-2272

Статья была размещена в разделе "Принято в печать": Гайфулин Р. А., Иванов С. В., Гайфулина Е. Н. Стратификация предоперационного риска у больных пожилого возраста в кардиохирургической клинике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19. doi:10.15829/1728-8800-2019-2272

Preoperative risk stratification in elderly patients in cardiac surgery clinic

Gayfulin R. A., Ivanov S. V., Gayfulina E. N.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

In recent decades, population aging has created many problems for the health care system. Along with the main risk factors, including the frequency and severity of comorbidities, elderly patients are subject to changes associated with the aging. It leads to a high probability of adverse events and make it difficult to stratify the risk of patients undergoing cardiac surgery. This review presents data on the preoperative risk stratification in elderly surgical patients.

Key words: elderly patient, cardiac surgery, risk stratification.

Relationships and Activities: not.

Gayfulin R. A.* ORCID: 0000-0002-8823-8683, Ivanov S. V. ORCID: 0000-0002-9070-5527, Gayfulina E. N. ORCID: 0000-0002-3776-9361.

*Corresponding author: rus_gayf@mail.ru

Received: 14/05-2019

Revision Received: 10/06-2019

Accepted: 21/06-2019

For citation: Gayfulin R. A., Ivanov S. V., Gayfulina E. N. Preoperative risk stratification in elderly patients in cardiac surgery clinic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2272. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2272

Ahead of print: Gaifullin R. A., Ivanov S. V., Gaifullina E. N. Stratification of preoperative risk in elderly patients in cardiac surgery clinic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2272

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, EuroSCORE — шкала "The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation", MACCE — major cardio vascular events (большие сердечно-сосудистые события), STS — шкала "The Society of Thoracic Surgery Score", SYNTAX — шкала "Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery".

В настоящее время прогрессирующее старение населения представляет большую проблему для системы здравоохранения. Пожилым людям характерно наличие коморбидного комплекса, что при-

водит к снижению качества жизни (КЖ), увеличению смертности, частоты госпитализаций и инвалидизации, полипрагмазии, а также к существенным экономическим издержкам [1, 2]. Следует заметить,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: rus_gayf@mail.ru

Тел.: +7 (3842) 64-38-89, моб. +7 (903) 993-05-03

[Гайфулин Р. А.* — д.м.н., н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения отдела мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-8823-8683, Иванов С. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-9070-5527, Гайфулина Е. Н. — к.м.н., лаборант-исследователь отдела организации инновационных и клинических исследований, ORCID: 0000-0002-3776-9361].

что пациент с коморбидным комплексом может одновременно лечиться у нескольких специалистов, которые не всегда имеют возможность для эффективного общения между собой. Соответственно, данная проблема требует внимания клиницистов, которые ежедневно сталкиваются с пожилыми пациентами, поскольку число заболеваний и доля населения с коморбидностью существенно увеличивается с возрастом [3, 4]. Действительно, среди пожилых лиц наличие сопутствующей патологии является практически нормой, т.к. распространенность ее среди людей >65 лет превышает 60% [5].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются важнейшей причиной заболеваемости и смертности в популяции людей преклонного возраста. Между тем, среди них также достаточно часто используется термин “сопутствующая патология”, определяя сердечно-сосудистую — как основную нозологию в списке проблем, а все другие, считая “коморбидными” [6]. Однако известно, что наличие сопутствующей патологии на фоне тяжелого поражения коронарных артерий, увеличивает совокупный риск развития неблагоприятных событий независимо от инвазивности процедуры. Имеются данные, что ожидаемая продолжительность жизни при наличии даже одного сопутствующего заболевания снижается на 1,8 года по сравнению с теми, у кого они отсутствуют, причем независимо от расы или пола. Иными словами, пациент преклонного возраста и с сопутствующими заболеваниями будет жить как минимум на 3–4 года меньше, чем те, у кого коморбидная патология отсутствует [7].

Стоит заметить, что коморбидность у пожилых пациентов не всегда является основополагающей при определении клинического прогноза, т.к. существует ряд других факторов, влияющих на состояние здоровья. Например, само увеличение возраста связано с четырехкратным увеличением риска смерти, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, почечной недостаточности и кровотечений после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [8, 9]. Также пожилой возраст является предиктором госпитальной смертности и инсульта после коронарного шунтирования (КШ) с наихудшими результатами у тех, кому операцию выполняют по экстренным показаниям [10, 11]. У пациентов, подвергающихся реваскуляризации миокарда, важными дополнительными факторами неблагоприятного исхода являются женский пол, ранее перенесенные кардиоваскулярные операции, гиподинамия и др. [12]. Отдельного внимания заслуживают состояния, обусловленные самим процессом старения, к которым, прежде всего, следует отнести старческую астению (англ. frailty), которая значимо влияет на состояние здоровья и ассоциируется с неблагоприятными исходами.

Несмотря ни на что, количество кардиохирургических операций у больных преклонного возраста имеет тенденцию к увеличению [11, 13]. По этой причине в последние годы разрабатываются мероприятия, направленные на борьбу с коморбидностью и профилактику ее негативных последствий. Ключевым моментом достижения успеха в этом процессе является поиск критериев, позволяющих дифференцировать пациентов высокого риска. Поэтому стратификация риска у лиц старших возрастных групп, основанная на частоте возникновения неблагоприятных событий, является важной необходимостью, прежде всего для выбора оптимальных стратегий хирургических вмешательств, разработки индивидуальных, безопасных и экономически эффективных методов лечения [14, 15]. Конечно же, учет коморбидности в процессе принятия решений не влияет на выбор технических аспектов процедуры, однако помогает в определении лечебной стратегии, а также в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов. Исходя из этого, модели прогнозирования должны обеспечивать качественную персонифицированную стратификацию клинического риска, быть доступными и обладать высокой прогностической ценностью. В настоящее время имеется большое количество шкал для оценки риска у кардиохирургических пациентов, ожидающих операции, а также появились научные данные, сравнивающие их эффективность.

Оценка риска перед хирургическими вмешательствами имеет давнюю традицию. Первоначально характеристика рисков была сосредоточена на самом вмешательстве: применяемые хирургические методики, виды анестезиологического пособия, параметры искусственной вентиляции легких, сопутствующий риск инфекционных осложнений и кровотечений и т.д., только позже акцент сместился в сторону пациента. При этом большинство прогностических моделей, используемых в кардиохирургии, демонстрирует расчетные показатели периоперационной смертности, которая считается эквивалентом качества вмешательства. Сегодня наиболее распространенными шкалами стратификации риска являются EuroSCORE (The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) и STS (The Society of Thoracic Surgery Score) [16].

С момента своего создания шкалу EuroSCORE считали наиболее точной в когорте пациентов с высоким риском, подвергавшихся хирургической реваскуляризации миокарда, а также для прогнозирования госпитальной смертности и MACCE (major cardio vascular events — большие сердечно-сосудистые события) у пациентов, перенесших ЧКВ незащищенного ствола левой коронарной артерии. Но с течением времени успехи в кардиохирургии заставили модифицировать исходную модель. Это прежде всего было связано с переоценкой риска

периоперационной смертности у пациентов низкого риска, с использованием количественного параметра креатинина сыворотки вместо его клиренса, который более точно отражает состояние почечной функции. Из-за этих недостатков в 2012г шкала EuroSCORE I была обновлена и представлена как EuroSCORE II. Это более современная модель по оценке риска, лучше откалибрована, в меньшей степени завышает периоперационный риск относительно исходной версии, применима к более широкому спектру хирургических операций и включает меньше переменных по сравнению со шкалой STS, тем самым облегчая ее практическое применение.

Шкала STS, как показали исследования, эффективна для определения риска смерти, как в ближайшем, так и в отдаленном периодах наблюдения. Помимо этого, она разработана для прогнозирования риска возникновения других осложнений — например, почечная недостаточность, инсульт, повторные вмешательства, продленная вентиляция легких, раневые осложнения, длительный срок стационарного лечения (>14 сут.) [17]. Для повышения эффективности и надежности она постоянно корректируется. Между тем, шкала STS может быть использована лишь при конкретных хирургических операциях, таких как изолированное КШ, изолированное протезирование аортального или митрального клапанов, либо при сочетании КШ с протезированием аортального или митрального клапанов. Из-за этого ограничения система оценки риска STS не может применяться для других видов кардиохирургических вмешательств (например, процедура лабиринта при хирургической абляции фибрилляции предсердий или протезирование двух и более клапанов одновременно) [18].

Для оценки степени поражения и прогнозирования вероятности успеха ЧКВ изначально использовали классификацию ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association), которая основывалась на 11 характеристиках поражения и делила их по типам A, B1, B2 и C [19]. Она была популярна в эпоху голометаллических стентов и со временем потеряла актуальность в силу отсутствия какой-либо клинической пользы. Поэтому кардиологи совместно с хирургами (Society for Cardiac Angiography and Interventions) усовершенствовали подходы по прогнозированию рисков, и уже модифицированная шкала показала высокую прогностическую силу по отношению к результатам вмешательств и возможным осложнениям в сравнении с исходной версией [20].

В настоящее время одной из популярных прогностических моделей является шкала SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery), которая доста-

точно точно характеризует состояние коронарных артерий в отношении количества и локализации стенозов, сложности поражения, объема вовлеченного миокарда в области симптом-связанной артерии [21]. Показатель SYNTAX является независимым предиктором годовичного MACCE после ЧКВ, независимым предиктором смертности при инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST и вспомогательным инструментом при выборе стратегии реваскуляризации [22]. Например, доказано, что КШ имеет преимущество перед ЧКВ у пациентов с более высоким баллом SYNTAX (>33). Низкий балл SYNTAX (<22) имеет сопоставимые результаты по частоте смертности и ИМ независимо от стратегии реваскуляризации. Однако следует отметить, что из исследования “SYNTAX” исключались пациенты с ЧКВ или КШ в анамнезе и с острым ИМ. В ретроспективном субисследовании FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) с проведением “функциональной” оценки SYNTAX (объединенный показатель — фракционный резерв кровотока и SYNTAX) продемонстрирована более точная стратификация риска по сравнению с изолированным показателем SYNTAX [23].

Несмотря на то, что все вышеупомянутые шкалы разнятся друг от друга по отдельным параметрам, их объединяет то обстоятельство, что их методы основаны исключительно на анализе данных для выявления клинических предикторов хирургических и летальных исходов. Причем все они разработаны на основе анализа ретроспективных данных и ограничивались стандартными переменными, например, заболеваемость, смертность, гемодинамика. А такие показатели, как коморбидность, функциональная активность, когнитивная функция, качество жизни или социальные факторы, к сожалению, не учитывались. Принимая во внимание вышесказанное и то, что хронологический возраст пациентов не следует рассматривать как единственный инструмент для выявления хирургического риска, следует признать, что перечисленные прогностические шкалы для лиц старших возрастных групп не совсем приемлемы, потому что в них по-прежнему, не учитываются многие ключевые риски, относящиеся к гериатрическому пациенту. Следовательно, все еще отсутствует идеальная модель комплексного предоперационного выявления риска для пожилых пациентов с наличием коморбидного комплекса, которая должна включать элементы гериатрической оценки. Необходимо помнить, что коморбидность у лиц преклонного возраста — это не только наличие сопутствующих хронических заболеваний, но и состояний, непосредственно связанных с процессом старения, которые затрагивают практически все аспекты здоровья — физические, когнитивные и социальные [24]. Этим

объясняется сложность проведения предоперационной оценки пожилых пациентов. Однако правильная оценка состояния здоровья и физической работоспособности у этой группы населения позволяет оптимизировать лечение и тем самым минимизировать риск послеоперационных осложнений.

Большинство специалистов сходятся во мнении, что одним из основных состояний, ассоциированных с процессом старения, которое следует рассматривать в рамках коморбидного комплекса, является старческая астения [25]. Она широко распространена среди лиц преклонного возраста, составляя 10-20% среди людей в возрасте >65 лет и ~25% в возрасте >85 лет. У пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ее распространенность приближается к 60%, а у пациентов с пороками сердца — к 86% [26, 27].

Патофизиология старческой астении характеризуется устойчивым снижением физиологических резервов и нарушением механизмов гомеостаза, которые более выражены, чем при обычном процессе старения, что и приводит к субклинической дисфункции различных органов и систем. Воздействие стрессорного агента (например, болезни) превращает “субклиническое” состояние в “клиническое” заболевание с последующими неблагоприятными исходами [28-30].

Имеются две точки зрения развития старческой астении: совокупность приобретенного дефицита функций на фоне полиморбидности (Rockwood-like) и как фенотип, передающийся генетически (Fried-like). Старческая астения как стандартный фенотип и клинически значимый прогностический предиктор первоначально предложен и проверен в 2001г [31]. Она характеризуется наличием таких состояний, как саркопения (потеря веса), снижение выносливости, силы мышц кистей (по данным динамометрии), скорости ходьбы и уровня физической активности. При сочетании трех и более перечисленных критериев следует судить о наличии старческой астении, а если меньше, то о преастении.

Хотя старческая астения и коморбидность — понятия не тождественные, все же считается, что между ними существует патогенетическая связь [32, 33]. Поэтому в современных рекомендациях по полиморбидности предлагается пожилых пациентов с сопутствующей патологией оценивать на предмет наличия старческой астении [34]. То есть ее верификацию можно рассматривать как метод выявления коморбидности у пациентов пожилого и старческого возрастов. В свою очередь, имея патофизиологическую связь, предлагается рассматривать старческую астению в качестве фактора риска, влияющего на результаты лечения ССЗ [35]. Следовательно, диагностика старческой астении поможет выявлять пациентов с высоким риском возникнове-

ния неблагоприятных событий и даст возможность своевременно влиять на прогрессирование данного состояния [36].

В связи с этим, группой экспертов разработан диагностический комплекс гериатрической оценки CGA (Comprehensive Geriatric Assessment), основанный на имеющихся доказательствах в рекомендациях по предоперационной оценке у пожилых пациентов. Помимо сбора анамнеза и проведения объективного осмотра, этот комплекс дополнительно включает: изучение когнитивной функции и настроения пациента перед ожидаемой операцией, обследование на наличие или склонность к депрессии, определение факторов риска развития у пациента послеоперационного делирия, склонности к злоупотреблению алкоголя и других веществ, вызывающих зависимость, выполнение предоперационной оценки состояния сердца в соответствии с алгоритмом АСС/АНА. У пациентов, перенесших некардиальные операции: определение факторов риска возникновения осложнений в послеоперационном периоде и реализация соответствующих стратегий их профилактики, оценку функционального состояния и истории синдрома падений, определение базовых показателей старческой астении, оценка режима питания пациента, подробное изучение истории приема лекарственных препаратов для мониторингирования полипрагмазии, определение цели и ожиданий пациента в контексте возможных исходов лечения, определение социальной поддержки пациента, включая взаимоотношения в семье и проведение соответствующих предоперационных диагностических тестов, ориентированных на пожилых пациентов [37].

Использование всего комплекса обследований для предоперационной оценки было предложено во многих странах, однако оказался не практичным, т.к. отнимает много времени, и является слишком дорогим из-за необходимости выполнения ряда дополнительных диагностических тестов и консультаций [38]. Отсутствует доказательная база по его применению у больных, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам. Поэтому для выявления пожилых пациентов высокого риска и прогнозирования послеоперационных исходов в условиях отсутствия возможности полноценной диагностики предлагается использовать упрощенную гериатрическую оценку, включающую такие аспекты, как дооперационная оценка риска, способность пациента принимать решения, планирование хирургического вмешательства и анестезиологического пособия, наблюдение в пери- и послеоперационном периодах [39, 40].

Несмотря на существование десятков методов оценки старческой астении, оптимальный инструмент до сих пор не найден [41]. Группой исследователей выполнен обзор научной литературы, по ито-

гам которого было определено 9 из 67, наиболее часто упоминаемых шкал: PFP (Physical Frailty Phenotype); DAI (Deficit Accumulation Index); Gill Frailty Measure; Frailty/Vigor Assessment; Clinical Frailty Scale; Brief Frailty Instrument; VES-13 (Vulnerable Elders Survey); FRAIL Scale и Winograd Screening Instrument [42]. Тем не менее, независимо от используемых инструментов, основной их целью являлось выявление старческой астении для определения ее прогностической ценности, как фактора риска неблагоприятных исходов. Об этом свидетельствуют результаты ранее проведенных исследований. В исследовании 2010г продемонстрирован повышенный риск неблагоприятных событий после хирургических вмешательств — 95% доверительный интервал (ДИ), отношение шансов (ОШ) 2,54 [1,12-5,77] и увеличение продолжительности госпитализации у пациентов с наличием старческой астении [43]. Проанализировав риск наличия старческой астении перед кардиохирургическими вмешательствами, было доказано, что такие пациенты имеют более высокие шансы послеоперационной летальности — 95% ДИ, ОШ 1,8 [1,1-3,0] и повторных госпитализаций — 95% ДИ, ОШ 6,3 [4,2-9,4] [44]. Систематический обзор по результатам 6 исследований, включивший 4756 пациентов, подвергшихся кардиохирургическим операциям, показал, что лица со старческой астенией имеют более высокую вероятность возникновения серьезных неблагоприятных кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий, летального исхода и снижения функциональной активности в послеоперационном периоде [45]. Схожие результаты демонстрируют другие исследования, в которых показано, что независимо от количества и тяжести сопутствующих заболеваний, старческая астения ассоциируется с двукратным увеличением риска смертности и послеоперационных осложнений, частым обращением за медицинской помощью и повышенным риском длительной госпитализации по сравнению с пожилыми лицами без нее [24, 46].

Старческая преастения также может влиять на риск развития ССЗ и по этой причине требует изучения. Так, Sergi G, et al. (2015) провели скрининг на предмет выявления старческой преастении у 1567 человек в возрасте >65 лет с последующим наблюдением в течение 4,4 лет [47]. Исследование продемонстрировало, что у пациентов с преастенией риск развития ишемической болезни сердца значительно выше, чем без такового: с 1 маркером — ДИ 95%, ОР 1,23 [1,02-1,59]; с 2-мя маркерами — ОР 1,78 [1,28-2,40]. Оказалось, что низкий уровень физической активности, повышенная усталость и медленная скорость ходьбы в значительной степени связаны с повышенным риском возникновения ССЗ. Полученные результаты были обусловлены развитием сердечной недостаточности, кото-

рая составила более половины случаев ССЗ. Полученные данные представляют особый интерес, т.к. известно, что воздействие на преастению при помощи лечения и модификации рисков является важным шагом в профилактике развития старческой астении [31].

Конечно же, выбор наиболее клинически ориентированного метода оценки старческой астении среди множества существующих инструментов достаточно сложный. При этом ключевым моментом при выборе подходящего инструмента должно быть достижение поставленной цели. Если целью будет прогнозирование рисков, то, соответственно, интерес будет представлять инструменты, обладающие наилучшими прогностическими характеристиками. Если же цель будет состоять в том, чтобы исследовать структуру старческой астении как клинического синдрома или чтобы понять её этиологию, то рекомендуется, чтобы выбранный инструмент не затрагивал, например, характеристики заболеваний, инвалидности и другие переменные. Для этого в диагностическом арсенале имеются альтернативные маркеры выявления старческой астении, включая когнитивные нарушения, коморбидность, уровень альбумина и т.д. Однако обсуждение такой тематики выходит за рамки этой статьи.

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что необходимость предоперационной гериатрической оценки у больных старших возрастных групп не вызывает сомнений. Её следует проводить в совокупности с основными прогностическими моделями, используемыми для оценки хирургического риска. Например, исследование [48] 2010г, включавшее 131 пациента, перенесшего протезирование аортального клапана (средний возраст составил 76 лет), показало, что добавление теста скорости ходьбы к показателям шкалы STS увеличивало эффективность прогнозирования неблагоприятных исходов. Авторы выяснили, что у пациентов с низкой скоростью передвижения комбинированная конечная точка, связанная с частотой заболеваемости и смертности, была хуже по сравнению с лицами, у которых скорость ходьбы была выше — 95% ДИ, ОШ 3,5 [1,23-7,54]. Это свидетельствует, что представленный маркер старческой астении оказывает ключевое влияние на прогнозирование риска у хирургических пациентов пожилого возраста. В другое проспективное исследование было включено 100 пациентов >70 лет, подвергшихся транскатетерной имплантации аортального клапана [49]. В дополнение к расчету предоперационного риска по шкалам STS и EuroScore, каждый пациент прошел гериатрическую оценку, по результатам которой в половине случаев диагностирован синдром старческой астении. Кроме того, предоперационная гериатрическая оценка предсказывала смертность

так же, как и традиционные прогностические модели риска. Важно отметить, что такая оценка проводилась группой специалистов, в состав которой входили хирург, кардиолог, гериатр, а также социальные работники и медсестры.

Таким образом, представленные результаты подчеркивают необходимость учета особенностей пожилого пациента с акцентом на параметры, которые непосредственно не связаны с выполнением хирургических вмешательств. И, несмотря на увеличение ресурсов и времени для гериатрической оценки, перечисленные шаги являются эффективными для поиска пациентов с высоким риском, улучшения комплаентности между хирургом и пациентом, что в конечном итоге содействует профилактике неблагоприятных периоперационных событий. Важно, чтобы сами хирурги понимали нюансы предоперационной оценки лиц пожилого возраста и умели правильно интерпретировать полученные результаты.

Заключение

Стратификация риска у пожилых пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, представляет серьезную проблему. Наряду

с основными факторами риска, включая количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, используемые модели предоперационного риска также должны учитывать состояния, связанные с возрастом. Старческая астения является мощным маркером хирургического риска и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у пациентов, нуждающихся в кардиохирургических операциях. Однако в повседневной клинической практике она, как правило, упускается из виду и редко подвергается объективной оценке. Это, прежде всего, связано с отсутствием интеграции старческой астении в основные прогностические модели предоперационного риска (например, EuroSCORE II и STS). Возможно, результаты проводимых в настоящее время исследований, включающих старческую астению как один из факторов предоперационного риска неблагоприятных исходов, будут способствовать улучшению сложившейся ситуации при принятии решений врачами, ежедневно сталкивающимися с контингентом пожилых пациентов.

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

Литература/References

1. Naumova LA, Osipova ON. Comorbidity: pathogenesis mechanisms, clinical significance. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25301> (21 Mar 2019). (In Russ.) Наумова Л.А., Осипова О.Н. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25301> (дата обращения: 21.03.2019).
2. Kernick D, Chew-Graham CA, O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract*. 2017;67(658):235-6. doi:10.3399/bjgp17X690857.
3. Tarlovskaya EI. Comorbidity and polymorbidity — a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya*. 2018;58(9S):29-38. (In Russ.) Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность — современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018;58(9S):29-38. doi:10.18087/cardio.2562.
4. Schiøtz ML, Stockmarr A, Høst D, et al. Social disparities in the prevalence of multimorbidity — A register-based population study. *BMC Public Health*. 2017;17(1):422. doi:10.1186/s12889-017-4314-8.
5. Hajat C, Stein E. The global burden of multiple chronic conditions: A narrative review. *Prev Med Rep*. 2018;12:284-93. doi:10.1016/j.pmedr.2018.10.008.
6. Puzyrev VP. Genetic basis of comorbidity in humans. *Genetika*. 2015;51(4):491-502. (In Russ.) Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека. *Генетика*. 2015;51(4):491-502. doi:10.7868/S0016675815040098.
7. Dodel R. Multimorbidity: concept, epidemiology and treatment. *Nervenarzt*. 2014;85(4):401-08. doi:10.1007/s00115-013-3937-y.
8. Eickhoff M, Schüpke S, Khandoga A, et al. Age-dependent impact of the SYNTAX-score on longer-term mortality after percutaneous coronary intervention in an all-comer population. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(9):559-66. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.09.009.
9. Bogana Shanmugam V, Wong DT, Rashid H, et al. Bleeding outcomes after non-emergency percutaneous coronary intervention in the very elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(10):624-31. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.10.005.
10. Barbarash OL, Zhidkova II, Shibanova IA, et al. Age peculiarities of comorbid pathology in patients undergoing planned coronary bypass grafting. *Clinical Practice*. 2017;3(S):54-60. (In Russ.) Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А. и др. Возрастные особенности коморбидной патологии у пациентов, подвергающихся плановому коронарному шунтированию. *Клиническая практика*. 2017;3(S):54-60. doi:10.17816/clinpract8354-60.
11. Luc JGY, Graham MM, Norris CM, et al. Predicting operative mortality in octogenarians for isolated coronary artery bypass grafting surgery: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):275. doi:10.1186/s12872-017-0706-z.
12. Gayfulin RA, Sumin AN, Ivanov SV, Barbarash LS. Analysis of the long-term results of surgical treatment of patients with multifocal atherosclerosis in different age groups. *Journal of atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2017;2:48-57. (In Russ.) Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. *Атеросклероз и дислипидемия*. 2017;2:48-57.
13. Kozlov KL, Bogachev AA. Coronary revascularization in the elderly with stable angina. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(5):555-68. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.05.017.
14. Samorodskaya IV. Screening in Cardiology. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2018;7(4):92-100. (In Russ.) Самородская И.В. Скрининг в кардиологии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(4):92-100. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4-92-100.
15. Alonso-Morán E, Nuño-Solinis R, Onder G, Tonnara G. Multimorbidity in risk stratification tools to predict negative

- outcomes in adult population. *Eur J Intern Med.* 2015;26(3):182-9. doi:10.1016/j.ejim.2015.02.010.
16. Ad N, Holmes SD, Patel J, et al. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(2):573-79. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.01.105.
 17. O'Brien SM, Feng L, He X, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 2-Statistical Methods and Results. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(5):1419-28. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.03.003.
 18. Qadir I, Alamzaib SM, Ahmad M, et al. EuroSCORE versus EuroSCORE II versus Society of Thoracic Surgeons risk algorithm. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(2):165-71. doi:10.1177/0218492313479355.
 19. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(6):1001-19. doi:10.1002/ccd.26325.
 20. Orkaby AR, Forman DE. Assessing Risks and Benefits of Invasive Cardiac Procedures in Patients with Advanced Multimorbidity. *Clin Geriatr Med.* 2016; 32(2):359-71. doi:10.1016/j.cger.2016.01.004.
 21. Ikeno F, Brooks MM, Nakagawa K, et al. SYNTAX Score and Long-Term Outcomes: The BARI-2D Trial. *JACC.* 2017;69(4):395-403. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.067.
 22. Serruys PW, Kogame N, Katagiri Y, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with three-vessel disease: 2-year follow-up of the SYNTAX II study. *Euro Intervention.* 2019. pii: EIJ-D-18-00980. doi:10.4244/EIJ-D-18-00980. [Epub ahead of print].
 23. Lim HS, Tonino PA, De Bruyne B, et al. The impact of age on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) trial substudy. *Int J Cardiol.* 2014;177(1):66-70. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.010.
 24. Clegg A, Bates C, Young J, et al. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing.* 2016;45(3):353-60. doi:10.1093/ageing/afw039.
 25. Keevil VL, Romero-Ortuno R. Ageing well: a review of sarcopenia and frailty. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(4):337-47. doi:10.1017/S0029665115002037.
 26. Bibas L, Levi M, Bendayan M, et al. Therapeutic interventions for frail elderly patients: part I. Published randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;57(2):134-43. doi:10.1016/j.pcad.2014.07.004.
 27. Webb J, Gerosa G, Lefevre T, et al. Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *JACC.* 2014;64(21):2235-43. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.026.
 28. Vertkin AL, Rumâncev MA, Skotnikov AS. Comorbidity in clinical practice. *Arhiv vnutrennej mediciny.* 2011;2:20-24. (In Russ.) Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Часть 2. Архив внутренней медицины. 2011;2:20-24.
 29. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *JACC.* 2014;63(8):747-62. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.070. Epub 2013 Nov 27.
 30. Finn M, Green P. The Influence of Frailty on Outcomes in Cardiovascular Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(8):653-6. doi:10.1016/j.rec.2015.04.005.
 31. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):146-56.
 32. NICE. Multimorbidity: Clinical Assessment and Management. CG56, 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56> (03 Apr 2019).
 33. Villacampa-Fernandez P, Navarro-Pardo E, Tarin JJ, Cano A. Frailty and multimorbidity: two related yet different concepts. *Maturitas.* 2017;95:31-5. doi:10.1016/j.maturitas.2016.10.008.
 34. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management. NG56. London: NICE, 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56> (03 Apr 2019).
 35. Forman DE, Alexander KP. Frailty: a vital sign for older adults with cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 2016;32(9):1082-7. doi:10.1016/j.cjca.2016.05.015.
 36. Li CM, Chen CY, Li CY, et al. The effectiveness of a comprehensive geriatric assessment intervention program for frailty in community-dwelling older people: a randomized, controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;50(1):39-42. doi:10.1016/S0167-4943(10)70011-X.
 37. Nicholas JA. Preoperative optimization and risk assessment. *Clin Geriatr Med.* 2014;30(2):207-18. doi:10.1016/j.cger.2014.01.003.
 38. Huisman MG, Kok M, de Bock GH, et al. Delivering tailored surgery to older cancer patients: preoperative geriatric assessment domains and screening tools—a systematic review of systematic reviews. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(1):1-14. doi:10.1016/j.ejso.2016.06.003.
 39. Nakhaie M, Tsai A. Preoperative Assessment of Geriatric Patients. *Anesthesiol Clin.* 2015;33(3):471-80. doi:10.1016/j.anclin.2015.05.005.
 40. Knittel JG, Wildes TS. Preoperative assessment of geriatric patients. *Anesthesiol Clin.* 2016;34(1):171-83. doi:10.1016/j.anclin.2015.10.013.
 41. Fairhall N, Kurrle SE, Sherrington C, et al. Effectiveness of a multifactorial intervention on preventing development of frailty in pre-frail older people: study protocol for a randomized controlled trial. *BMJ Open.* 2015;5(2):e007091. doi:10.1136/bmjopen-2014-007091.
 42. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev.* 2016;26:53-61. doi:10.1016/j.arr.2015.12.003.
 43. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg.* 2010; 210(6):901-8. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.028.
 44. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, et al. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation.* 2010;121(8):973-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841437.
 45. Sepelhi A, Beggs T, Hassan A, et al. The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):3110-7. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.07.087.
 46. Romero-Ortuno R, Wallis S, Biram R., Keevil V. Clinical frailty adds to acute illness severity in predicting mortality in hospitalized older adults: An observational study. *Eur J Intern Med.* 2016;35:24-34. doi:10.1016/j.ejim.2016.08.033.
 47. Sergi G, Veronese N, Fontana L, et al. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the pro.v.a. Study. *JACC.* 2015;65(10):976-83. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.040.
 48. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *JACC.* 2010; 56(20):1668-76. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.039.
 49. Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, et al. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(5):489-496. doi:10.1016/j.jcin.2012.02.012.

Современные подходы к реваскуляризации бедренно-подколенных поражений. Достижения и перспективы

Чебан А. В.¹, Игнатенко П. В.¹, Рабцун А. А.¹, Саая Ш. Б.¹, Гостев А. А.¹, Бугуров С. В.¹, Лактионов П. П.^{1,2}, Попова И. В.¹, Осипова О. С.¹, Карпенко А. А.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава России. Новосибирск; ²Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук. Новосибирск, Россия

Эндоваскулярные вмешательства доказали свою эффективность в лечении поражений бедренно-подколенного артериального сегмента. Большое количество опубликованных научных работ свидетельствует о сохраняющейся актуальности и перспективе этого направления в настоящее время. В статье представлен анализ исследований за последние 5 лет о разных способах лечения, результаты применения баллонов и стентов с цитостатическими покрытиями. Предложены пути улучшения результатов интервенционных вмешательств на бедренно-подколенном сегменте.

Ключевые слова: стенты, лекарственные покрытия, ангиопластика, атеросклероз.

Отношения и деятельность: работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РНФ № 18-15-00080 (Лактионов П. П.).

Поступила 17/04-2019

Рецензия получена 10/06-2019

Принята к публикации 19/06-2019



Для цитирования: Чебан А. В., Игнатенко П. В., Рабцун А. А., Саая Ш. Б., Гостев А. А., Бугуров С. В., Лактионов П. П., Попова И. В., Осипова О. С., Карпенко А. А. Современные подходы к реваскуляризации бедренно-подколенных поражений. Достижения и перспективы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2274. doi:10.15829/1728-8800-2019-2274

Статья была размещена в разделе “Принято в печать”:

Чебан А. В., Игнатенко П. В., Рабцун А. А., Саая Ш. Б., Гостев А. А., Бугуров С. В., Лактионов П. П., Попова И. В., Осипова О. С., Карпенко А. А. Современные подходы к реваскуляризации бедренно-подколенных поражений. Достижения и перспективы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19. doi:10.15829/1728-8800-2019-2274

Modern approaches to femoropopliteal bypass surgery: achievements and future prospects

Cheban A. V.¹, Ignatenko P. V.¹, Rabtsun A. A.¹, Saaya Sh. B.¹, Gostev A. A.¹, Bugurov S. V.¹, Laktionov P. P.^{1,2}, Popova I. V.¹, Osipova O. S.¹, Karpenko A. A.¹

¹Meshalkin National Medical Research Center. Novosibirsk; ²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine. Novosibirsk, Russia

Endovascular management of femoropopliteal lesions has proven effective. A large number of publications indicates the relevance and prospects of this method. The article presents an analysis of studies over the past 5 years about different treatment techniques, the use of cytostatics coated balloons and stents. Ways to improve the outcomes of femoropopliteal bypass surgery are proposed.

Key words: stents, drug coatings, angioplasty, atherosclerosis.

Relationships and Activities: the study was supported by the Russian Science Foundation grant № 18-15-00080 (Laktionov P. P.).

Cheban A. V.* ORCID: 0000-0002-6094-4607, Ignatenko P. V. ORCID: 0000-0001-8695-0848, Rabtsun A. A. ORCID: 0000-0003-2803-5937, Saaya Sh. B. ORCID: 0000-0001-6547-6948, Gostev A. A. ORCID: 0000-0002-7806-7868, Bugurov S. V. ORCID: 0000-0002-6875-5122, Laktionov P. P. ORCID: 0000-0002-0866-0252, Popova I. V. ORCID: 0000-0002-6911-4650, Osipova O. S. ORCID: 0000-0002-7418-3298, Karpenko A. A. ORCID: 0000-0001-6914-334X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (923) 220-48-90

e-mail: cheban_a@meshalkin.ru

[Чебан А. В.* — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0002-6094-4607, Игнатенко П. В. — врач, сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением, ORCID: 0000-0001-8695-0848, Рабцун А. А. — врач, сердечно-сосудистый хирург отделения, ORCID: 0000-0003-2803-5937, Саая Ш. Б. — врач, сердечно-сосудистый хирург отделения, ORCID: 0000-0001-6547-6948, Гостев А. А. — врач, сердечно-сосудистый хирург отделения, ORCID: 0000-0002-7806-7868, Бугуров С. В. — врач, аспирант отделения, ORCID: 0000-0002-6875-5122, Лактионов П. П. — к.б.н., зав. лабораторией биомедицинских технологий центра новых хирургических технологий, ²зав. лабораторией, ORCID: 0000-0002-0866-0252, Попова И. В. — врач, сердечно-сосудистый хирург отделения, ORCID: 0000-0002-6911-4650, Осипова О. С. — врач, сердечно-сосудистый хирург отделения, ORCID: 0000-0002-7418-3298, Карпенко А. А. — д.м.н., профессор, руководитель центра КХО СПиГТ, ORCID: 0000-0001-6914-334X].

*Corresponding author:

cheban_a@meshalkin.ru

Received: 17/04-2019

Revision Received: 10/06-2019

Accepted: 19/06-2019

For citation: Cheban A. V., Ignatenko P. V., Rabtsun A. A., Saaya Sh. B., Gostev A. A., Bugurov S. V., Laktionov P. P., Popova I. V., Osipova O. S., Karpenko A. A. Modern approaches to femoropopliteal bypass surgery: achievements and future prospects. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2274. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2274

Ahead of print: Cheban A. V., Ignatenko P. V., Rabtsun A. A., Saaya S. B., Gostev A. A., Bugurov S. V., Laktionov P. P., Popova I. V., Osipova O. S., Karpenko A. A. Modern approaches to revascularization of femoral-popliteal lesions. Achievements and prospects. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2274

Введение

Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей наблюдается у 10% населения в возрасте ≥ 60 лет [1]. Обусловленная им ишемия нижних конечностей в большинстве случаев имеет прогрессирующее течение и нередко приводит к ампутации [1-4]. Современные способы консервативного лечения и контролируемой лечебной физической нагрузки могут стабилизировать прогрессирующее атеросклероза [5-8]. Однако существенно улучшить качество жизни больных, либо сохранить конечность возможно только при помощи хирургической реваскуляризации [9-12].

Спектр хирургических вмешательств при атеросклеротическом поражении поверхностной бедренной артерии (ПБА) постоянно расширяется. С развитием эндоваскулярных технологий начали выделяться самостоятельные методики, различающиеся по механизму воздействия на пораженный сегмент артерии: расширение просвета сосуда при помощи внутрипросветного баллона с последующей имплантацией стентов, удаление атероматозных масс с помощью атерэктомии или «аблации» окклюзирующих просвет сосуда атероматозных масс с помощью различных типов лазеров [2, 13]. В некоторых клинических ситуациях эти внутрисосудистые методы дополняют друг друга, а в некоторых — конкурируют между собой и с методиками открытой хирургии.

Отмечено, что чем протяжённее поражение, чем дистальнее расположен оперированный сегмент артерии и меньше его диаметр, тем хуже результаты реваскуляризации. Существует несколько подходов для решения этой проблемы: разработка ткане-инженерных протезов с хорошей био-, гемосовместимостью, модификация дизайна стентов, а также создание покрытий, содержащих лекарственные препараты [14].

Обзор ангиопластики бедренно-подколенного сегмента

Во всем мире твердо заняла свои позиции чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика. Технический успех процедуры достигается в 88-100% случаев [5, 14-17]. Полное исчезновение или значительное уменьшение выраженности симптомов ишемии нижних конечностей отмечается в 90-95% [18-20].

Проходимость в течение 1 года после баллонной ангиопластики ПБА с использованием обычных баллонов (ОБ) сохраняется в 30-50% случаев, при использовании баллонов с лекарственным покрытием (БЛП) проходимость оперированной артерии сохраняется у 70-80% пациентов [19, 21, 22].

В то же время многими авторами [10, 23, 24] установлено, что высокая частота рестеноза после баллонной ангиопластики ПБА в определенной степени объясняется травматическим воздействием на сосудистую стенку, что нарушает ее целостность с последующей гиперплазией интимы.

Концепция покрытых устройств основана на локальной доставке цитостатика в зону воздействия баллона или стента. По мнению разработчиков, этим достигается эффект достаточной местной концентрации препарата, при его минимальном системном воздействии. Преимуществом БЛП является возможность равномерной передачи лекарств по всей контактируемой поверхности по сравнению со стентами с лекарственным покрытием (СЛП). В случае имплантации стента лекарственный препарат доставляется только в место соприкосновения стента со стенкой сосуда (~85% сосудистой стенки не перекрывается стратами стента). Однако в исследованиях на животных показано, что 80% цитостатика после импрегнации в стенку сосуда вымывается кровотоком [25].

В зависимости от химической структуры цитостатики могут быть липофильными или гидрофильными. Липофильные, мембранотропные цитостатики лучше проникают в сосудистую стенку по сравнению с гидрофильными. В ангиопластике применяется два малорастворимых в воде (т.е. липофильных) цитостатика — рапамицин (сиролимус) и паклитаксель. Фармакологические исследования показывают, что поглощение тканями рапамицина ниже, чем паклитакселя. В этой связи в настоящее время все покрытые баллоны, использующиеся в периферической ангиопластике, содержат, как правило, паклитаксель [26].

В наиболее крупном исследовании In.PACT SFA (IN.PACT Admiral Drug-Coated Balloon vs Standard Balloon Angioplasty for the Treatment of Superficial Femoral Artery and Proximal Popliteal Artery) [27] была оценена эффективность БЛП при патологии периферических артерий. В нем были проанализированы данные пациентов ($n=331$), предварительно рандомизированных в группы БЛП, против обычных баллонов (ОБ). Первичная точка была комбинированной: рестеноз целевого поражения; свобода от значимых событий, связанных с вмешательством в течение 24 мес. (смерть, крупные ампутации). Средняя длина поражения составила 88 ± 48 мм. Проходимость через 24 мес. в группе БЛП оказалась выше: 78,9% vs 50,1% ($p<0,001$). Рестеноз целевого поражения был ниже: 9,1% vs 28,3% ($p<0,001$). Покрытый паклитакселем баллон показал достоверно лучшие результаты проходимости в подгруппе пациентов с сахарным диабетом — 73,3% vs 45,8%; ($p<0,001$). При анализе

поражений >10 см показатели первичной проходимости также были лучше после использования БЛП: 72,6 vs 35,4% ($p \leq 0,57$). Однако при оценке безопасности смертность оказалась выше в группе БЛП: 8,1% vs 0,9% ($p = 0,008$). Ампутиаций у анализируемых больных не было.

Исследовали эффективность баллонов Stellarex в сравнении с непокрытым баллоном при лечении пациентов с поражением ПБА [16]. В проведенном исследовании 50% больных страдали сахарным диабетом, средняя длина поражения составляла 83 мм, у 44% был значительный кальциноз артерии, у 20% — окклюзионные поражения. Первичная проходимость сосуда была значительно выше в случае использования баллона Stellarex: 76,3% vs 57,6%. Повторная реваскуляризация в случае применения баллона Stellarex потребовалась в 7,9%, а в контрольной группе, где использовалась классическая баллонная ангиопластика, в 16,8%. Улучшение лодыжечно-плечевого индекса, класса тяжести хронической ишемии конечности по классификации Rutherford и качества жизни были сопоставимы.

Были предоставлены [28] следующие данные при ангиопластике и стентировании длинных поражений. В исследовании ретроспективно оценивалась проходимость ПБА после вмешательств с использованием БЛП и СЛП, в которое были включены 228 пациентов в двух группах. Длина поражения в группах составляла 195 мм. В обеих группах наличие окклюзии наблюдалось у >50%. За период наблюдения количество значимых рестенозов и реокклюзий составило: 23,9% в группе БЛП, а в группе СЛП — 30,4% ($p = 0,5$). При обсуждении результатов и анализе литературы авторы делают вывод, что БЛП и СЛП при поражении >10 см эффективнее непокрытых, т.к. в сравнении с ОБ они показывают более устойчивую проходимость пораженной артерии.

Доказана [24] эффективность периадвентициального введения дексаметазона в профилактике рестеноза после эндоваскулярного лечения пациентов ПБА. Были включены и рандомизированы 124 пациента в первую группу, которые перенесли ангиопластику и периадвентициальное введение препарата, во второй группе 159 пациентов перенесли атерэктомию + периадвентициальное введение препарата. Дексаметазон смешивали с контрастом в соотношении 80%/20%, и вводили путем специального баллона с микроиглой, которой прокалывается сосудистая стенка, и под давлением 2 атмосферы осуществляется инфузия препарата. Длина стено-окклюзионного поражения составила 89 ± 54 мм, количество окклюзий составляло 20%. В течение 12 мес. наблюдения первичная проходимость составила 78,4% в группе пациентов с атерэктомией и 75,5% в группе с ангиопластикой. Летальных исходов и значимых событий (ампутаций, смертей, связанных с баллонопластикой) в период проведения

исследования не было. Таким образом, периадвентициальное введение дексаметазона является безопасной процедурой, и показывает сопоставимые с ангиопластикой результаты.

Обзор стентов при поражении бедренно-подколенного сегмента

Уровень рестеноза после установки голометаллических стентов (МС) в бедренно-подколенном сегменте превышает аналогичный в коронарном бассейне, в связи с этим все большую популярность набирают стенты с покрытиями [29].

Причиной более скромного результата эндоваскулярных операций на ПБА являются особенности ее биомеханики и длина поражения. Поверхностный ход артерии с пересечением множества участков перегиба, сдавливания окружающей мускулатурой и фасции приводят к сжатию, скручиванию, укорочению артерии [30]. Как следствие, имплантируемые в просвет артерии металлические конструкции находятся под воздействием разнонаправленных напряжений, что вызывает механическое раздражение сосудистой стенки, инициирует локальное воспаление и стимулирует развитие рестеноза. Другой проблемой является постоянная деформация стентов под разнонаправленными нагрузками, результатом которой является их поломка. В 2/3 случаев поломка стента приводит к неблагоприятным последствиям: рестенозу или окклюзии артерии ($p < 0,0001$) [31, 32]. Модернизация технологии изготовления и 3D-дизайна стентов позволила снизить частоту поломок имплантируемых устройств. Например, замена лазерной резки стентов из нитиновой трубки на витые конструкции из нитиноловой проволоки способствовала существенному снижению числа их поломок [33]. Однако проблема рестенозов в зоне имплантируемых устройств по-прежнему остается актуальной.

Были опубликованы данные многоцентрового исследования по проходимости стента Zilver PTX, в которое было включено 906 пациентов со стено-окклюзионным поражением ПБА (40% окклюзий), средняя длина поражения составляла 140 мм. Первичная проходимость за 12 мес. составила 86% [34].

В другом одноцентровом рандомизированном исследовании оценивалась проходимость стента Zilver в течение двух лет в сравнении с обычным баллоном. В исследование включали по 238 человек в группах, которым имплантировался стент с лекарственным покрытием. Средняя длина поражения была 65 ± 40 мм, количество окклюзий в группах составило 30%. В рандомизированной группе первичная проходимость СЛП была достоверно выше и составила 74,8% vs 56,2 за 24 мес. ($p \leq 0,01$). По выживаемости и значимым событиям (ухудшение по классификации Rutherford и ампутации) через 2 года показатели были достоверно лучше

у пациентов с СЛП 86,6% vs 77,9% ($p \leq 0,02$). Смертность в группе пациентов с СЛП составила 3,4% vs 7,6% в группе пациентов с ОБ [29].

Эти же авторы представили результаты по 5-летней проходимости стента Zilver. Данные показывают, что 5-летняя проходимость СЛП статистически достоверно выше: 66,4% vs 43,4%. Смертность в группе пациентов с СЛП была ниже: 10,2% vs 16,9% [35].

Очень любопытные данные по стентированию ПБА получены в многоцентровом исследовании IMPERIAL Trial (A Randomized Trial Comparing the ELUVIA™ Drug-eluting Stent Versus Zilver® PTX® Stent for Treatment of Superficial Femoral and/or Proximal Popliteal Arteries), куда входило 465 пациентов. Дизайн этого исследования подразумевал, что стент Eluvia не “хуже”, чем стент Zilver PTX. При сравнении нового стента Eluvia vs Zilver PTX, с рандомизацией 2:1, группа стента Eluvia показала сопоставимые результаты. Длина стено-окклюзионного поражения в группах была 81–86 мм. Количество первичных окклюзий не различалось и составило 30%. Первичная проходимость в исследуемых группах была сопоставима: 86,8% vs 81,5% ($p < 0,0001$). Группы также не различались по клинической картине и количеству ампутаций в [36].

В последнее время разработан стент повышенной гибкости GORE TIGRIS [37]. Его эффективность оценили в многоцентровом исследовании, включавшем 215 пациентов. Первичная точка исследования заключалась в оценке проходимости стентированного участка спустя 2 года. Средняя длина поражения составила 86,8 мм, процент окклюзий — 11%. Стент показал следующие результаты первичной проходимости: 84% за 12 мес. и 74% за 24 мес. Свобода от ампутации наблюдалась в 96% случаев. Таким образом, этот стент показал неплохие результаты, но необходимо дальнейшее проведение рандомизированных исследований.

Что касается использования биорезорбируемых стентов в данной локализации, то последние исследования демонстрируют неудовлетворительные результаты, а именно: большое количество рестенозов в месте установки стента. Например, в исследование [38] было набрано 30 пациентов, при этом длина поражения составила 30 мм, количество окклюзий — 10%. Первичная проходимость за 12 мес. составляла 30%. Идеология изготовления биорезорбируемых стентов, в принципе, выглядит привлекательной, поскольку элиминация стента из сосудистого просвета будет способствовать восстановлению нормальной биомеханики артерий. Однако необходимы дополнительные исследования и, возможно, не только привлечение для решения задачи принципиально новых материалов, дизайна

конструкции и иных технологических подходов, но более тщательный подход к выбору таких пациентов, у которых установка этих стентов может приводить к успешному и длительному восстановлению кровотока в ПБА.

Восстановление проходимости артерий путем удаления атероматозных масс

Более чем скромные отдаленные результаты эндоваскулярных ангиопластики и стентирования привели к развитию методики эндоваскулярной атерэктомии [23, 16]. При технически правильно проведенной операции медиа и адвентиция сосуда остаются интактными. Тем не менее, результаты вмешательства с использованием устройств первого поколения (“Simpson AtheroCath”) оказались не лучше традиционной ангиопластики, а технические сложности и высокая стоимость операции препятствовали широкому внедрению этой методики [39, 40].

Возрождение интереса к эндоваскулярной атерэктомии произошло с появлением устройства “SilverHawk” [1, 4]. Оно предназначено для вмешательства на сосудах нижних конечностей диаметром 3–7 мм. Существуют две разновидности устройства: с гладким ножом для мягких атероматозных бляшек (“SilverHawk”) и с зубчатым ножом для кальцинированных поражений (“TurboHawk”). Устройство просто в обращении, а методика предложена авторами в качестве альтернативы традиционным эндоваскулярным вмешательствам.

Около 10 лет назад было проведено крупное рандомизированное исследование с применением эндоваскулярной атерэктомии. Исследование было направлено на изучение первичной проходимости оперированного сегмента ПБА с длиной поражения до 20 см и безопасности устройства. В исследование вошли 800 пациентов с 1022 пролежнями поражениями ПБА. Длина стено-окклюзионного поражения $7,5 \pm 5,5$ см, из них 17% составляли окклюзии. В 20% случаев вмешательств при реканализации использовалась ловушка для профилактики дистальной эмболии. При анализе отдаленных результатов за 12 мес. получены следующие данные: первичная проходимость — 78%, при субанализе пациентов с критической ишемией проходимость за аналогичный период составила 71%. При анализе поражения >10 см первичная проходимость была ниже и составляла 65%. За 30-суточный период было выполнено 3 ампутации выше колена. Смертей, связанных с применением устройства, не было [40].

В исследовании [4] приводятся результаты анализа дистальной эмболизации при эндоваскулярных вмешательствах у 4751 пациента. Пациенты были разделены на 2 группы: с дистальной эмболизацией и без нее. Было отмечено, что чем длиннее

сегмент поражения, тем выше риск дистальной эмболизации (исследовали группы пациентов с поражениями 15 см и 10 см). Частота развития дистальной эмболизации была достоверно выше у пациентов, у которых применялась атерэктомия ($p < 0,0001$). В исследовании [41] проводилась реваскуляризация с применением ловушки для предотвращения эмболизации. После операции выполняли микроскопическое исследование содержимого ловушек, в результате в 90% противоэмболических устройств были обнаружены эмболы.

Для выявления эмболизации использовали транскраниальный доплер у 60 пациентов, которым выполнялись эндоваскулярные вмешательства [42]. Факт эмболизации был зафиксирован в 100% случаев. Однако в большинстве статей ангиографически выявляется от 1 до 5% эмболий [42, 43]. Эти данные особенно важны для выбора метода реваскуляризации у пациентов с плохим руслом оттока по классификации Rutherford.

Несмотря на зафиксированные эмболические сигналы при эндоваскулярных вмешательствах, значимая эмболизация диагностируется не более чем в 5% случаев. Большинство исследователей считает, что повсеместное использование ловушек для дистальной эмболизации не оправдано, т.к. несет дополнительные экономические затраты. Тем не менее, у пациентов с плохим руслом оттока или критической ишемией при выборе метода реваскуляризации должны приниматься во внимание данные относительно возможной эмболизации.

Обсуждение

Эндоваскулярная хирургия стала общепризнанной альтернативой открытой хирургии у больных с коморбидными состояниями и отсутствием пригодной для шунтирования вены. Результаты эндоваскулярных вмешательств демонстрируют хорошие показатели годовичного наблюдения, но имеются недостатки, которые необходимо устранить для улучшения лечения этой группы пациентов.

Прежде всего, недостатком большинства исследований является вовлечение в них пациентов с малой длиной пораженного участка ПБА [43, 44]. Хорошо известно, что чем больше длина стентированного сегмента ПБА, тем выше риск поломки стента и возрастания частоты рестеноза. При этом рандомизированных исследований по длинным окклюзиям практически нет, а предоставленные результаты далеки от требуемых [45]. В исследованиях, где объем стено-окклюзионного поражения определялся по классификации TASC C, D (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II), годовая проходимость стентированного сегмента составляла 56-60% [44]. Это объясняют тем, что большой объем стентированного сегмента подвергается различного

рода деформациям, что в итоге приводит к поломке стента, а длительное нахождение в артерии металлической конструкции раздражает ее стенку и вызывает ее воспаление с развитием рестеноза [40].

С точки зрения биомеханики ПБА ангиопластика артерии предпочтительнее, т.к. не требует имплантации жестких конструкций в просвет артерии. Улучшением технологий изготовления покрытых баллонов в бассейне ПБА удалось добиться сопоставимых со стентированием результатов и уменьшить дистальную эмболизацию, однако значимым ограничивающим фактором остается риск острой диссекции с последующим стентированием [41].

Серьезной предпосылкой для дополнительного анализа эффективности ангиопластики баллонами, покрытыми паклитакселем, стал метаанализ. В нем авторы показали значимое возрастание летальных исходов у больных, пролеченных баллоном с цитостатиком в сроки от 2 до 5 лет. Это указывает на необходимость дальнейшего анализа используемых технологий [44].

При оценке положительных и отрицательных моментов вмешательств на бедренно-подколенном сегменте напрашивается вывод о том, что поиск новых способов реваскуляризации остается актуальным. Анализ современных данных демонстрирует необходимость применения гибридных концепций оперативных вмешательств. Одним из путей улучшения результатов может быть полузакрытая эндартерэктомия с дополнительным воздействием цитостатика на субэндотелиальный слой. Удаление атероматозных масс полузакрытым способом позволяет избежать риска дистальной эмболии и избежать имплантации стента. Поскольку после удаления атеросклеротической ткани открывается субэндотелиальный слой, большая площадь оголенной внутренней поверхности создает предпосылки к возникновению тромбозов (тканевой фактор), индукции воспалительной реакции и гиперплазии неоинтимы. Учитывая эти факты, можно высказать предположение о необходимости дополнять эндартерэктомию ангиопластикой БЛП. Гипотеза заключается в следующем: непосредственное воздействие цитостатика на субэндотелиальный слой должно улучшить проходимость оперированного сегмента в долгосрочном периоде наблюдения. Планируется проведение рандомизированного исследования у 50 пациентов. Первой группе выполняется эндартерэктомия, дополненная ангиопластикой с лекарственным баллоном, а второй группе только эндартерэктомия. Период наблюдения — 24 мес. Первичная точка: первичная проходимость сосуда, определяется как отсутствие гемодинамически значимого рестеноза или окклюзии. Вторичные конечные точки: успех процедуры, общая выживаемость, сохранение конечности, вторичная проходимость

оперированного сегмента, интраоперационные осложнения.

Заключение

Поиск новых методов реваскуляризации артерий ниже паховой связки остается актуальным по сей день. Уникальные анатомические свойства бедренно-подколенного сегмента артерии ставят сложные задачи перед исследователями всего мира. Несмотря на большой арсенал способов реваскуля-

ризации и их комбинаций при стено-окклюзионных поражениях различной локализации и длины, отдаленная первичная проходимость не показывает желаемых результатов. В связи с этим разработка новых методов малоинвазивной реваскуляризации ПБА является актуальной.

Отношения и деятельность: работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФ № 18-15-00080 (Лактионов П. П.).

Литература/References

- Hirsch AT, Duval S. The global pandemic of peripheral artery disease. *Lancet*. 2013;382:1312-14. doi:10.1016/S0140-6736(13)61576-7.
- Al-Nouri O, Krezalek M, Hershberger R. Failed superficial femoral artery intervention for advanced infrainguinal occlusive disease has a significant negative impact on limb salvage. *J Vasc Surg*. 2012;56:106-10. doi:10.1016/j.jvs.2011.10.108.
- Fanelli F, Cannavale A, Boatta E. Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial. *J Endovasc Ther*. 2012;19(5):571-80. doi:10.1583/JEVT-12-3926MR.1.
- Chaar, Cassius I. Ochoa. Distal embolization during lower extremity endovascular interventions. *J Vasc Surg*. 2017;1:143-50. doi:10.1016/j.jvs.2017.01.032.
- De Martino RR, Hoel AW, Beck AW. Participation in the Vascular Quality Initiative is associated with improved perioperative medication use, which is associated with longer patient survival. *J Vasc Surg*. 2015;61(4):1010-9. doi:10.1016/j.jvs.2014.11.073.
- Werk M, Albrecht T, Meyer DR. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):831-40. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971630.
- Maleckis K, Anttila E, Aylward P, et al. Nitinol stents in the femoropopliteal artery: a mechanical perspective on material, design, and performance. *Ann biomed eng*. 2018;1-21. doi:10.1007/s10439-018-1990-1.
- Gray WA, Keirse K, Soga Y. A polymer-coated, paclitaxel-eluting stent (Eluvia) versus a polymer-free, paclitaxel-coated stent (Zilver PTX) for endovascular femoropopliteal intervention (IMPERIAL): a randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2018;392(10157):1541-51. doi:10.1016/S0140-6736(18)32262-1.
- Chowdhury MM, McLain AD, Twine CP. Angioplasty versus bare metal stenting for superficial femoral artery lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;24(6). doi:10.1002/14651858.
- Sibé M, Kaladji A, Boirat C. French multicenter experience with the GORE TIGRIS Vascular Stent in superficial femoral and popliteal arteries. *J Vasc Surg*. 2017;65(5):1329-35. doi:10.1016/j.jvs.2016.11.056.
- Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg*. 2015;61(4):939-44. doi:10.1016/j.jvs.2014.11.045.
- Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation*. 2008;118(13):1358-65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.735985.
- Fowkes FG, Rudan D, Rudan I. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329-40. doi:10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
- Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2016;9(3):271-7. doi:10.1016/j.jcin.2015.09.035.
- Abola MTB, Bhatt DL, Duval S. Fate of individuals with ischemic amputations in the REACH Registry: three-year cardiovascular and limb-related outcomes. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):527-35. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.002.
- Thieme M, Lichtenberg M, Brodmann M. Lutonix 014 DCB global Below the Knee Registry Study: interim 6-month outcomes. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018;59(2):232-6. doi:10.23736/S0021-9509.18.10269-2.
- Bosiers IO, Nanto S, Uematsu M. Importance of the angiosome concept for endovascular therapy in patients with critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(6):830-6. doi:10.1002/ccd.22319.
- Rabtsun A, Karpenko A, Zoloev DG. Remote Endarterectomy and Lamina Vastoadductoria Dissection Improves Superficial Femoral Artery Biomechanical Behavior during Limb Flexion. *Ann Vasc Surg*. 2017;50:112-8. doi:10.1016/j.avsg.2017.12.007.
- Davaine JM, Azema L, Guyomarch B. One-year clinical outcome after primary stenting for Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) C and D femoropopliteal lesions (the STELLA "STenting Long de L'Artere femorale superficielle" cohort). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;44(4):432-41. doi:10.1016/j.ejvs.2012.07.015.
- Hernigou J, Gordienko A, Dakhil B. Propionibacterium granulosum bare-metal stent infection after drug-eluting balloon. *J Mal Vasc*. 2015;40(4):259-64. doi:10.1016/j.jmv.2015.05.004.
- Scheinert D, Scheinert S, Sax J. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *JACC*. 2005;45(2):312-5. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.026.
- Kinstner CM, Lammer J, Willfort-Ehringer A. Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Standard Balloon Angioplasty in In-Stent Restenosis of the Superficial Femoral and Proximal Popliteal Artery: 1-Year Results of the PACUBA Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(13):1386-92. doi:10.1016/j.jcin.2016.04.012.
- Shrikhande GV, Khan SZ, Hussain. Lesion types and device characteristics that predict distal embolization during percutaneous lower extremity interventions. *J Vasc Surg*. 2011;53(2):347-52. doi:10.1016/j.jvs.2010.09.008.
- Cremers B, Speck U, Kaufels N. Drug-eluting balloon: very short-term exposure and overlapping. *Thromb Haemost*. 2009;101(1):201-6. doi:10.1160/TH08-06-0387.
- De Cock E, Sapoval M, Julia P. A budget impact model for paclitaxel-eluting stent in femoropopliteal disease in France.

- Cardiovasc Interv Radiol. 2013;36(2):362-70. doi:10.1007/s00270-012-0494-x.
26. Thieme M, Von Bilderling P, Paetzel C. The 24-month results of the Lutonix Global SFA Registry: worldwide experience with Lutonix drug-coated balloon. JACC: Cardiovasc Interv. 2017;10(16):1682-90. doi:10.1016/j.jcin.2017.04.041.
27. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: analysis of amputation free and overall survival by treatment received. J Vasc Surg. 2010;51(5):18-31. doi:10.1016/j.jvs.2011.08.014.
28. Dake MD, Ansel GM, Jaff. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. JACC. 2013;61(24):2417-27. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.034.
29. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2017;69(11):1465-508. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.007.
30. Xu Y, Jia X, Zhang J. Drug-coated balloon angioplasty compared with uncoated balloons in the treatment of 200 chinese patients with severe femoropopliteal lesions: 24-month results of AcoArt I. JACC: Cardiovasc Interv. 2018;11(23):2347-53. doi:10.1016/j.jcin.2018.07.041.
31. Kuznetsov K, Stepanova A, Kvon R. Electrospun Produced 3D Matrices for Covering of Vascular Stents: Paclitaxel Release Depending on Fiber Structure and Composition of the External Environment. Materials. 2018;11(11):2176. doi:10.3390/ma11112176.
32. Krokidis M, Spiliopoulos S, Katsanos K. Peripheral applications of drug-coated balloons: past, present and future. Cardiovasc Interv Radiol. 2013;36(2):281-91. doi:10.1007/s00270-012-0467-0.
33. Franzone A, Stabile E, Trimarco. Peripheral drug-eluting technology. Cardiol Clin. 2015;33(1):151-62. doi:10.1016/j.ccl.2014.09.005.
34. Gostev AA, Karpenko AA, Laktionov PP. Polyurethanes in cardiovascular prosthetics. Polymer Bull. 2018;1-15. doi:10.1007/s00289-017-2266-x.
35. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. Circulation. 2016;133(15):1472-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.
36. Tian W, Kuhlmann MT, Pelisek. Paclitaxel delivered to adventitia attenuates neointima formation without compromising re-endothelialization after angioplasty in a porcine restenosis model. J Endovasc Ther. 2006;13(5):616-29. doi: 10.1583/05-1802MR.1.
37. Varcoe RL, Schouten O, Thomas SD. Experience with the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in arteries below the knee: 12-month clinical and imaging outcomes. JACC: Cardiovasc Interv. 2016;9(16):1721-8. doi:10.1016/j.jcin.2016.06.005.
38. Jens S, Conijn AP, Koelemay MJW. Randomized trials for endovascular treatment of infrainguinal arterial disease: systematic review and meta-analysis (part 1: above the knee). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014;47(5):524-35. doi:10.1016/j.ejvs.2014.02.011.
39. Bisdas T, Beropoulos E.A. Argyriou 1-year all-comers analysis of the Eluvia drug-eluting stent for long femoropopliteal lesions after suboptimal angioplasty. JACC: Cardiovasc Interv. 2018;11(10):957-66. doi:10.1016/j.jcin.2018.03.046.
40. Müller-Hülsbeck S, Hümme TH, Schäfer JP, et al. Final results of the protected superficial femoral artery trial using the FilterWire EZ system. Cardiovasc Interv Radiol. 2010;33(6):1120-7. doi:10.1007/s00270-010-9936-5.
41. Lam RC, Shah S, Faries PL, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during percutaneous interventions involving the superficial femoral artery. J Vasc Surg. 2007;46(6):1155-9. doi:10.1016/j.jvs.2007.07.058.
42. Bosiers M, Torsello G, Gißler HM. Nitinol stent implantation in long superficial femoral artery lesions: 12-month results of the DURABILITY I study. J Endovasc Ther. 2009;16(3):261-9. doi:10.1583/08-2676.1
43. Katsanos K. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Heart Assoc. 2018;7(24):e011245. doi:10.1161/JAHA.118.011245.
44. Diehm N, Schneider H. Cost-effectiveness analysis of paclitaxel-coated balloons for endovascular therapy of femoropopliteal arterial obstructions. J Endovasc Ther. 2013;20(6):819-25. doi:10.1583/13-4416R.1.
45. Sheng N, Chiriano J, Teruya TH. Evaluation of superficial femoral artery remote endarterectomy for treatment of critical limb ischemia in patients with limited autogenous conduit. Ann Vasc Surg. 2014;28(1):262-e1. doi:10.1016/j.avsg.2013.01.023.

