

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>

№ 4, 2020

НАУЧНО ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Федеральное бюджетное государственное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



РОПНИЗ
Российское общество профилактической
инфекционной медицины

Глубокоуважаемые коллеги!

16-18 сентября 2020г состоится Международная научно-практическая конференция “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России” в on-line режиме. Конференция включена в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2020г, утвержденный приказом Минздрава России от 20 февраля 2020г, №109.

Основные направления работы Конференции:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний в России;
- Всероссийская диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение;
- Биобанкирование — инструмент развития медицинских технологий XXI века;
- Методы индивидуальной профилактики в коррекции факторов риска;
- Международное сотрудничество в области укрепления общественного здоровья и профилактики хронических неинфекционных заболеваний;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике;
- Особенности профилактики, диагностики и лечения хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19.

Для участия в конференции приглашаются терапевты, врачи общей практики, кардиологи, неврологи, главные специалисты по профилактической медицине федеральных округов и субъектов Российской Федерации, врачи центров, отделений, кабинетов медицинской профилактики, центров здоровья, организаторы здравоохранения, руководители органов управления и учреждений здравоохранения, специалисты других направлений, заинтересованные в тематике конференции.

Ссылка для участия и научная программа размещены на сайте: www.ropniz.ru

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 (2018) 3,227
импакт-фактор (2018) 1,050

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/subscriptions

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 4'2020

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	Шальнова С. А. (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 (2018) 3,227
Impact-factor (2018) 1,050

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.rosradio.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 4'2020

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

Shalnova S. A. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Buzhshvili J. I. (Moscow)

Bubnova M. G. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Veber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjovich 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)

Oynotkina 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.rosradio.ru

Содержание

Передовая статья

Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Капустина А. В., Макарова Ю. К., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Драпкина О. М.
Оценка риска общей и сердечно-сосудистой смертности у российских мужчин с различными вариантами болевого синдрома в нижних конечностях

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Личикаки В. А., Зюбанова И. В., Баев А. Е., Рябова Т. Р., Мочула О. В., Усов В. Ю.

Дистальная ренальная денервация: возможности кардиопротекции у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Барсуков А. В., Шчербакова К. А., Бурнашева М. А., Мальцев Д. С., Куликов А. Н., Коровин А. Е., Ясеновец М. В., Гордиенко А. В.

Гендерные особенности ретинальных показателей при неосложнённой гипертонической болезни

Гельцер Б. И., Орлова-Ильинская В. В., Ветрова О. О., Котельников В. Н., Карпов Р. С.

Оценка факторов кардиометаболического риска при различных фенотипах “маскированной” артериальной гипертензии

Ишемическая болезнь сердца

Хромова А. А., Салымова Л. И., Квасова О. Г., Олейников В. Э.

Традиционные факторы риска и состояние артериального русла у пациентов с ишемической болезнью сердца моложе и старше 50 лет

Метаболический синдром

Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Яровая Е. Б., Шальнова С. А., Драпкина О. М., от имени рабочей группы

Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25-64 лет

Сахарный диабет

Самойлова Ю. Г., Лейман О. П., Тонких О. С., Матвеева М. В., Кудлай Д. А., Олейник О. А., Жукова Н. Г., Раткина К. Р., Фимушкина Н. Ю.

Биохимические и морфометрические методы оценки когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Исследования в кардиологии

Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Гульченко В. В., Хрипун А. В., Саркисян С. С., Лазуткина Н. А., Ишмакова Р. А., Зарина Н. С.

Влияние водно-электролитного баланса организма на прогноз сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после острого коронарного синдрома

Contents

Editorial

Shalnova S. A., Yarovaya E. B., Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Makarova Yu. K., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Muromtseva G. A., Drapkina O. M.
Assessment of all-cause and cardiovascular death risk in Russian men with leg pain

Original articles

Arterial hypertension

Sitkova E. S., Mordovin V. F., Pekarsky S. E., Ripp T. M., Falkovskaya A. Yu., Lichikaki V. A., Zyubanova I. V., Baev A. E., Ryabova T. R., Mochula O. V., Usov V. Yu.

Distal renal denervation: cardioprotection in patients with resistant hypertension

Barsukov A. V., Shcherbakova K. A., Burnasheva M. A., Maltsev D. S., Kulikov A. N., Korovin A. E., Yasenovets M. V., Gordienko A. V.

Gender characteristics of retinal parameters in patients with uncomplicated hypertension

Geltser B. I., Orlova-Ilyinskaya V. V., Vetrova O. O., Kotelnikov V. N., Karpov R. S.

Assessment of cardiometabolic risk factors in various phenotypes of masked hypertension

Ischemic heart disease

Khromova A. A., Salyamova L. I., Kvasova O. G., Oleinikov V. E.

Conventional risk factors and arterial bed parameters in patients with coronary artery disease younger and older than 50 years

Metabolic syndrome

Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Evstifeeva S. E., Maksimov S. A., Karamnova N. S., Yarovaya E. B., Shalnova S. A., Drapkina O. M., on behalf of the working group

Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25-64 years

Diabetes mellitus

Samoilova Yu. G., Leiman O. P., Tonkikh O. S., Matveeva M. V., Kudlay D. A., Oleinik O. A., Zhukova N. G., Ratkina K. R., Fimushkina N. Yu.

Biochemical and morphometric methods for assessing cognitive impairment in patients with type 2 diabetes

Studies in cardiology

Levitskaya E. S., Batyushin M. M., Gulchenko V. V., Khripun A. V., Sarkisyan S. S., Lazutkina N. A., Ishmakova R. A., Zarina N. S.

Influence of electrolyte balance on the prognosis of long-term cardiovascular events after acute coronary syndrome

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Столбова С. К., Русинов И. С.
Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка

Клиника и фармакотерапия

Зырянов С. К., Фитилев С. Б., Возжаев А. В., Шкребнева И. И., Ключев Д. А., Степанян Л. Н., Данилова А. А., Цай А. Т., Ландышев Н. Н., Воронько Я. Г.
Гиполипидемическая фармакотерапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в практике первичного амбулаторного звена: что изменилось за 7 лет?

Кургинян Х. М., Раскин В. В.
Современный взгляд на проблему фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами микронизированной очищенной флавоноидной фракции

Клинические случаи

Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Савин А. С., Драпкина О. М.
Кальциноз артерий молочной железы и остеопороз у женщины в постменопаузе (клинический случай и мнение по проблеме)
Дакалова Т. А., Абдураманов Р. А., Захарьян Е. А.
Эмболии периферических артерий у пациентки с миксомой левого предсердия: случай из практики

Обзоры литературы

Бубнова М. Г., Персиянова-Дуброва А. Л.
Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации
Джиоева О. Н., Драпкина О. М.
Послеоперационная фибрилляция предсердий как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах
Дренина Ю. А., Николаев К. Ю.
PCSK9 при остром коронарном синдроме: анализ ассоциаций с клиническими и лабораторными характеристиками
Метельская В. А., Гуманова Н. Г.
Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть I

71 Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Stolbova S. K., Rusinov I. S.
Associations of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with heart failure with various severity of left ventricular systolic dysfunction

Clinic and pharmacotherapy

78 Zyryanov S. K., Fitilev S. B., Vozzhaev A. V., Shkrebneva I. I., Klyuev D. A., Stepanyan L. N., Danilova A. A., Tsai A. T., Landyshev N. N., Voronko Ya. G.
Lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease in primary care practices: what has changed over 7 years?

87 Kurginyan H. M., Raskin V. V.
Modern view on the therapy of chronic venous insufficiency with micronized purified flavonoid fraction

Clinical cases

94 Bochkareva E. V., Butina E. K., Savin A. S., Drapkina O. M.
Breast artery calcification and osteoporosis in postmenopausal woman: a case report and opinion on the problem
99 Dakalova T. A., Abduramanov R. A., Zakharyan E. A.
Peripheral arterial embolism in a patient with left atrial myxoma: a case report

Literature reviews

102 Bubnova M. G., Persyanova-Dubrova A. L.
Six-minute walk test in cardiac rehabilitation
112 Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.
Postoperative atrial fibrillation as a risk factor for cardiovascular complications in non-cardiac surgery
119 Drenina Yu. A., Nikolaev K. Yu.
PCSK9 in acute coronary syndrome: analysis of associations with clinical and laboratory characteristics
123 Metelskaya V. A., Gumanova N. G.
Valid cardiac biomarkers. Part I

Ревелиза®

Алтеплаза

умножает шансы на спасение

Лиофилизат для приготовления
раствора для инфузий

- ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ
БИОАНАЛОГ АЛТЕПАЗЫ
- ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
СОПОСТАВИМЫ С ОРИГИНАЛЬНЫМ
ПРЕПАРАТОМ¹
- ПОЛНЫЙ ЦИКЛ
ПРОИЗВОДСТВА
ПРЕПАРАТА В РОССИИ



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Острый инфаркт
миокарда (ОИМ)
в первые
12 часов
от появления
симптомов

Массивная
тромбозмболия
лёгочной артерии (ТЭЛА),
сопровождающаяся
нестабильной
гемодинамикой

Острый
ишемический
инсульт (ИИ)
в первые 4,5 часа
от появления
симптомов

Международное непатентованное наименование: Алтеплаза

Регистрационный номер ЛП-005158

Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Состав: флакон с лиофилизатом содержит: действующее вещество – алтеплаза (tPA) – 50,0 мг; вспомогательные вещества: аргинин, полисорбат 80, 2 М раствор ортофосфорной кислоты. Флакон с восстановителем содержит воду для инъекций – 50 мл. 1 мл восстановленного раствора содержит 1,0 мг алтеплазы.

Фармакотерапевтическая группа: Фибринолитическое средство.

Показания: 1. Острый инфаркт миокарда в первые 4,5 часа от появления симптомов. 2. Массивная тромбозмболия лёгочной артерии, сопровождающаяся нестабильной гемодинамикой. 3. Острый ишемический инсульт в первые 4,5 часа от появления симптомов.

Противопоказания: Известная гиперчувствительность к действующему веществу (алтеплазе) или к любому вспомогательному веществу препарата. Повышенный риск развития кровотечений (см. полную инструкцию). При назначении Ревелизы® следует тщательно оценить степень предполагаемой пользы и возможного риска кровотечения (см. полную инструкцию).

Способ применения и дозы: Препарат Ревелиза® следует применять как можно раньше со времени возникновения симптомов следующих заболеваний. 1. Инфаркт миокарда: а) 90-минутный (ускоренный) режим дозирования для пациентов с инфарктом миокарда, у которых лечение может быть начато в течение 6 ч после появления симптомов: 15 мг – внутривенно струйно, затем 50 мг – внутривенно капельно в течение 30 минут с последующей инфузией 35 мг в течение 90 минут до достижения максимальной дозы 100 мг. Рекомендуемая максимальная доза Ревелизы® при остром инфаркте миокарда – 100 мг. 2. Тромбозмболия лёгочной артерии: суммарная доза, составляющая 100 мг, должна быть введена в течение 2 часов в следующем режиме: 10 мг внутривенно струйно в течение 1-2 минут, затем 90 мг внутривенно капельно в течение 2 часов. 3. Ишемический инсульт (острый период): рекомендуемая доза 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) должна вводиться внутривенно капельно в течение 60 минут после первоначального внутривенного струйного введения дозы препарата, составляющей 10 % от величины суммарной дозы. Терапия должна быть начата как можно раньше, в течение 4,5 часов, после появления симптомов.

Побочное действие: Самой частой нежелательной реакцией, связанной с применением алтеплазы, являются кровотечения. Большинство нарушений со стороны систем и органов при применении алтеплазы являются проявлением или последствием кровотечения. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по применению лекарственного препарата.

С подробной информацией о препарате ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ревелиза®.

¹ Подтверждено результатами сравнительного рандомизированного исследования (разрешение МЗ РФ № 211 на проведение клинических исследований от 18.04.2017).



Оценка риска общей и сердечно-сосудистой смертности у российских мужчин с различными вариантами болевого синдрома в нижних конечностях

Шальнова С. А.¹, Яровая Е. Б.^{1,2}, Куценко В. А.^{1,2}, Капустина А. В.¹, Макарова Ю. К.^{1,2}, Баланова Ю. А.¹, Имаева А. Э.¹, Муромцева Г. А.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова». Москва, Россия

Цель. Изучить распространенность перемежающейся хромоты (ПХ) и оценить риск сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в популяции российских мужчин с ПХ различной степени выраженности в ходе более чем 30-летнего наблюдения.

Материал и методы. В работе использованы данные, полученные из представительных выборок, обследованных в различные временные периоды в Москве и Ленинграде (сейчас Санкт-Петербург) с 1975 г по 1986 г с откликом 75%. Обследование мужчин (n=10953) возраста 35-70 лет (средний возраст 48,8±6,6 лет) проводилось по единому протоколу, включавшему стандартный опрос, биохимию крови, измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, антропометрию и регистрацию электрокардиограммы в 12 отведениях. Для определения ПХ использовался оригинальный вопросник Роуза, согласно которому были выделены четыре категории болевого синдрома (БС). Первая — отсутствие боли (БС0); вторая — смешанная боль, в т.ч. не связанная с усилением (БС1); третья — атипичная боль, захватывающая икры и продолжающаяся >10 мин после остановки (БС2); наконец, четвертая — классическая ПХ (БС3). Медиана периода наблюдения составила 21,9 лет. Всего умерло 7893 человека, в т.ч. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — 4220 человек. Для оценки ассоциаций между категориями ПХ и выживаемостью использовали метод Каплана-Мейера. Риск смерти, в т.ч. от ССЗ, оценивали с помощью моделей пропорционального риска Кокса.

Результаты. Всего мужчин с БС было 38,8%. Распространенность ПХ в изучаемой выборке составила 1,0%, увеличиваясь с возрастом от 0,4 до 2,3% в старшей возрастной группе. Как и ожидалось, дольше всего живут те, у кого нет БС. Потери продолжительности жизни у лиц с ПХ составили 12 лет. Этот показатель для умерших от ССЗ

составил 22,4 года. При анализе выживаемости в двух возрастных группах мужчин (Медиана возраста 55 лет) оказалось, что вклад в выживаемость не только ПХ (БС3), но и атипичной боли (БС2) остается статистически значимым независимо от возраста. Более того, результаты многофакторного анализа показали, что вклад в смертность БС3 и БС2 не зависит от повышенного АД, курения, наличия ишемических и других изменений на ЭКГ, инфаркта миокарда в анамнезе, что свидетельствует об общей этиологии заболеваний артерий нижних конечностей и артерий сердца. Схожие данные получены для смертности от ССЗ, однако вклад ПХ более значим.

Заключение. ПХ у российских мужчин возраста 35-70 лет является независимым предиктором смертности от всех причин и от ССЗ, в частности.

Ключевые слова: перемежающаяся хромота, мужчины, факторы риска, смертность от всех причин, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/04-2020

Получена рецензия 22/05-2020

Принята к публикации 15/06-2020



Для цитирования: Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Капустина А.В., Макарова Ю.К., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., Драпкина О.М. Оценка риска общей и сердечно-сосудистой смертности у российских мужчин с различными вариантами болевого синдрома в нижних конечностях. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2560. doi:10.15829/1728-8800-2020-2560

Assessment of all-cause and cardiovascular death risk in Russian men with leg pain

Shalnova S. A.¹, Yarovaya E. B.^{1,2}, Kutsenko V. A.^{1,2}, Kapustina A. V.¹, Makarova Yu. K.^{1,2}, Balanova Yu. A.¹, Imaeva A. E.¹, Muromtseva G. A.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. To study the prevalence of intermittent claudication (IC) and assess the risk of cardiovascular and all-cause death in Russian men with IC according to 30-year follow-up.

Material and methods. The study used data obtained from representative samples of men examined in Moscow and St. Petersburg (formerly known

as Leningrad) from 1975 to 1986. Response rate was 75%. The examination of men (n=10953) aged 35-70 years (mean age 48,8±6,6 years) was carried out according to a single protocol, which included a standard survey, biochemical profile test, measurement of blood pressure (BP) and heart rate, anthropometry and 12-lead electrocardiography. To determine IC, the

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: JBalanova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (916) 283-61-42

[Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ²профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ²аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Макарова Ю. К. — лаборант лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ²студент кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-0443-8929, Баланова Ю. А. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Имаева А. Э. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941], Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

original Rose questionnaire was used, according to which four categories of pain were identified. The first is the absence of pain (P0); the second — mixed pain, including not associated with exercise (P1); the third — atypical pain in calf muscles lasting >10 minutes of rest (P2); the fourth — typical IC (P3). The median follow-up was 21,9 years. In total, 7,893 people died, including 4220 people due to cardiovascular diseases (CVD). The Kaplan-Meier curves was used to assess the associations between IC categories and survival. The risk of death, including due to CVD, was assessed using Cox proportional hazard models.

Results. There were 38,8% of men with leg pain. The prevalence of IC in the studied sample was 1,0%, increasing with age from 0,4 to 2,3% in the older age group. As expected, individuals without leg pain live the longest. The years of life lost in persons with IC was 12. This parameter for cardiovascular deaths was 22,4 years. The contribution to survival not only of IC (P3), but also of atypical pain (P2) remains significant regardless of age. Moreover, the results of multivariate analysis showed that the contribution to mortality of P3 and P2 does not depend on increased blood pressure, smoking, ischemic and other electrocardiographic abnormalities, a history of myocardial infarction, which indicates the common etiology of lower limb and heart artery diseases. Similar data were obtained regarding cardiovascular mortality, however, the contribution of CI is more significant.

Conclusion. IC in Russian men aged 35-70 years is an independent predictor of all-cause and cardiovascular death.

Key words: intermittent claudication, men, risk factors, all cause-mortality, cardiovascular mortality.

Relationships and Activities: none.

Shalnova S.A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Yarovaya E.B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Kutsenko V.A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Kapustina A.V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Makarova Yu.K. ORCID: 0000-0002-0443-8929, Balanova Yu.A.* ORCID: 0000-0001-8011-2798, Imaeva A.E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Muromtseva G.A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

JBalanova@gnicpm.ru

Received: 24/04-2020

Revision Received: 22/05-2020

Accepted: 15/06-2020

For citation: Shalnova S.A., Yarovaya E.B., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Makarova Yu.K., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Muromtseva G.A., Drapkina O.M. Assessment of all-cause and cardiovascular death risk in Russian men with leg pain. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2560. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2560

АД — артериальное давление, БПА — болезнь периферических артерий, БС — болевой синдром, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМАН — инфаркт миокарда в анамнезе, ИМТ — индекс массы тела, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МК — Миннесотский код, НРП — нарушения ритма и проводимости, ПХ — перемежающаяся хромота, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

Введение

Болезнь периферических артерий (БПА) представляет собой прогрессирующее заболевание атеросклеротической природы, характеризующееся стенозом и/или окклюзией крупных и средних артерий, но не включающее коронарные или церебральные артерии. БПА чаще всего поражает сосуды нижних конечностей, и одним из симптомов их поражения является перемежающаяся хромота (ПХ) [1]. БПА относительно редко встречается среди молодых людей. Однако распространенность заболевания увеличивается с возрастом, достигая 10% у лиц >70 лет [2] и >20% среди населения >80 лет [3]. Таким образом, увеличение доли пожилого населения в развитых странах, как следствие увеличения продолжительности жизни, неизбежно приводит к росту числа больных с атеросклерозом. Отмечено, что распространенность БПА зависит также от пола и этнической принадлежности [4].

Более 200 млн чел. по всему миру имеют БПА, сопровождающуюся широким спектром симптомов [4]. Наиболее признанным симптомокомплексом БПА нижних конечностей является ПХ, которая характеризуется болевым синдромом (БС) или, как его называют хирурги, “симптомной ишемией нижних конечностей” [5]. Характер боли, как субъективный показатель, обычно определяется с помощью расспроса. Задача исследователя — стандартизовать опрос и предложить вопросник, который

можно использовать как в клинике, так и при массовых обследованиях населения.

Первым был вопросник, предложенный в 1962г одним из основоположников эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) Дж. Роузом (G. Rose, 1962). Вопросник Роуза был рекомендован Всемирной организацией здравоохранения [6] и в течение 30 лет использовался врачами и исследователями для определения ПХ. Однако исследования, проведенные в 1990-х гг, показали, что чувствительность оригинального вопросника Роуза недостаточна, поскольку многие больные с ограниченной перфузией артериального русла нижних конечностей не предъявляют жалоб, а некоторые имеют атипичные симптомы [7]. Кроме того, структура вопросника Роуза не позволяет ответить на некоторые важные вопросы, например, где локализовано поражение: слева, справа или в обеих конечностях одновременно [8]. В последнее десятилетие применяются модификации вопросника Роуза, которые позволяют получить ответы на такие специфические вопросы, к примеру, Эдинбургский вопросник по хромоте (The Edinburgh Claudication Questionnaire) [9] и вопросник по хромоте Сан-Диего (San Diego claudication questionnaire) [10].

В настоящее время оригинальный вопросник Роуза используется в клинических исследованиях редко, т.к. доступны более современные инструменты, позволяющие определить наличие атеро-

склеротического повреждения в артериях нижних конечностей. Примером такого инструмента является дуплексное сканирование, однако оно достаточно продолжительное и дорогое. В эпидемиологических исследованиях нашла распространение более простая, но менее точная методика по сравнению с дуплексным сканированием — измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Однако эти инструменты не дают информации о частоте болевого симптомокомплекса, т.е. о частоте ПХ, которая сопровождается БПА и которая наиболее важна для больного из-за снижения качества жизни. Как правило, все пациенты с ПХ, т.е. с диагнозом, поставленным на основании вопросника Роуза, имеют БПА и низкий ЛПИ и, как следствие, среди них выше смертность и частота сердечно-сосудистых событий, чем у лиц без ПХ [8]. Как все заболевания атеросклеротической природы, БПА и ПХ имеют общие факторы риска (ФР), способствующие увеличению их распространенности: это курение, ожирение, дислипидемия, сахарный диабет (СД), повышенное артериальное давление (АД), гипертония и другие. В последние годы отмечается рост этих ФР, особенно СД, а, следовательно, можно ожидать роста БПА и ПХ [11].

Цель настоящего исследования — изучить распространенность ПХ и оценить риск сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в популяции российских мужчин с ПХ различной степени выраженности в ходе более чем 30-летнего наблюдения.

Материал и методы

В исследовании использована представительная выборка мужчин 35–70 лет, включавшая 10953 участников (средний возраст $48,81 \pm 6,61$ лет), проживающих в Москве и Ленинграде (сейчас Санкт-Петербург) и обследованных в разные годы по единому протоколу с 1975 г по 1986 г. Отклик на обследование составил 75%. Работа выполнялась в рамках сотрудничества СССР-США по проблеме № 1 “Патогенез атеросклероза”.

Дизайн исследования — одномоментное с проспективным наблюдением за смертностью. В анализ включали следующие показатели: возраст, образование (ниже среднего, среднее, выше среднего); семейное положение (никогда не был женат, женат, разведен, вдовец); статус курения (никогда не курил, бросил, курит в настоящее время); статус потребления алкоголя (употреблял чрезмерно >168 г этанола в нед.; не употреблял чрезмерно); частота сердечных сокращений (ЧСС); систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД), которые определялись после 5 мин покоя на правой руке в положении сидя. В этой работе АД считалось повышенным при 140 и/или 90 мм рт.ст. и выше, пульс считался повышенным при ЧСС >80 уд./мин. Из показателей липидного спектра определяли уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ). ХС ЛНП считался повышенным при уровне ≥ 3 ммоль/л; ХС ЛВП считался пониженным при

уровне ≤ 1 ммоль/л; ТГ считались повышенными при уровне $\geq 1,7$ ммоль/л. Рост и вес измеряли в легкой одежде и без обуви. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали, как отношение веса в кг к квадрату роста в метрах. За ожирение принимали значения ИМТ $\geq 30,0$ кг/м².

Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали в положении лежа со скоростью протяжки ленты 25 мм/сек, кодирование осуществлялось с помощью Миннесотского кода (МК) двумя независимыми специалистами с привлечением третьего в случае разногласий. Большие зубцы QQS определяли как категории МК: 111–127; депрессия STT кодировалась как МК: 41,0–42,0 и/или 51,0–52,0, без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) МК: 31, 33; серьезные нарушения ритма и проводимости (НРП) — 61,0–62,0 и/или 71 и/или 83; ГЛЖ — 31, 33.

Инфаркт миокарда в анамнезе (ИМАН) определяли по модифицированному вопроснику Роуза для выявления ишемической болезни сердца (ИБС).

В зависимости от ответов на вопросник Роуза по ПХ, все участники по тяжести БС были разделены на 4 группы: группа (БС0) с отсутствием боли в ногах; смешанная группа (БС1), в которую вошли все, кто имел любые боли в ногах, в т.ч. не связанные с усилием; группа (БС2) с атипичной болью, которая захватывает икры, но продолжается >10 мин после остановки; группа (БС3) с типичной классической ПХ.

Наблюдение за показателями смертности осуществлялось один раз в 2 года. Кодирование причин смерти осуществляли по Международной классификации болезней (МКБ-VIII). Последний контакт по выявлению жизненного статуса и причин смерти был в 2017 г. Медиана периода наблюдения составила 21,9 лет. Всего умерло 7893 чел., в т.ч. от ССЗ — 4220 чел. За все время наблюдения за смертностью было потеряно 4,8% исходной выборки.

Статистический анализ данных. При обработке результатов использовали пакет статистических программ SPSS v. 20, и среду статистического анализа R 3.6.1 с открытым исходным кодом [12]. Для непрерывных показателей проверка гипотезы о нормальном распределении признаков проводилась с использованием коэффициента непараметрической асимметрии Пирсона. Он вычисляется как разность между выборочным средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение [13]. Если значение коэффициента непараметрической асимметрии для унимодалного непрерывного параметра было <0,2, то распределение считалось незначительно отклоняющимся от нормального и параметр описывался средним и стандартным отклонением. Если эти условия нарушались, то распределение параметра считалось отклоняющимся от нормального и для параметра приводились медиана и интерквартильный размах. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах с соответствующими доверительными интервалами.

Для исследования гипотезы о динамике параметра от группы БС0 к группе БС3 использовались тесты Джонкхира [14] и Кохрана-Армитажа [15]. Для проведения множественных сравнений параметров в 4-х группах, разделенных по БС, использовались: критерий Шеффе в случае непрерывного признака с распределением, близким к нормальному; критерий Дана с поправкой Холма в случае непрерывного признака, распределение которого отклонялось от нормального; точный тест Фишера с поправкой Холма в случае бинарного параметра.

Таблица 1

Распределение мужчин с различной степенью БС нижних конечностей
у мужчин в зависимости от возраста

	35-44 лет	45-54 года	55-70 лет	35-70 лет
БС0, n (%)	2480 (79,5%)	3804 (69,2%)	1430 (61,3%)	7714 (70,4%)
БС1, n (%)	578 (18,5%)	1514 (27,5%)	772 (33,1%)	2864 (26,1%)
БС2, n (%)	49 (1,6%)	136 (2,5%)	79 (3,4%)	264 (2,4%)
БС3 (ПХ), n (%)	11 (0,4%)	47 (0,9%)	53 (2,3%)	111 (1,0%)

Таблица 2

Исходная характеристика выборки в зависимости от статуса БС нижних конечностей

Параметр*	Статус болевого синдрома (БС)				p-значение теста на тренд
	БС0 n=7714	БС1 n=2864	БС2 n=264	БС3 (ПХ) n=111	
Возраст, лет	48 [43; 53]	50 [46; 55]	51 [46; 55]	54 [49; 57]	0,000 [†]
Образование, n (%)					
— ниже среднего	2529 (32,8)	1333 (46,5)	119 (45,1)	51 (45,9)	0,000 [§]
— среднее	1982 (25,7)	739 (25,8)	62 (23,5)	28 (25,2)	0,000 [§]
— выше среднего	3203 (41,5)	792 (27,7)	83 (31,4)	32 (28,8)	0,000 [§]
Семейное положение, n (%)					
— не был женат	268 (3,5)	72 (2,5)	10 (3,8)	5 (4,5)	0,017 [§]
— женат	6780 (87,9)	2521 (88,0)	233 (88,3)	98 (88,3)	0,789 [§]
— разведён	582 (7,5)	224 (7,8)	16 (6,1)	6 (5,4)	0,635 [§]
— вдовец	84 (1,1)	47 (1,6)	5 (1,9)	2 (1,8)	0,199 [§]
САД, мм рт.ст.	135,98±22,18	138,1±23	141,49±23,51	146,9±26,92	0,000 [†]
ДАД, мм рт.ст.	89,23±12,5	89,66±12,4	89,87±13,52	89,71±13,1	0,084 [†]
Высокое АД, n (%)	3756 (48,7)	1478 (51,7)	146 (55,3)	70 (63,1)	0,000 [§]
ЧСС, уд./мин	71,93±10,4	71,71±10,73	73,18±11,05	75,57±11,48	0,722 [†]
ХС ЛНП, ммоль/л	3,76±1,00	3,7±0,98	3,83±1,12	3,88±1,23	0,020 [†]
ХСЛВП, ммоль/л	1,37±0,42	1,37±0,44	1,4±0,51	1,28±0,47	0,083 [†]
ТГ, ммоль/л	1,12 [0,81; 1,58]	1,13 [0,84; 1,63]	1,14 [0,87; 1,71]	1,32 [1; 2,04]	0,001 [†]
ИМТ, кг/м ²	25,83±3,49	26,21±3,82	26,1±3,88	26,1±3,95	0,000 [†]
Курение, n (%)					
— не курил	1869 (25,5)	544 (20,0)	29 (12,0)	7 (6,7)	0,000 [§]
— бросил	1748 (23,8)	652 (23,9)	64 (26,4)	32 (30,5)	0,217 [§]
— курит	3718 (50,7)	1528 (56,1)	149 (61,6)	66 (62,9)	0,000 [§]
Алкоголь, n (%)					
<168 г/нед.	6802 (88,2)	2515 (87,8)	234 (88,6)	103 (92,8)	0,653 [§]
≥168 г/нед.	912 (11,8)	349 (12,2)	30 (11,4)	8 (7,2)	0,653 [§]
Признаки ССЗ, n (%)					
Большие зубы QQS	132 (1,7)	49 (1,7)	9 (3,4)	8 (7,3)	0,003 [§]
Депрессия STT	190 (2,5)	59 (2,1)	9 (3,4)	11 (10,1)	0,044 [§]
НРП	43 (0,6)	19 (0,7)	0 (0,0)	2 (1,8)	0,474 [§]
ГЛЖ	517 (6,7)	197 (6,9)	15 (5,7)	7 (6,4)	0,918 [§]
ИМАН	342 (4,4)	156 (5,4)	26 (9,8)	25 (22,5)	0,000 [§]

Примечание: * — непрерывные параметры представлены средним и стандартным отклонением или медианой и интерквартильным размахом (med [Q25; Q75]). Представлены p-значения для: [†] — теста Джонкхир, [§] — теста Кохрана-Армитажа.

Сравнение кривых выживаемости Каплана-Мейера для 4-х категорий по БС проведено с помощью лог-рангового теста с учетом поправок Холма на множественные сравнения. Ассоциации между параметрами и выживаемостью определялись с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса. Группы БС и возраст включены в модель Кокса как фиктивные переменные. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Распространённость БС разной степени выраженности нарастает с увеличением возраста (таблица 1). При этом частота БС3 (ПХ) увеличивается от 0,4% в возрасте 35-44 лет до 2,3% в возрасте 55-70 лет.

В таблице 2 представлены исходные характеристики изучаемой выборки согласно предложенной

Таблица 3

Множественные сравнения параметров в группах с различным статусом БС

Параметр	БС0-БС1	БС0-БС2	БС0-БС3	БС1-БС2	БС1-БС3	БС2-БС3
Возраст [†]	0,000	0,000	0,000	0,311	0,000	0,002
Образование						
— ниже среднего [§]	0,000	0,000	0,013	0,000	0,013	0,923
— среднее [§]	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
— выше среднего [§]	0,000	0,006	0,020	0,006	0,020	0,829
Семейное положение						
— не был женат [§]	0,091	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
— женат [§]	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
— разведён [§]	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
— вдовец [§]	0,203	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
САД*	0,000	0,002	0,000	0,138	0,001	0,210
ДАД*	0,474	0,881	0,983	0,996	1,000	1,000
Высокое АД [§]	0,030	0,077	0,018	0,077	0,018	0,060
ЧСС*	0,810	0,309	0,005	0,191	0,002	0,259
ХС ЛНП*	0,045	0,743	0,651	0,243	0,300	0,977
ХС ЛВП*	0,996	0,898	0,180	0,876	0,209	0,155
ТГ [†]	0,063	0,216	0,001	0,434	0,004	0,066
ИМТ*	0,000	0,690	0,899	0,974	0,991	1,000
Курение						
— не курил [§]	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
— бросил [§]	1,000	1,000	0,919	1,000	0,919	0,919
— курит [§]	0,000	0,004	0,042	0,004	0,042	0,192
Алкоголь						
<168 г/нед.	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,949
≥168 г/нед.	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,949
Признаки ССЗ						
Большие зубцы QQS [§]	1,000	0,155	0,005	0,155	0,005	0,005
Депрессия STT [§]	0,745	0,745	0,001	0,745	0,001	0,000
НРП [§]	1,000	1,000	0,917	1,000	0,917	0,917
ГЛЖ [§]	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
ИМАН [§]	0,030	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000

Примечание: представлены р-значения для: * — критерия Шеффе, [†] — критерия Данна с поправкой Холма, [§] — теста Фишера с поправкой Холма.

группировке болевого симптомокомплекса по степени тяжести, а в таблице 3 — результаты сравнения факторов в группах с различным статусом БС. Выявлен статистически значимый возрастной тренд от “безболевого” группы БС0 с медианой возраста 48 лет до группы БС3 (лица с ПХ), в которой медиана достигает значения 54 года. Найдены статистически значимые различия по возрасту между группами: БС0-БС1, БС0-БС2, БС0-БС3, БС1-БС3 и БС2-БС3. Следует отметить, что уровень образования значимо ассоциируется с наличием БС, причем у лиц с образованием ниже среднего чаще выявляются тяжелые формы БС (БС2 и БС3) по сравнению с лицами, имеющими высокий уровень образования. Весьма схожие результаты статистически значимой зависимости с категориями БС демонстрируют САД и АД, тогда как ассоциация ДАД со степенью тяжести БС не выявлена. Отмечены статистически значимые ассоциации уровня ЧСС

(уд./мин) с наличием ПХ ($75,57 \pm 11,48$) по сравнению с отсутствием боли ($71,93 \pm 10,40$); изменения ЧСС при увеличении степени тяжести БС практически отсутствовали. Схожие результаты получены при анализе ТГ, где тренд присутствовал, но уровень ТГ статистически значимо различался лишь в группах БС0 и БС3. Отметим повышение ИМТ в группе БС1 по сравнению с БС0, причём среди групп БС1, БС2 и БС3 статистически значимые различия не выявлены (таблица 3). Распространённость курения с увеличением БС нарастает, имеются значимые различия в его распространенности между всеми группами, кроме БС2 и БС3. У пациентов с ПХ (БС3) выявлены статистически значимые ишемические изменения на ЭКГ и более высокая распространенность ИМАН не только по сравнению с группами БС0 и БС1, но и с группой БС2, что подтверждает тяжесть состояния пациентов из группы БС3 при включении в исследование. При

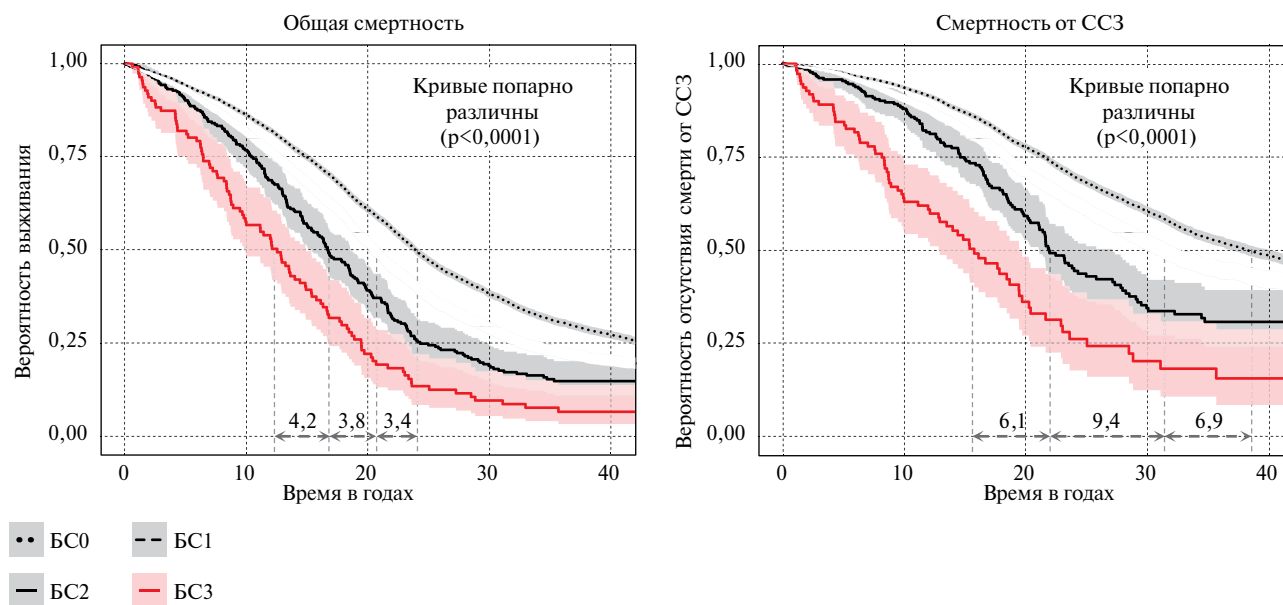


Рис. 1 Кривые выживаемости Каплана-Мейера.

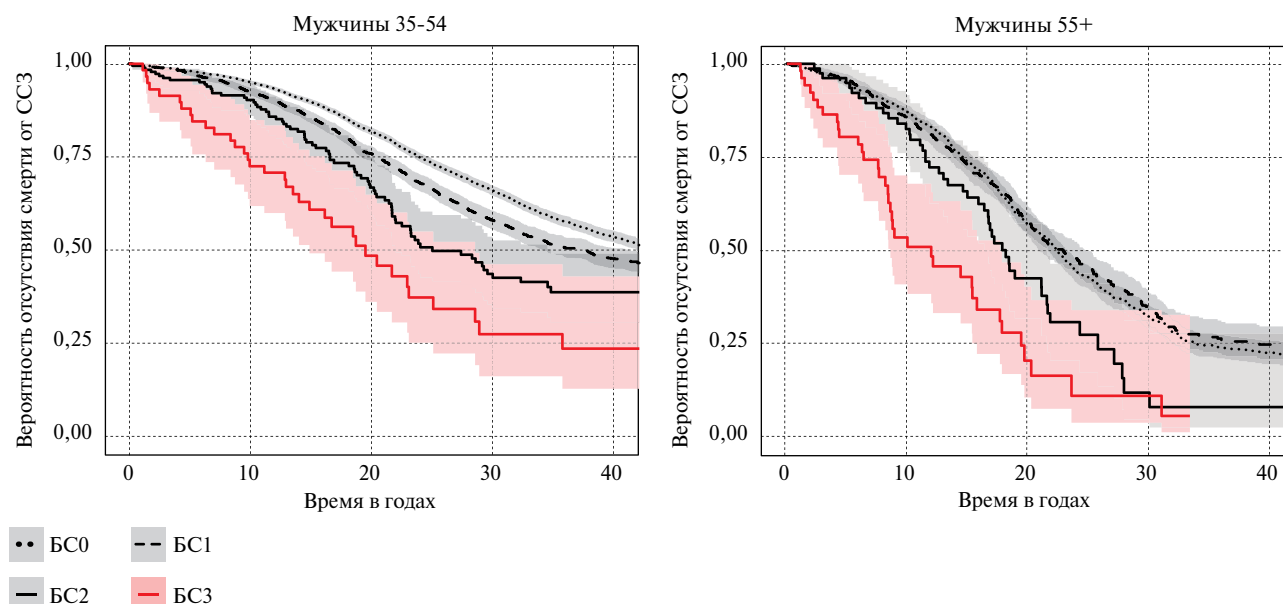


Рис. 2 Кривые смертности от ССЗ в зависимости от возраста.

этом тяжелые НРП не связаны со степенью тяжести БС, также как ряд других факторов: семейное положение, курение в прошлом, чрезмерное потребление алкоголя. Аналогично уровни ХС ЛНП, ХС ЛВП и ИМТ практически не ассоциируются с ПХ.

Таким образом, группа пациентов с ПХ (БС3) характеризуется самым тяжелым набором факторов риска и ишемических изменений на ЭКГ, особенно по сравнению с группой БС0. Факторов, по которым наблюдаются статистические различия группы БС3 по сравнению с группой БС2 (атипичная боль), значительно меньше: возраст, ишемические изменения на ЭКГ, ИМАН.

На рисунке 1 представлены кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие статистически значимые различия в продолжительности жизни мужчин с различной степенью тяжести БС. Для смертности от всех причин с учетом множественных сравнений выявлены статистически значимые различия между всеми рассматриваемыми группами БС. При этом для БС0 и БС3 (нет боли и ПХ, соответственно) разность медиан дожития составила 11,4 лет, между категорией БС0 и БС2 — 7,2 лет, между категорией БС0 и БС1 — 3,4 лет. Аналогичные кривые Каплана-Мейера представлены для смертности от ССЗ [16]. При анализе смертности от ССЗ различия

Таблица 4

Вклад изучаемых показателей в смертность от всех причин.
Однофакторная и многофакторная модель

Параметр	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОР	95% ДИ	р	ОР	95% ДИ	р
БС						
— БС0	референс	-	-	референс	-	-
— БС1	1,24	(1,18-1,30)	0,000	1,07	(1,01-1,13)	0,016
— БС2	1,58	(1,38-1,80)	0,000	1,38	(1,19-1,59)	0,000
— БС3 (ПХ)	2,52	(2,07-3,07)	0,000	1,64	(1,33-2,03)	0,000
Возраст						
35-44	референс	-	-	референс	-	-
45-54	1,15	(1,10-1,20)	0,000	1,75	(1,65-1,86)	0,000
55-64	1,95	(1,85-2,05)	0,000	2,95	(2,74-3,18)	0,000
65-70	3,71	(3,18-4,33)	0,000	5,79	(4,87-6,89)	0,000
Образование						
— среднее	референс	-	-	референс	-	-
— ниже среднего	1,66	(1,58-1,73)	0,000	1,24	(1,16-1,31)	0,000
— выше среднего	0,62	(0,59-0,65)	0,000	0,81	(0,76-0,86)	0,000
Семейное положение						
— женат	референс	-	-	референс	-	-
— не был женат	0,86	(0,76-0,99)	0,029	1,21	(1,05-1,39)	0,007
— разведён	1,29	(1,19-1,40)	0,000	1,35	(1,23-1,47)	0,000
— вдовец	1,60	(1,32-1,93)	0,000	1,18	(0,97-1,43)	0,107
АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.	1,64	(1,57-1,72)	0,000	1,40	(1,33-1,47)	0,000
ЧСС > 80 уд./мин	1,55	(1,46-1,64)	0,000	1,32	(1,24-1,41)	0,000
ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л	0,94	(0,89-1,00)	0,038	1,00	(0,94-1,05)	0,883
ХС ЛВП $\leq 1,0$ ммоль/л	1,10	(1,04-1,17)	0,001	1,09	(1,03-1,17)	0,006
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	1,14	(1,08-1,21)	0,000	1,04	(0,98-1,11)	0,150
ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²	1,23	(1,15-1,31)	0,000	1,12	(1,05-1,21)	0,001
Курение						
— не курил	референс	-	-	референс	-	-
— бросил	0,90	(0,85-0,95)	0,000	1,10	(1,02-1,18)	0,011
— курит	1,53	(1,46-1,60)	0,000	1,75	(1,65-1,87)	0,000
Алкоголь						
< 168 г/нед.	референс	-	-	референс	-	-
≥ 168 г/нед.	1,14	(1,07-1,22)	0,000	1,01	(0,94-1,08)	0,848
Признаки ССЗ						
Большие зубы QQS	2,66	(2,29-3,09)	0,000	1,56	(1,32-1,85)	0,000
Депрессия STT	2,77	(2,44-3,15)	0,000	1,86	(1,60-2,15)	0,000
НРП	3,13	(2,42-4,05)	0,000	2,33	(1,75-3,10)	0,000
ГЛЖ	1,44	(1,33-1,57)	0,000	1,37	(1,25-1,50)	0,000
ИМАН	2,01	(1,83-2,21)	0,000	1,40	(1,26-1,56)	0,000

Примечание: ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

в выживаемости выражены значительно сильнее. Мужчины с ПХ (БС) живут на 22,4 года меньше, чем те, у кого нет жалоб на боли в ногах. При наличии атипичной боли (БС2) пациент “теряет” 16,3 года жизни. Чтобы учесть вклад возраста в ассоциации БС и смертности от ССЗ, вся выборка была разделена на две группы по возрасту: 35-54 года и 55-70 лет (рисунок 2). Как и следовало ожидать, молодые мужчины живут дольше, чем мужчины старшей группы. Однако, если среди молодых остаются значимые различия в выживаемости для каждой из

групп БС по сравнению с другими, то для лиц старшего возраста выживаемость в группах БС0 и БС1 практически идентична. При этом кривые выживаемости групп БС2 и БС3 значимо отличаются от кривых БС0 и БС1. Следовательно, вклад в смертность атипичной боли в ногах и перемежающаяся хромота остается значимым независимо от возраста.

Метод Каплана-Мейера не предназначен для оценки вклада других факторов, которые могут влиять на смертность (конфаундеры). Для выявления таких факторов был проведен анализ пропорцио-

Таблица 5

Вклад изучаемых показателей в смертность от ССЗ.
Однофакторная и многофакторная модель

Параметр	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОР	95% ДИ	р	ОР	95% ДИ	р
БС						
— БС0	референс	-	-	референс	-	-
— БС1	1,21	(1,13-1,30)	0,000	1,05	(0,98-1,13)	0,184
— БС2	1,76	(1,47-2,10)	0,000	1,53	(1,27-1,86)	0,000
— БС3 (ПХ)	3,43	(2,71-4,34)	0,000	2,06	(1,59-2,67)	0,000
Возраст						
35-44	референс	-	-	референс	-	-
45-54	1,15	(1,09-1,22)	0,000	1,94	(1,78-2,12)	0,000
55-64	2,26	(2,10-2,42)	0,000	3,50	(3,16-3,87)	0,000
65-70	4,60	(3,78-5,62)	0,000	7,07	(5,65-8,85)	0,000
Образование						
— среднее	референс	-	-	референс	-	-
— ниже среднего	1,59	(1,49-1,69)	0,000	1,23	(1,14-1,34)	0,000
— выше среднего	0,67	(0,62-0,71)	0,000	0,85	(0,78-0,92)	0,000
Семейное положение						
— женат	референс	-	-	референс	-	-
— не был женат	0,70	(0,57-0,85)	0,000	0,97	(0,78-1,20)	0,760
— разведён	1,16	(1,04-1,31)	0,010	1,29	(1,14-1,46)	0,000
— вдовец	1,70	(1,32-2,19)	0,000	1,18	(0,91-1,54)	0,208
АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.	2,04	(1,91-2,17)	0,000	1,64	(1,53-1,76)	0,000
ЧСС > 80 уд./мин	1,61	(1,49-1,75)	0,000	1,33	(1,21-1,45)	0,000
ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л	1,09	(1,01-1,18)	0,025	1,11	(1,02-1,20)	0,015
ХС ЛВП $\leq 1,0$ ммоль/л	1,27	(1,17-1,37)	0,000	1,16	(1,07-1,27)	0,000
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	1,35	(1,26-1,45)	0,000	1,14	(1,05-1,23)	0,001
ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²	1,49	(1,37-1,62)	0,000	1,25	(1,14-1,37)	0,000
Курение						
— не курил	референс	-	-	референс	-	-
— бросил	1,01	(0,94-1,08)	0,849	1,09	(0,99-1,19)	0,086
— курит	1,37	(1,28-1,45)	0,000	1,68	(1,54-1,82)	0,000
Алкоголь						
< 168 г/нед.	референс	-	-	референс	-	-
≥ 168 г/нед.	0,98	(0,88-1,08)	0,628	0,88	(0,80-0,98)	0,021
Признаки ССЗ						
Большие зубы QQS	3,93	(3,30-4,67)	0,000	1,84	(1,51-2,24)	0,000
Депрессия STT	4,16	(3,59-4,83)	0,000	2,25	(1,89-2,67)	0,000
НРП	5,06	(3,81-6,73)	0,000	3,50	(2,54-4,80)	0,000
ГЛЖ	1,73	(1,55-1,92)	0,000	1,61	(1,43-1,80)	0,000
ИМАН	2,77	(2,48-3,10)	0,000	1,68	(1,48-1,91)	0,000

Примечание: ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

нальных рисков Кокса, результаты которого представлены в таблицах 4 и 5. Обращает на себя внимание факт, что смертность от всех причин увеличивается уже среди лиц из группы БС1, т.е. тех, кто имеет БС; более того, при многофакторном анализе вклад в смертность снижается, но значимость остается (таблица 4). С появлением атипичной боли риск умереть статистически увеличивается и, наконец, при наличии типичной ПХ риск наибольший. Больные с типичной ПХ умирают в 1,6 (1,33-2,03) раза чаще, чем их сверстники, не имеющие таких болей.

Как и следовало ожидать, с возрастом риск увеличивается, причем, при многофакторном анализе вклад возраста существенно возрастает, и отношение рисков в старшей возрастной группе возрастает с 3,7 (3,18-4,33) до 5,8 (4,87-6,89). Низкий образовательный уровень увеличивает, а высокий — уменьшает риск, эти ассоциации статистически значимы и остаются таковыми в многофакторном анализе. Среди ФР большинство сохраняет значимость и при применении многофакторного анализа. Исключения: повышенный уровень ХС ЛНП, повышенный

уровень ТГ и состояние “вдовец” из семейного статуса. Влияния чрезмерного употребления алкоголя также не отмечено. Самый высокий риск смерти имеют пациенты >55 лет с серьезными нарушениями ритма и проводимости, с признаками крупноочагового инфаркта миокарда (ИМ) (большие зубцы QQS) и с ишемическими признаками на ЭКГ, типа выраженной депрессии сегмента STT.

Анализ смертности от ССЗ показал схожие результаты (таблица 5). В отличие от данных по общей смертности, вклад БС1 при многофакторном анализе снижается до незначимого. Вклад БС3 в смертность от ССЗ превосходит таковой в смертность от всех причин: 3,43 (2,71-4,34) в однофакторном анализе и 2,06 (1,59-2,67) в многофакторном. Практически все показатели, включенные в анализ, статистически значимо ассоциируются со смертностью от ССЗ, даже после коррекции на все факторы. Таким образом, результаты исследования подтверждают тесную зависимость между увеличением частоты БС и возрастом. Но даже после коррекции на возраст и другие важнейшие предикторы смерти от ССЗ и всех причин БС у лиц с “симптомной ишемией нижних конечностей”, включая атипичную форму (группы БС-2 и БС-3), является независимым ФР, предиктивная значимость которого существенна в любом возрасте.

Обсуждение

Распространенность ПХ при обследовании выборки из московско-ленинградской популяции мужчин 35-70 лет составила 1,01%, атипичный БС был выявлен у 2,41% мужчин. Эти данные близки к результатам норвежского исследования HUNT (Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag), проведенного Jensen SA, et al. (2003), которые сообщили об 1,1% распространенности ПХ у мужчин 40-69 лет [17]. Практически все исследователи отмечают увеличение ПХ с возрастом [2]. В настоящем исследовании медиана возраста в каждой категории ПХ демонстрирует статистически значимое увеличение от 48 [43; 53] до 54 [49; 57] лет. Важно отметить, что доля лиц >54 лет, имеющих БС любого происхождения, составляет 38,8%, частота лиц с атипичной болью в ногах равна 3,4%, и с ПХ — 2,3%, что увеличивает вероятность наличия БПА, приводящей к инвалидности и смерти. Образование в России играет важную роль, риск умереть от ССЗ и других хронических болезней у лиц с низким образовательным уровнем выше [18]. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследований [19]. Семейное положение является важным социальным фактором, связанным с высокой смертностью. Большинство исследователей отмечают благотворное влияние брака на здоровье [20, 21]. Результаты также демонстрируют, что женатые муж-

чины имеют наименьший риск смерти от всех причин, в т.ч. от ССЗ среди женатых мужчин.

Неудивительно, что большинство ФР ССЗ значимо ассоциируются с ПХ, ведь в основе ее также лежит атеросклероз. Следует отметить, что у лиц с ПХ значимо чаще регистрируются ИМАН, ишемические изменения, зубцы QQS и нарушения ритма и проводимости на ЭКГ по сравнению с категорией лиц, не имеющих боли в ногах. Появление изменений ишемического характера позволяет предполагать возможное наличие признаков атеросклероза и в бассейне коронарных артерий.

Полученные кривые выживаемости показали выраженное, статистически значимое расслоение обследуемых по категориям БС. Пациенты, страдающие от боли в ногах, не связанной с усилием (БС1), живут приблизительно на 3-4 года меньше, чем их сверстники, не имевшие БС. С увеличением тяжести БС выживаемость снижается. Лица, у которых выявлена типичная ПХ, живут, в среднем, на 11,4 лет меньше тех, у кого нет этого синдрома. Сердечно-сосудистая выживаемость у лиц с ПХ, в среднем, на 22 года меньше, чем у тех, кто не имеет БС.

Существуют различия в выживаемости до и после 55 лет. В более молодом возрасте каждая категория БС имеет свой значимый вклад в смертность, тогда как после 55 лет ожидаемая продолжительность жизни среди лиц с БС0 и БС1 практически одинакова, а пациенты с более тяжелыми категориями БС (БС2 и БС3) живут существенно меньше. ПХ — это не просто БПА, которая может протекать бессимптомно. Больные страдают от боли в ногах, имеют вследствие этого сниженное качество жизни, и требуют особого внимания как в плане лечения, так и в плане коррекции ФР [17]. В представленном исследовании наиболее сильными оказались ассоциации с возрастом, а также с САД; курение больше связано с группой смешанного БС; ассоциаций ПХ с ожирением не обнаружено. Наличие ИМ в анамнезе также статистически значимо ассоциировано с ПХ, что подтверждает единую природу этих заболеваний. Многие исследователи считают, что ПХ увеличивает риск смерти от ССЗ [23]. В настоящей работе это мнение подтверждается, в т.ч. при многофакторной коррекции на ФР. Следует отметить, что значимость вклада категорий БС в смертность растет с увеличением степени тяжести по сравнению с пациентами без боли. Риск умереть при ПХ достигает 1,64 (1,33-2,03) и умереть от ССЗ — 2,06 (1,59-2,67). Хотелось бы также подчеркнуть, что атипичная боль ближе по вкладу в смертность к ПХ, хотя статистически значимое различие между ними сохраняется.

Однако, несмотря на то, что БПА связана со сниженной функциональной способностью и повышенным риском ССЗ и смерти от них, а также снижением качества жизни, это заболевание остается

в целом недостаточно диагностированным и, соответственно, недостаточно леченным [24]. Criqui MH, Aboyans V в своем обзоре обсуждают вопросы диагностики БПА, подчеркивая возрастные особенности и общность ФР с коронарной и цереброваскулярной болезнью, подчеркивая особую важность для БПА, например, таких ФР как курение или СД [23]. В то же время в России имеются лишь единичные работы, посвященные проблеме распространенности ПХ, что позволило Харазову А. Ф. и др. начать свою статью словами: "...в нашей стране на сегодняшний день не было проведено ни одного (!) эпидемиологического исследования по определению распространенности ишемии конечностей среди взрослого населения". А раз нет исследований — нет данных [5]. Сами авторы попытались такое исследование провести, но признали, что попытка была не очень удачной, несмотря на это, была получена оценка распространенности ПХ от 0,5% до 1,5%. Нам представляется интересным комплексный междисциплинарный подход к проблеме эпидемиологии БПА и ПХ, в частности для будущих исследований.

Атеросклеротические нарушения, как известно, представляют собой основную причину заболеваемости и высокой смертности. Следовательно, ФР атеросклероза, включая гипертонию, дислипидемию, курение, семейный анамнез преждевременной ИБС, следует систематически оценивать, проводя профилактические осмотры [25].

В настоящем исследовании влияние категорий ПХ на смертность от всех причин и от ССЗ показано не только при коррекции на возраст, который является одним из важнейших предикторов, определяющих исходы, но сохраняется при включении в мо-

дель образования, курения, САД, ИМАН и ишемии миокарда на ЭКГ, НРП. По мнению авторов статьи, ПХ можно рассматривать в качестве независимого ФР смертности от всех причин и от ССЗ, в частности. Раннее выявление ПХ, профилактика и лечение является актуальной задачей практического здравоохранения в связи с полиморбидностью и отсутствием должного внимания к данному заболеванию. Так, будучи пациентами высокого риска, больные ПХ должны с профилактической целью получать статины. Между тем, получают статины лишь 7% мужчин и 4,8% женщин, страдающих ПХ [26].

Хотелось бы надеяться на дальнейшее развитие исследований в этой области в России, в т.ч. популяционных.

Ограничения. В выборке представлены только мужчины; использовался оригинальный вопросник Роуза, можно предполагать, что при недостаточной чувствительности вопросника были выявлены не все пациенты с ПХ.

Заключение

ПХ у российских мужчин возраста 35-70 лет является независимым предиктором высокой смертности от всех причин и от ССЗ, в частности. Поскольку БПА и ПХ, в частности, все еще уделяется недостаточно внимания, можно рекомендовать включить в программу профилактических осмотров или диспансеризации, как минимум, проведение опроса на ПХ, для чего использовать модифицированный вариант вопросника Роуза.

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

Литература/References

1. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). 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;3 (9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
2. Leicht AS, Crowther RG, Muller R, et al. The effects of including quality of life responses in models to predict walking performance of patients with intermittent claudication. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011;41:511-7. doi:10.1016/j.ejvs.2010.12.018.
3. Nehler MR, Duval S, Diao L, et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. J Vasc Surg. 2014;60(3):686-95. doi:10.1016/j.jvs.2014.03.290.
4. Fowkes FG, Rudan D, Rudan, et al. 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.
5. Kharazov AF, Kalyev AO, Isaev AA. PAD prevalence in Russian Federation. Khirurgiya. 2016;7:58-61. (In Russ.) Харазов А. Ф.,
- Каляев А. О., Исаев Ф. Ф. Распространенность симптомной ишемии нижних конечностей в Российской Федерации Хирургия. 2016;7:58-61. doi:10.17116/hirurgia2016758-61.
6. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. Bull WHO. 1962;27:645-58.
7. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, et al The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from non-invasive testing in a defined population. Circulation. 1985;71(3):516-22. doi:10.1161/01.cir.71.3.516.
8. Criqui MH. Peripheral arterial disease and subsequent cardiovascular mortality: a strong and consistent association. Circulation. 1990;82(6):2246-7. doi:10.1161/01.cir.82.6.2246.
9. Leng GC, Fowkes FGR. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose questionnaire for use in epidemiologic surveys. J Clin Epidemiol. 1992;45:1101-9. doi:10.1016/0895-4356(92)90150-L.
10. Criqui MH, Denenberg JO, Bird CE, et al. The correlation between symptoms and non-invasive test results in patients referred for peripheral arterial disease testing. Vasc Med. 1996;1:65-71. doi:10.1177/1358863X9600100112.

11. Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis*. 2018;275:379-81. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.033.
12. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2019. URL <https://www.R-project.org/>
13. Arnold BC, Groeneveld RA. Measuring skewness with respect to the mode. *Am Stat*. 1995;49(1):34-8. doi:10.1080/00031305.1995.10476109.
14. Jonckheere AR. A distribution-free k-sample test against ordered alternatives. *Biometrika*. 1954;41(1/2):133-45. doi:10.1093/biomet/41.1-2.133
15. Zar JH. Biostatistical analysis. 5th Edition. Pearson Education, India, 1999.
16. Andersen, Per Kragh, de Witte T, et al. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol*. 2012;41(3):861-70. doi:10.1093/ije/dyr213.
17. Jensen SA, Vatten LJ, Romundstad PR, Myhre HO. The prevalence of intermittent claudication. Sex-related differences have been eliminated. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25(3):209-12. doi:10.1053/ejvs.2002.1836.
18. Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD. Assessment and management of total cardiovascular disease risk in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2004;3(4):4-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004;3(4):4-9.
19. Kubota Y, Heiss G, MacLehose RF, et al. Association of Educational Attainment with Lifetime Risk of Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Intern Med*. 2017;177(8):1165-72. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1877.
20. Wang Y, Jiao Y, Nie J, et al. Sex differences in the association between marital status and the risk of cardiovascular, cancer, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 7,881,040 individuals. *Glob Health Res Policy*. 2020;5:4. doi:10.1186/s41256-020-00133-8.
21. Requena M, Reher D. Residential status and health in middle and late life: a population-based study with new data from Spain. *BMJ Open*. 2020;10(1):e033330. doi:10.1136/bmjopen-2019-033330.
22. Harwood AE, Totty JP, Broadbent E, et al. Quality of life in patients with intermittent claudication. *Gefasschirurgie*. 2017;22(3):159-64. doi:10.1007/s00772-017-0269-4.
23. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res*. 2015;116:1509-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
24. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(7):538-46. doi:10.1016/S2213-8587(18)30079-2.
25. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376:32-40. doi:10.1056/NEJMoa1611688.
26. Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: The study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):29-37. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):29-37. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.

Дистальная ренальная денервация: возможности кардиопротекции у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Личикаки В. А., Зюбанова И. В., Баев А. Е., Рябова Т. Р., Мочула О. В., Усов В. Ю.

Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. Изучить эффективность применения анатомически оптимизированного метода дистальной ренальной денервации (РДН) в сравнении со стандартным методом данного вмешательства для коррекции миокардиального повреждения и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В рамках рандомизированного двойного слепого исследования эффективности и безопасности дистальной РДН для лечения резистентной АГ в сравнении с традиционным способом этого вмешательства в общем стволе почечной артерии (ClinicalTrials.gov NCT02667912) у части пациентов: 16 — из группы дистальной и 10 — из группы стандартной РДН, в дополнение к основному протоколу обследования, включавшему в т.ч. суточное мониторирование артериального давления (АД) исходно и через 12 мес. после вмешательства, была выполнена магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием для определения массы миокарда ЛЖ и объема повреждения миокарда (суммарный объем включения контраста на отсроченных изображениях), не связанного с коронарным атеросклерозом. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Закончили настоящее исследование 24 пациента.

Результаты. Через 12 мес. среднесуточное АД статистически значимо снизилось как после дистальной РДН — со $167,2 \pm 28,5/93,2 \pm 19,3$ до $147,0 \pm 13,7/81,5 \pm 9,3$ мм рт.ст., систолическое/диастолическое АД, соответственно ($p < 0,05$); так и после стандартного способа вмешательства — со $157,5 \pm 22,5/90,6 \pm 23,9$ до $139,9 \pm 17,7/80,0 \pm 16,7$ ($p < 0,05$). Также в обоих случаях выявлена тенденция к снижению массы мио-

карда ЛЖ: с $252,6 \pm 85,2$ до $221,0 \pm 60,3$ г ($p = 0,096$) после дистальной РДН; и с $214,3 \pm 54,1$ до $186,4 \pm 48,1$ г ($p = 0,071$) после стандартного способа вмешательства. В противоположность этому объем повреждения миокарда снизился только после дистальной РДН: с $2,33 \pm 1,33$ до $1,35 \pm 0,67$ см³ ($p = 0,02$), и не изменился после стандартной РДН.

Заключение. В сравнении со стандартным способом вмешательства дистальная РДН у пациентов с резистентной АГ оказывает дополнительный кардиопротективный эффект — уменьшение объема повреждения миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, повреждение миокарда, гипертрофия левого желудочка, дистальная ренальная денервация, регресс.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/02-2019

Рецензия получена 04/04-2019

Принята к публикации 18/04-2019



Для цитирования: Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Личикаки В. А., Зюбанова И. В., Баев А. Е., Рябова Т. Р., Мочула О. В., Усов В. Ю. Дистальная ренальная денервация: возможности кардиопротекции у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2225. doi:10.15829/1728-8800-2019-2225.

Distal renal denervation: cardioprotection in patients with resistant hypertension

Sitkova E. S., Mordovin V. F., Pekarsky S. E., Ripp T. M., Falkovskaya A. Yu., Lichikaki V. A., Zyubanova I. V., Baev A. E., Ryabova T. R., Mochula O. V., Usov V. Yu.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To study the effectiveness of using the anatomically optimized distal renal denervation (RDN) in comparison with the standard approach for reducing myocardial damage and left ventricular (LV) hypertrophy in patients with resistant hypertension (HTN).

Material and methods. The randomized double-blind study of the efficacy and safety of distal RDN compared to conventional main

renal artery intervention (ClinicalTrials.gov NCT02667912) for the treatment of resistant HTN included 26 patients. All patients were divided into two groups: group 1 ($n=16$) — distal RDN, group 2 ($n=10$) — conventional RDN. In addition to 24-hour blood pressure (BP) monitoring, initially and 12 months after the intervention, contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging was performed

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: chekruzkhova@mail.ru

Тел.: +7 (3822) 55-81-22

[Ситкова Е. С. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-0988-3642, Мордовин В. Ф. — д.м.н., профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Пекарский С. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-4008-4021, Рипп Т. М. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-5898-0361, Фальковская А. Ю. — к.м.н., с.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5638-3034, Личикаки В. А. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Зюбанова И. В. — к.м.н., м.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Баев А. Е. — к.м.н., зав. отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-8163-1618, Рябова Т. Р. — к.м.н., н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-8573-5695, Мочула О. В. — к.м.н., м.н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7502-7502, Усов В. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0001-7978-5514].

to determine the left ventricular mass and non-coronary myocardial damage area. All patients signed informed consent. Twenty-four patients completed the present study.

Results. After 12 months, the mean 24-hour BP significantly decreased after both distal RDN (from 167,2±28,5/93,2±19,3 to 147,0±13,7/81,5±9,3 mm Hg ($p<0,05$)) and conventional RDN (from 157,5±22,5/90,6±23,9 to 139,9±17,7/80,0±16,7 ($p<0,05$)). Also in both cases, a trend to LV mass decrease was revealed: from 252,6±85,2 to 221,0±60,3 gm ($p=0,096$) after the distal RDN; from 214,3±54,1 to 186,4±48,1 gm ($p=0,071$) after the conventional RDN. In contrast, the myocardial damage area decreased only after distal RDN (from 2,33±1,33 to 1,35±0,67 cm² ($p=0,02$)) and did not change after conventional RDN.

Conclusion. In comparison with the conventional main renal artery intervention, distal RDN in patients with resistant HTN has an additional cardioprotective effect — a decrease in LV myocardial damage area.

Key words: resistant hypertension, myocardial damage, left ventricular hypertrophy, distal renal denervation, regression.

Relationships and Activities: not.

Sitkova E.S.* ORCID: 0000-0002-0988-3642, Mordovin V.F. ORCID: 0000-0002-2238-4573, Pekarsky S.E. ORCID: 0000-0002-4008-4021, Ripp T.M. ORCID: 0000-0001-5898-0361, Falkovskaya A.Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034, Lichikaki V.A. ORCID: 0000-0003-4066-869X, Zyubanova I.V. ORCID: 0000-0001-6995-9875, Baev A.E. ORCID: 0000-0002-8163-1618, Ryabova T.R. ORCID: 0000-0001-8573-5695, Mochula O.V. ORCID: 0000-0002-7502-7502, Usov V.Yu. ORCID: 0000-0001-7978-5514.

*Corresponding author: chekruzova@mail.ru

Received: 05/02-2019

Revision Received: 04/04-2019

Accepted: 18/04-2019

For citation: Sitkova E.S., Mordovin V.F., Pekarsky S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A., Zyubanova I.V., Baev A.E., Ryabova T.R., Mochula O.V., Usov V.Yu. Distal renal denervation: cardioprotection in patients with resistant hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2225. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2225.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое АД, ЛЖ — левый желудочек, ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РДН — ренальная денервация, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование АД.

Введение

В настоящее время, несмотря на широкий спектр антигипертензивных препаратов, представленных на фармакологическом рынке, распространенность артериальной гипертензии (АГ) остается стабильно высокой, а эффективность достижения целевого уровня артериального давления (АД) — неудовлетворительно низкой на территории России. Потенциал дальнейшего развития фармакотерапии АГ сегодня фактически исчерпан, требуется поиск новых немедикаментозных подходов к терапии этого заболевания. В последние десятилетия в кардиологии, и не только, активно развиваются технологии эндоваскулярного лечения — новое направление немедикаментозной терапии, использующее самые последние достижения научно-технического прогресса. Приложением такого подхода для АГ стала ренальная денервация (РДН) — мини-инвазивное рентгенохирургическое вмешательство на симпатической системе почек, нейтрализующее симпатические механизмы повышения АД.

Первые испытания метода продемонстрировали значительный антигипертензивный, кардиопротективный и плейотропные эффекты лечения [1, 2], дальнейшие исследования показали значительную вариабельность и плохую предсказуемость этих эффектов [3, 4]. Резюмирующий консенсус по результатам клинических исследований был представлен на Европейском конгрессе по АГ в Барселоне в 2018г и опубликован в обновленных Европейских рекомендациях [5], где рутинное использование метода РДН для лечения резистентной АГ

получило IIIb класс рекомендаций к использованию в клинической практике.

Неоднозначные результаты испытаний РДН стимулировали поиск различных способов повышения эффективности этого вмешательства, из которых свою эффективность в настоящее время доказали только два — совершенствование дизайна устройств с целью обеспечения гарантированного прижатия электродов по всей окружности артерии и анатомическая оптимизация вмешательства с перераспределением воздействия в сегментарные ветви почечной артерии, где почечные нервы максимально концентрируются вокруг почечных сосудов и наиболее доступны для воздействия. Успешную реализацию первого подхода представляет собой устройство Symplicity Spyral, обеспечивающее равномерное прижатие 4-х электродов по спирали к стенке артерии. Второй подход был предложен в НИИ кардиологии г. Томска, где был разработан оригинальный метод дистальной РДН, включающий глубокую интубацию почечной артерии проводниковым катетером, обеспечивающую стабилизацию активной части в просвете артерии, алгоритм пространственного расположения воздействий в зависимости от дистальной анатомии почечной артерии и рациональную программу анестезии. По результатам рандомизированного двойного слепого исследования с параллельными группами была продемонстрирована значительно более высокая эффективность и сравнимая безопасность анатомически оптимизированного метода дистальной РДН в сравнении с традиционной методикой аблации

в стволе почечной артерии [6]. Использование обоих подходов в исследовании Spyrat HTN OFF-Med (Global Clinical Study of Renal Denervation With the Symplicity Spyrat™ Multi-electrode Renal Denervation System in Patients With Uncontrolled Hypertension in the Absence of Antihypertensive Medications) позволило убедительно продемонстрировать более высокую эффективность РДН в сравнении с sham-контролем у пациентов без медикаментозной терапии [7].

Одним из направлений, вызывающих не меньший интерес, чем основной антигипертензивный эффект вмешательства, является возможность коррекции кардиальных изменений у пациентов с резистентной АГ ввиду крайне высокой их распространенности и связанных с ними тяжелыми, в т.ч. фатальными осложнениями. Влияние традиционной методики аблации на степень выраженности изменений миокарда изучалась в ряде исследований, в то время как о возможности их коррекции с использованием анатомически оптимизированной методики РДН пока не было известно.

Целью представленного исследования стало изучение эффективности анатомически оптимизированного метода дистальной РДН в сегментарных ветвях почечной артерии для коррекции миокардиального повреждения и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с резистентной АГ в сравнении со стандартным способом вмешательства в общем стволе.

Материал и методы

Исследование было выполнено как часть более крупного исследовательского проекта — рандомизированного, двойного слепого исследования эффективности дистальной РДН для лечения резистентной АГ в сравнении с традиционным вмешательством в общем стволе почечной артерии (ClinicalTrials.gov NCT02667912) в полном соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, соответствующими международными и национальными стандартами проведения клинических исследований. Проведение исследования было одобрено Комитетом по Биомедицинской этике НИИ кардиологии г. Томска. Протокол исследования был опубликован ранее. Исходную популяцию составили пациенты, направляемые в НИИ кардиологии г. Томска в связи с неэффективностью амбулаторного лечения. После расширенного клинико-инструментального обследования пациенты, соответствующие критериям истинно-резистентной АГ и давшие письменное информированное согласие, включались в исследование.

Критерии включения:

- мужчины и женщины 18-80 лет;
- АД $\geq 160/100$ мм рт.ст. при терапии в течение не менее 3 мес. ≥ 3 антигипертензивными препаратами с включением диуретика;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- симптоматическая АГ;
- суточное систолическое АД < 135 мм рт.ст.;
- патология почечных артерий, технически несовместимая с выполнением РДН;
- тяжелая сопутствующая патология, сопряженная с высоким риском осложнений вмешательства;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (MDRD) < 30 мл/мин/м².

После ангиографической оценки анатомических критериев исключения (отсутствие патологии почечных артерий) пациентов непосредственно в рентгеноперационной рандомизировали в соотношении 1:1 на 2 группы: I группа традиционной РДН в стволе почечных артерий; II — дистальной РДН в сегментарных ветвях почечных артерий в соответствии с простой нестратифицированной, рандомизационной последовательностью, полученной с помощью компьютерной генерации случайных чисел. Всего были включены 55 чел. Протокол исследования и клиническая характеристика групп пациентов представлены в ранее опубликованной работе [6].

Двадцати шести пациентам — 10-ти из группы традиционной и 16-ти из группы дистальной РДН, в дополнение к основному протоколу исследования, включавшему, помимо прочего, суточное мониторирование АД (СМАД), была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием исходно и через 12 мес. после РДН. Сравнительная клиническая характеристика групп больных приведена в таблице 1.

24 человека завершили исследование в соответствии с протоколом, 2 пациента умерли в течение периода наблюдения: 1 — от причин, не связанных с основным заболеванием, 1 — от острого геморрагического инсульта.

Среднее количество антигипертензивных препаратов, принимаемых при включении в исследование, в сравниваемых группах было сопоставимо — $3,9 \pm 0,7$ и $3,7 \pm 1,0$ ($p=0,61$), диуретики применялись в 100% случаев. К концу периода наблюдения количество принимаемых препаратов в группах не изменилось — $3,9 \pm 0,9$ ($p=0,97$) для традиционной РДН и $3,67 \pm 0,78$ ($p=0,34$) для дистальной РДН. Состав используемых препаратов изменился незначительно в группе дистальной РДН, за исключением альфа-адреноблокаторов (таблица 2), без изменений структуры терапии в группе сравнения.

Исключение коронарного атеросклероза выполнено с использованием инвазивной коронароангиографии по стандартной методике на установке Axiom Artis Interventional Lab фирмы Siemens (отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения) или неинвазивной мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий с использованием гибридного однофотонного эмиссионного и рентгеновского компьютерного томографа Discovery NM/CT570C (GE Healthcare, США).

РДН выполняли в условиях рентгеноперационной феморальным доступом с предварительной ангиографией почечных артерий для исключения анатомических особенностей и патологии, служащих критериями исключения из исследования. Использовались катетеры Symplicity Flex с диаметром концевой электрода 4F, продолжительность воздействия была 2 мин, мощность — 8 Вт в автоматическом режиме контроля температуры концевой элект-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Проксимальная РДН, n (%), M±SD	Дистальная РДН, n (%), M±SD
Всего больных, n	10	16
Мужчины/женщины, n (%)	4/6 (40/60)	8/8 (50/50)
Возраст, годы	59,5±5,7	55,1±7,8
24-ч САД/ДАД, мм рт.ст.	157,5±22,5/90,6±23,9	167,1±29,5/93,1±19,9
СД 2 типа, n (%)	4 (40)	6 (37,5)
Дислипидемия, n (%)	10 (100)	15 (93,8)
Курение, n (%)	3 (30)	6 (37,5)
Стаж АГ, годы	22,7±9,3	21,9±11,9
ИМТ, кг/м ²	34,0±6,1	34,5±5,4
Количество РЧ-аппликаций	12,7±1,7	14,0±1,8
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	70,02±15,6	82,6±15,9*
Количество принимаемых препаратов	3,9±0,7	3,7±1,0
• Бета-блокаторы, %	90	53,3
• Диуретики, %	100	100
• ИАПФ, %	50	73,3
• АК, %	90	86,7
• АРА, %	40	26,7
• Альфа-адреноблокаторы, %	20	26,7
• Центрального действия, %	30	6,7
• Антагонисты альдостерона, %	20	26,7
ММ ЛЖ, г	218,6±49,5	262,3±78,9
Объем включения контраста в миокард, см ³	2,25±1,66	2,47±1,31

Примечание: * — $p < 0,05$. СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АК — антагонисты кальция, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Таблица 2

Структура антигипертензивной терапии
в динамике наблюдения пациентов группы проксимальной и дистальной РДН

Показатель	Проксимальная РДН		Дистальная РДН	
	До РДН, %	12 мес., %	До РДН, %	12 мес., %
Бета-блокаторы	90	80	53,3	40
Диуретики	100	100	100	100
ИАПФ	50	60	73,3	69,2
АК	90	90	86,7	76,9
АРА	40	40	26,7	30,7
Альфа-адреноблокаторы	20	10	26,7	0*
Центрального действия	30	10	6,7	0
Антагонисты альдостерона	20	30	26,7	30,7

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением в данной группе. ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АК — антагонисты кальция, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II.

трода (целевая температура 70° C). За период наблюдения осложнений, связанных с процедурой РДН зарегистрировано не было.

СМАД выполнено при помощи системы АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Для анализа отбирались записи, в которых успешными были не менее 80% измерений. Анализировались значения суточного систолического и диастолического АД (САД и ДАД).

МРТ сердца с отсроченным контрастированием выполнена с использованием высокопольного томографа Toshiba Vantage Titan 1,5T MRI System (Япония). В качестве контраста применен гадолиний-содержащий препарат — Гадовист в дозировке 0,1 мл/кг массы тела. Выполнялось исследование в T1-, T2-взвешенных режимах, ки-

но-МРТ, а также контрастированная МРТ в режиме “Инверсия с восстановлением” с синхронизацией по дыханию и ЭКГ на конец диастолы по длинной и короткой осям ЛЖ до и через 8-15 мин после болюсного внутривенного введения контрастного препарата. Объем повреждения оценивали как суммарное включение контраста в стенку миокарда ЛЖ на отсроченных изображениях. Также определяли массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA ver. 10.0 for Windows. Для сравнительного анализа непрерывных переменных использовали Т-критерий Стьюдента. При анализе переменных, принимающих дискретные значения, использовали критерий χ^2 .

Таблица 3

Показатели кровотока в почечных артериях
по данным доплер-флоуметрии в группе дистальной РДН

Показатель	До РДН, М±SD	Через 12 мес., М±SD	p
Ствол правой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	93,6±20,3	92,2±23,3	0,82
-V _{min} , см/сек	26,3±7,9	27,6±6,2	0,49
Сегментарные ветви правой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	45,2±9,3	48,5±13,8	0,13
-V _{min} , см/сек	14,9±3,3	17,4±5,5	0,13
Ствол левой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	88,5±22,0	86,4±15,3	0,74
-V _{min} , см/сек	24,7±5,7	26,1±5,0	0,49
Сегментарные ветви левой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	43,9±9,7	46,3±11,8	0,52
-V _{min} , см/сек	15,5±3,7	16,4±4,4	0,36

Примечание: V_{max} — максимальная скорость кровотока, V_{min} — минимальная скорость кровотока.

Таблица 4

Показатели кровотока в почечных артериях
по данным доплер-флоуметрии в группе традиционной РДН

Показатель	До РДН, М±SD	Через 12 мес., М±SD	p
Ствол правой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	81,1±30,5	87,7±28,8	0,25
-V _{min} , см/сек	26,2±5,3	27,8±9,4	0,55
Сегментарные ветви правой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	44,6±11,9	48,1±7,6	0,46
-V _{min} , см/сек	16,3±3,6	18,3±5,0	0,36
Ствол левой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	77,0±25,0	88,7±27,3	0,14
-V _{min} , см/сек	24,5±7,1	29,0±10,3	0,18
Сегментарные ветви левой почечной артерии:			
-V _{max} , см/сек	42,3±10,4	47,0±9,4	0,19
-V _{min} , см/сек	15,3±3,0	17,0±3,7	0,28

Примечание: V_{max} — максимальная скорость кровотока, V_{min} — минимальная скорость кровотока.

Различия величин оценивали как значимые при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm sd$, где М — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение. Соответствие выборочного распределения нормальному закону проверяли при помощи теста Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса.

Результаты

Сравнимые группы были сопоставимы по основным клиническим показателям, за исключением СКФ. При этом значения клиренса креатинина в обеих группах были в пределах нормы.

Антигипертензивные эффекты традиционной и дистальной РДН через 12 мес. наблюдения были статистически значимы в обеих группах и существенно не различались (рисунок 1): среднесуточное АД статистически значимо снизилось после дистальной РДН со $167,2 \pm 28,5 / 93,2 \pm 19,3$ до $147,0 \pm 13,7 / 81,5 \pm 9,3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$ для САД и ДАД), после стандартного способа вмешательства со $157,5 \pm 22,5 / 90,6 \pm 23,9$ до $139,9 \pm 17,7 / 80,0 \pm 16,7$ мм рт.ст. ($p < 0,05$ для САД и ДАД).

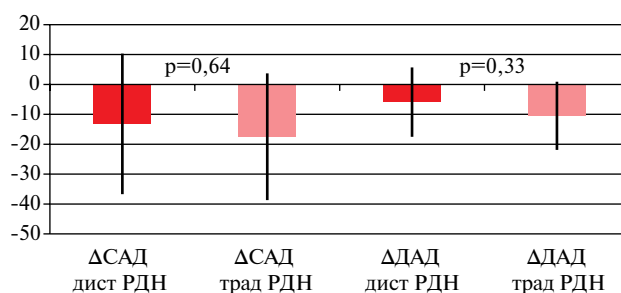


Рис. 1 Динамика среднесуточного АД при использовании дистальной и традиционной РДН через 12 мес.

В обеих группах наблюдалась выраженная тенденция к регрессу ГЛЖ по данным МРТ: после дистальной РДН ММ ЛЖ снизилась с $252,6 \pm 85,2$ до $221,0 \pm 60,3$ г ($p = 0,096$), положительная динамика ММ ЛЖ ($\Delta > 0$) через 12 мес. выявлена у 64,2% больных; после традиционной РДН — с $214,3 \pm 54,1$ до $186,4 \pm 48,1$ г ($p = 0,071$), положительная динамика документирована у 60%.

По результатам МРТ сердца с отсроченным контрастированием миокардиальное повреждение, не связанное с коронарным атеросклерозом, выявлено у 100% больных обеих групп, однако в отличие от АД и ММ ЛЖ статистически значимо снижалось через 12 мес. только после дистальной РДН с $2,33 \pm 1,33$ до $1,35 \pm 0,67$ см³ ($p=0,02$), в то время как в группе стандартного вмешательства в общем стволе почечной артерии статистически значимых различий между исходными значениями до вмешательства и значениями через 12 мес. наблюдения не было выявлено — $1,76 \pm 0,98$ и $1,26 \pm 0,97$ см³, соответственно ($p=0,48$).

Значительных изменений функции почек за период наблюдения по данным расчетной СКФ (рСКФ) по формуле MDRD не отмечено ни в одной из групп: после дистальной РДН рСКФ снизилась с $82,6 \pm 15,9$ до $76,4 \pm 12,5$ мл/мин/м² ($p=0,103$); после традиционной — с $70,02 \pm 15,6$ до $69,8 \pm 17,1$ мл/мин/1,73 м² ($p=0,94$). Максимальные и минимальные скоростные показатели кровотока в стволе почечных артерий, а также сегментарных ветвях, по данным ультразвуковой Допплер-флоуметрии, остались на прежнем уровне после применения традиционной и дистальной РДН (таблица 3 и 4).

Обсуждение

При АГ включение контраста в миокард на отсроченных МР-изображениях имеет крайне высокую распространенность и при отсутствии статистически значимой зависимости от степени выраженности ГЛЖ большую частоту среди пациентов с высоким индексом ММ ЛЖ [8], а также самостоятельную прогностическую значимость в повышении риска внезапной сердечной смерти и застойной сердечной недостаточности [9]. Патологической основой этого МРТ-феномена является формирование зон повреждения и фиброза, обусловленного активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), компонентов сосудистого фиброза, относительной коронарной недостаточностью в условиях объемной перегрузки и непрерывно растущей миокардиальной массы, приводящей к формированию зон ишемии. Имеются данные о возможности медикаментозной коррекции этих изменений путем включения в терапию групп препаратов, подавляющих активность РААС. Клиническое значение выявления подобных изменений у пациентов с резистентной АГ кратно выше ввиду крайне высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Неудовлетворительные показатели контроля АД свидетельствуют о сохранении гемодинамической нагрузки на миокард и условий для развития его повреждения. Распространенность ГЛЖ среди пациентов с резистентной АГ составляет, по данным ряда авторов, от 55% до 91%, что обуславливает повы-

шение риска нежелательных исходов в 2-4 раза по сравнению с пациентами без ГЛЖ.

Метод РДН, претерпевший за последнее десятилетие применения в клинической практике “взлеты” и “падения”, продолжает активно изучаться. Перспективы его дальнейшего использования связаны с усовершенствованием самой техники вмешательства. В противоположность имевшимся ранее представлениям о большем скоплении нервных окончаний в проксимальной части артерии [10], активное изучение за последнее 10-летие анатомии почечного сплетения, в т.ч. по данным аутопсии, выявило веерообразную его форму с широким основанием у аорты и вершиной, сходящейся к воротам почки, так, что симпатические нервные волокна максимально концентрируются вокруг дистальной части почечных артерий — ее сегментарных ветвей [11, 12]. Очевидно, что воздействие в проксимальной и средней частях артерии, используемое в ранних исследованиях, не оказывало существенного влияния на почечное сплетение и не могло повлечь за собой адекватный, ожидаемый эффект вмешательства. В исследованиях, посвященных сравнительному анализу дистальной аблации со стандартной методикой, зарегистрирован лучший регресс не только АД [6], но и почечного норэпинефрин спил-овера и плотности аксонов коркового слоя почек свиней [13, 14], что может служить свидетельством полноты деструкции нервных волокон при дистальном воздействии. Все это предполагает также более мощный кардиопротективный эффект дистальной РДН, что и стало гипотезой в настоящем исследовании. При сопоставимой тенденции к регрессу ГЛЖ после обеих методик РДН, сокращение объема повреждения миокарда выявлено только после применения нового анатомически оптимизированного метода дистальной РДН, что представляет несомненный интерес и означает большую кардиопротективную эффективность дистального вмешательства.

Интересно, что дополнительный эффект сокращения объема повреждения миокарда по данным МРТ после дистальной РДН наблюдался при сопоставимом снижении АД в группах. Рациональное объяснение этого феномена заключается в том, что РДН оказывает прямое действие на активность РААС и элементы иммунновоспалительной системы, участвующие в ремоделировании миокарда. В частности, блокада эфферентных симпатических рецепторов на поверхности юктагломерулярных (ренин-секретирующих) клеток напрямую снижает секрецию ренина, а, соответственно, продукцию ангиотензина II и альдостерона. В определенном смысле дополнительный кардиопротективный эффект дистальной РДН является “лакумозной бумажкой” большей полноты повреждающего воздействия на эфферентные симпатические нервные окончания, реализуемый посредством снижения активно-

сти системной и тканевой РААС [15], маркеров иммуновоспалительной системы [16].

В отличие от основных результатов, полученных в общем проекте, в представленном исследовании антигипертензивные эффекты дистальной и стандартной РДН были сопоставимы. Это объясняется тем фактом, что проведение МРТ с контрастированием было возможно только у части пациентов, рандомизированных в основном проекте, и эта возможность, и, соответственно, включение пациентов не были случайными. Таким образом, полученная выборка отличается от популяции основного исследования и не сохраняет полностью свойства исходной рандомизации, что и объясняет полученное расхождение результатов. Данный факт,

однако, не снижает значимость полученных результатов в отношении дополнительного кардиопротективного эффекта, а только подтверждает уникальность данного эффекта дистальной РДН.

Заключение

В сравнении со стандартным способом вмешательства дистальная РДН у пациентов с резистентной АГ оказывает дополнительный кардиопротективный эффект — уменьшение объема повреждения миокарда ЛЖ.

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

Литература/References

1. Sitkova ES, Mordovin VF, Pekarskii SE, et al. Blood pressure variability as a factor of better cardioprotective efficacy of renal denervation. *Siberian Medical Journal*. 2018;33(2):9-15. (In Russ.) Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Вариабельность артериального давления как фактор лучшей кардиопротективной эффективности ренальной денервации. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(2):9-15. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-2-9-15.
2. Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Transcatheter renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus has beneficial effects beyond blood pressure reduction. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2014;20(2):107-12. (In Russ.) Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(2):107-12. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-2-107-112.
3. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;10:1393-401. doi:10.1056/NEJMoa1402670.
4. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Lancet*. 2015;385(9981):1957-65. doi:10.1016/S0140-6736(14)61942-5.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
6. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(2):369-75. doi:10.1097/HJH.0000000000001160.
7. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, shamcontrolled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160-70. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
8. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *JACC*. 2009;53(3):284-91. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.064.
9. Laukkanen JA, Khan H, Kurl S, et al. Left Ventricular Mass and the Risk of Sudden Cardiac Death: A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001285. doi:10.1161/JAHA.114.001285.
10. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *JACC*. 2014;64:635-43. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.059.
11. Atherton DS, Deep NL, Mendelsohn FO. Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: a human postmortem histologic study. *Clin Anat*. 2012;25(5):628-33. doi:10.1002/ca.21280.
12. Imnadze G, Balzer S, Meyer B, et al. Anatomic Patterns of Renal Arterial Sympathetic Innervation: New Aspects for Renal Denervation. *J Interv Cardiol*. 2016;29(6):594-600. doi:10.1111/joic.12343.
13. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *JACC*. 2015;66:1766-75. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.018.
14. Henegar JR, Zhang Y, Hata C, et al. Catheter-based radiofrequency renal denervation: location effects on renal norepinephrine. *Am J Hypertens*. 2015;28:909-14. doi:10.1093/ajh/hpu258.
15. Sharp TE, Polhemus DJ, Li Z, et al. Renal Denervation Prevents Heart Failure Progression Via Inhibition of the Renin-Angiotensin System. *JACC*. 2018;72(21):2609-21. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2186.
16. Jiang W, Tan L, Guo Y, et al. Effect of renal denervation procedure on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats and its mechanisms. *Acta Cir Bras*. 2012;27(11):815-20. doi:10.1590/S0102-86502012001100012.

Гендерные особенности ретинальных показателей при неосложнённой гипертонической болезни

Барсуков А. В.¹, Щербакова К. А.¹, Бурнашева М. А.¹, Мальцев Д. С.¹, Куликов А. Н.¹, Коровин А. Е.^{1,2}, Ясеновец М. В.¹, Гордиенко А. В.¹

¹ФГБОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова” Министерства обороны Российской Федерации. Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный университет” Правительства Российской Федерации. Санкт-Петербург, Россия

Цель. Установить гендерные особенности диаметров ретинальных артериол и венул, площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), субфовеальной толщины хориоидеи (СТХ), а также определить их ассоциацию с показателями, характеризующими кардиоваскулярный риск и прогноз при неосложнённой гипертонической болезни (ГБ).

Материал и методы. Обследовали 70 пациентов (56 мужчин и 14 женщин) с ГБ I или II стадии в возрасте 45–59 лет. В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом, дисфункциями печени, клинически значимой офтальмологической патологией. Проводили анализ следующих данных: значений рутинных гемодинамических и биохимических показателей крови; расчётного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation); N-терминального пропептида III проколлагена крови; альбумин-креатининового соотношения в утренней порции мочи, суточной альбуминурии; количественных электрокардиографических (ЭКГ) маркёров гипертрофии левого желудочка; эхокардиографии; показателей сетчатки. На основе метода сканирующей лазерной офтальмоскопии рассчитывали центральный артериальный (ЦАЭС) и венозный (ЦВЭС) эквиваленты сетчатки, артериовенозное соотношение. Методом оптической когерентной томографии определяли площадь ФАЗ и СТХ. Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета прикладных программ StatSoft Statistica 10.

Результаты. Женщины с АГ характеризовались достоверно большими значениями площади ФАЗ ($p < 0,001$), ЦВЭС ($p = 0,005$), ЦАЭС ($p = 0,012$), сопоставимыми значениями СТХ ($p > 0,05$) по сравнению с мужчинами. В мужской группе ЦВЭС был связан с Корнельским

вольтажным произведением ($r = 0,3$). В женской группе возраст отрицательно коррелировал с СТХ ($r = -0,54$), степень риска по шкале SCORE имела обратную ассоциацию с СТХ ($r = -0,56$), артериовенозное соотношение ($r = -0,53$), ЦАЭС ($r = -0,3$).

Заключение. При неосложнённой ГБ у лиц среднего возраста гендерные особенности состояния сетчатки выражаются в относительном уменьшении диаметра артериол у мужчин и относительном увеличении диаметра венул, расширении площади ФАЗ у женщин. Наиболее отчётливо СТХ уменьшается с возрастом среди женщин с АГ. У мужчин с ГБ обнаружена прямая ассоциация диаметра ретинальных венул с количественным ЭКГ-маркером гипертрофии левого желудочка, а у женщин — обратная ассоциация СТХ, диаметра артериол с 10-летним расчётным риском фатальных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, средний возраст, гендер, орган-мишень, сетчатка, миокард, почка, корреляция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/03-2020

Получена рецензия 28/04-2020

Принята к публикации 04/06-2020



Для цитирования: Барсуков А. В., Щербакова К. А., Бурнашева М. А., Мальцев Д. С., Куликов А. Н., Коровин А. Е., Ясеновец М. В., Гордиенко А. В. Гендерные особенности ретинальных показателей при неосложнённой гипертонической болезни. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2500. doi:10.15829/1728-8800-2020-2500

Gender characteristics of retinal parameters in patients with uncomplicated hypertension

Barsukov A. V.¹, Shcherbakova K. A.¹, Burnasheva M. A.¹, Maltsev D. S.¹, Kulikov A. N.¹, Korovin A. E.^{1,2}, Yasenovets M. V.¹, Gordienko A. V.¹

¹S. M. Kirov Military Medical Academy. St. Petersburg; ²Saint Petersburg State University. St. Petersburg, Russia

Aim. To establish gender specificities of retinal arteriolar and venular diameters, foveal avascular zone (FAZ) area, subfoveal choroid thickness (SCT), and to determine their association with cardiovascular risk and prognosis in patients with uncomplicated hypertension (HTN).

Material and methods. The study included 70 patients (56 males and 14 females) aged 45–59 years with stage I or II HTN. There were following exclusion criteria: diabetes, liver failure, clinically relevant

ophthalmic pathology. We assessed routine hemodynamic parameters, biochemical profile, serum N-terminal procollagen-III peptide, urinary albumin-creatinine ratio, 24-hour urinary albumin excretion, retinal parameters. All patients underwent electrocardiography and echocardiography. Ten-year risk of fatal cardiovascular disease (SCORE) was estimated. Based on scanning laser ophthalmoscopy, central retinal arterial (CRAE) and venous (CRVE) equivalents,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: avbarsukov@yandex.ru

Тел.: +7 (921) 352-21-65

[Барсуков А. В. — д.м.н., профессор, заместитель начальника кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1943-9545, Щербакова К. А. — врач-кардиолог клиники госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-8555-5192, Бурнашева М. А. — врач-офтальмолог клиники офтальмологии, ORCID: 0000-0001-7384-2223, Мальцев Д. С. — к.м.н., врач-офтальмолог клиники офтальмологии, ORCID: 0000-0001-6598-3982, Куликов А. Н. — д.м.н., доцент, начальник кафедры офтальмологии, ORCID: 0000-0002-5274-6993, Коровин А. Е. — д.м.н., начальник научно-исследовательской лаборатории (военной терапии), профессор кафедры патологии, ORCID: 0000-0001-5507-6975, Ясеновец М. В. — врач-кардиолог клиники госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1307-6261, Гордиенко А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-6901-6436].

arteriovenous ratio (AVR) were calculated. Using optical coherence tomography angiography, we determined FAZ area and SCT. Data processing was performed using StatSoft Statistica 10.

Results. Hypertensive women were characterized by significantly larger FAZ area ($p < 0,001$), CRVE ($p = 0,005$), CRAE ($p = 0,012$) compared with men. SCT values ($p > 0,05$) were comparable. CRVE was associated with Cornell voltage product ($r = 0,3$) in the male group. In women, age was negatively correlated with SCT ($r = -0,54$); SCORE value was inversely associated with SCT ($r = -0,56$), AVR ($r = -0,53$), CRAE ($r = -0,3$).

Conclusion. In patients with uncomplicated HTN, the gender specificities of retina are manifested by a relative decrease of arteriolar diameters in males and a relative increase of venular diameters and FAZ in females. SCT decreases most clearly with age among hypertensive women. Men are characterized by a direct association of retinal venular diameters with a quantitative electrocardiographic marker of left ventricular hypertrophy. In women, there are an inverse association of SCT and arteriolar diameters with a ten-year risk of fatal cardiovascular disease.

Key words: hypertension; middle age, gender, target organ, retina, myocardium, kidney, correlation.

Relationships and Activities: none.

Barsukov A.V.* ORCID: 0000-0002-1943-9545, Shcherbakova K.A. ORCID: 0000-0001-8555-5192, Burnasheva M.A. ORCID: 0000-0001-7384-2223, Maltsev D.S. ORCID: 0000-0001-6598-3982, Kulikov A.N. ORCID: 0000-0002-5274-6993, Korovin A.E. ORCID: 0000-0001-5507-6975, Yasenovets M.V. ORCID: 0000-0002-1307-6261, Gordienko A.V. ORCID: 0000-0002-6901-6436.

*Corresponding author: avbarsukov@yandex.ru

Received: 16/03-2020

Revision Received: 28/04-2020

Accepted: 04/06-2020

For citation: Barsukov A.V., Shcherbakova K.A., Burnasheva M.A., Maltsev D.S., Kulikov A.N., Korovin A.E., Yasenovets M.V., Gordienko A.V. Gender characteristics of retinal parameters in patients with uncomplicated hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2500. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2020-2500

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АКС — альбумин-креатининовое соотношение, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКТА — оптическая когерентная томографическая ангиография, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СТХ — субфовеальная толщина хориоидеи, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЦАЭС — центральный артериальный эквивалент сетчатки, ЦВЭС — центральный венозный эквивалент сетчатки, ФАЗ — фовеальная аваскулярная зона, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation, PIIINP — N-терминальный пропептид III проколлагена, e' — усредненная пиковая скорость раннего диастолического смещения латеральной и септальной частей кольца митрального клапана, E/e' — отношение максимальной скорости потока раннего диастолического наполнения левого желудочка к усредненной пиковой скорости раннего диастолического смещения латеральной и септальной частей кольца митрального клапана).

Введение

На популяционном уровне установлена практически линейная взаимосвязь между величиной артериального давления (АД) и кардиоваскулярными, ретинальными и ренальными событиями [1]. Учитывая выраженную изменчивость АД, диагноз артериальной гипертензии (АГ) не может быть основан исключительно на рутинном его измерении при однократном визите пациента к врачу (за исключением регистрации реально высоких значений АД, соответствующих 3 степени АГ, или выявлении очевидных признаков поражения органов-мишеней, например, гипертензивной ретинопатии с экссудатами и геморрагиями, выраженной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), кардиоваскулярных или почечных осложнений).

Гипертоническая болезнь (ГБ) протекает с возникновением микроваскулярных изменений в большинстве органов системы кровообращения, головного мозга, почек. Поскольку сосуды глазного дна наиболее доступны для визуализации и оценки степени их поражения, фундоскопические изменения традиционно считаются ранним признаком гипертензивного поражения органов-мишеней. Среди базисных скрининговых тестов на наличие поражения органов-мишеней, наряду с 12-канальной электрокардиографией (ЭКГ), оценкой альбумин-креатининового соотношения в разовой порции мочи, расчётом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) экспертами в области современной

гипертензиологии важное значение отведено фундоскопии, направленной на выявление гипертензивной ангиопатии сетчатки, особенно среди пациентов с умеренной и высокой АГ. В текущих Рекомендациях по диагностике и лечению АГ Европейского общества кардиологов/Европейского общества по гипертензии (ESC/ESH, 2018) определено место фундоскопии как диагностического метода [2]. Таковая обязательна к выполнению у пациентов с АГ 2 и 3 степени и у всех гипертензивных лиц, имеющих сахарный диабет (СД). По мнению экспертов, фундоскопия также может быть рассмотрена у остальных больных АГ. В структуре диагностического скрининга, рекомендуемого к выполнению среди пациентов с острыми гипертензивными состояниями, визуальная оценка сетчатки считается обязательным его элементом наряду с ЭКГ, определением уровня гемоглобина, тромбоцитов, фибриногена, электролитов, креатинина в крови, расчётом альбумин-креатининового соотношения (АКС) в моче, исследованием осадка мочи, тестом на беременность у женщин фертильного возраста [2].

Цель исследования: установить гендерные особенности диаметров ретинальных артериол и венул, площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), субфовеальной толщины хориоидеи (СТХ), а также определить их ассоциацию с показателями, характеризующими кардиоваскулярный риск и прогноз при неосложнённой ГБ.

Материал и методы

Обследовали 70 пациентов (56 мужчин и 14 женщин, средний возраст $49,7 \pm 4,8$ лет), страдавших ГБ I или II стадии и имевших 1–3 степень повышения АД. Стадию ГБ и степень АГ устанавливали согласно Рекомендациям экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии [3]. Группы обследованных мужчин и женщин были сопоставимы по возрасту, офисному уровню АД и стадии ГБ. В исследование не включали пациентов с СД, ишемической болезнью сердца и другими атеросклероз-ассоциированными заболеваниями, семейной гиперхолестеринемией, 3-й и более высокими стадиями хронической болезни почек, дисфункциями печени, а также офтальмологической патологией (проникающими ранениями глаза в анамнезе, заболеваниями век, склеры, роговицы, радужной оболочки, стекловидного тела, катарактой, в т.ч. ранее прооперированной, глаукомой, миопией высокой степени, дистрофией и отслойкой сетчатки, гипертензивной ретинопатией 3 и 4 стадий по классификации Keith-Wagener-Barker). Большинство мужчин и женщин принимали антигипертензивные препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны — 78% и 100%, соответственно, дигидропиридиновые антагонисты кальция — 27% и 27%, соответственно, тиазидные или тиазидоподобные диуретики — 30% и 38%, соответственно, бета-блокаторы — 5% и 0%, соответственно. Наряду с этим в интересах первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний 9% мужчин и 14% женщин регулярно принимали статины, 5% мужчин и 14% женщин — ацетилсалициловую кислоту.

Анализировали следующие данные: анамнестические особенности с оценкой статуса курения; значения АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), полученных в состоянии покоя при офисном измерении; биохимические показатели крови, включавшие уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой (ЛВП) и низкой (ЛНП) плотности, глюкозы, креатинина, N-терминального пропептида III проколлагена (PIINP); показатели анализа мочи, включавшие АКС в разовой утренней порции, суточную альбуминурию; количественные ЭКГ-маркёры ГЛЖ; трансторакальной эхокардиографии; состояния глазного дна. Рассчитывали абсолютный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation).

Изображения сосудов сетчатки получали с помощью сканирующего лазерного офтальмоскопа F10 ("Naides Co., LTD", Япония) в режиме IR (инфракрасный свет) с центрированием на диск зрительного нерва. Измеряли диаметр (мкм) 4-х самых крупных ветвей центральной артерии и 4-х самых крупных ветвей центральной вены сетчатки на расстоянии 0,5–1 диаметра диска от его края. При оценке калиброметрических сосудистых показателей с целью стандартизации данных и возможности объективного сравнения среди участников исследования использовали специализированные эквиваленты — центральный артериальный (ЦАЭС, мкм) и венозный (ЦВЭС, мкм) эквиваленты сетчатки, которые рассчитывали посредством модифицированной формулы Парра-Хаббарда-Кнудтсона [4]. Артериовенозное соотношение (ед.) получали в результате деления значения ЦАЭС на значение ЦВЭС.

Измерение площади ФАЗ (мм^2) и СТХ (мкм) осуществляли с помощью оптического когерентного томографа RTVue-100 XR Avanti (фирма Optovue, США). В ходе оптической когерентной томографической ангиографии (ОКТА) выполняли 2 объёмных сканирования в ортогональных направлениях (горизонтальном и вертикальном). Используя протокол Angio Retina 3 mm (2 серии по 200 В-сканов, каждый из которых был получен на основании 1024 А-сканов), площадь ФАЗ определяли на уровне поверхностного ретинального капиллярного сплетения. В соответствии с протоколом Cross-line (1024 А-скана) проводили горизонтальное сканирование СТХ (мкм) в центральной части фовеа, при этом измерения проводили в программном обеспечении томографа вручную. При реализации методики ОКТА и интерпретации полученных данных учитывали результаты, описанные экспертами в этой области [5, 6]. На рисунке 1 изображена методика измерения площади ФАЗ и СТХ.

Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета прикладных программ StatSoft Statistica 10. При подготовке исследовательской матрицы использовали MS Excel из пакета MS Office 2013. Для сравнения количественных показателей между группами, а также для изучения связей между показателями (как количественными, так и качественными), использовали модуль непараметрической статистики (непараметрический U-test Mann-Whitney, коэффициент корреляции r Спирмена). За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$. При описании межгрупповых различий данные представляли как среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD).

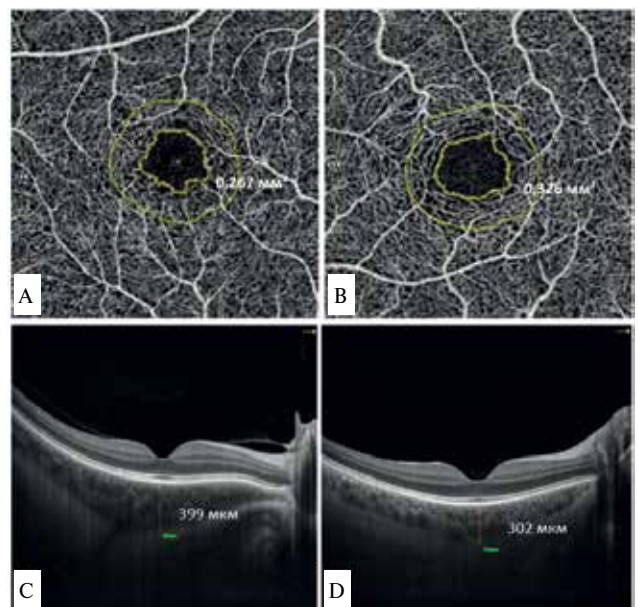


Рис. 1 Методика измерения площади ФАЗ и СТХ у лиц с АГ. На фрагментах А и В внутренний контур отражает границы ФАЗ на уровне поверхностного ретинального капиллярного сплетения у мужчины 49 лет и женщины 52 лет, соответственно. На фрагментах С и D отрезком показано измерение СТХ у мужчины и женщины, соответственно.

Таблица 1

Характеристика основных показателей обследованных лиц

Показатели	Мужчины с АГ (n=56)	Женщины с АГ (n=14)	Значение p
Возраст, лет	48,9±4,12	52,2±6,34	0,07
Окружность талии, см	100,6±16,5	94,1±22,4	0,102
Систолическое АД, мм рт.ст.	142,4±15,8	142,6±11,3	0,82
Диастолическое АД, мм рт.ст.	87,5±14,3	79,9±24,2	0,322
ЧСС, уд./мин.	71,3±11	70,1±10,8	0,912
Статус курения, n (%)	27 (48,2)	2 (14,3)	<0,001
Общий ХС, ммоль/л	5,54±1,09	5,31±1,13	0,423
ХС ЛНП, ммоль/л	3,12±1,05	2,66±1,13	0,163
ХС ЛВП, ммоль/л	1,11±0,49	1,52±0,66	0,014
ТГ, ммоль/л	2,04±1,17	1,43±0,73	0,062
Степень риска по шкале SCORE, %	3,8±2,45	1,2±0,96	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,61±0,82	5,34±0,5	0,271
СКФ, мл/мин	82,2±12,2	71,4±9,6	0,003
АКС, мг/г	2,71±1,57	2,20±1,14	0,367
Суточная альбуминурия, г	0,04±0,06	0,08±0,13	0,34
РПНП, нг/мл	1,58±0,76	1,72±0,74	0,05
Индекс Соколова-Лайона, мм	23,1±6,09	20±6,41	0,089
Амплитуда RaVL, мм	5,92±3	4,67±2,3	0,152
Корнельское вольтажное произведение, мм × мс	1477±535	1484±604	0,963
ИММЛЖ, г/м ²	114±36,3	93,2±23,1	0,02
Индекс объёма ЛП, мл/м ²	26,9±8,8	23,4±7,5	0,207
Фракция выброса ЛЖ, %	67,3±7,9	63,7±10,5	0,166
e', м/с	0,13±0,06	0,13±0,11	0,342
E/e', ед.	5,72±2,1	5,43±1,7	0,697

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей глазного дна у мужчин и женщин с АГ

Показатели	Мужчины с АГ (n=56)	Женщины с АГ (n=14)	Значение p
ЦАЭС, мкм	136±14,4	144±4,9	0,012
ЦВЭС, мкм	220±25,1	232±14,1	0,005
Артериовенозное соотношение, ед.	0,61±0,1	0,62±0,05	0,026
Площадь ФАЗ, мм ²	0,281±0,08	0,459±0,2	<0,001
СТХ, мкм	316±86,2	299±86,1	0,503

Результаты

В таблице 1 приведена общая характеристика участников исследования. Как следует из таблицы 1, мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, достоверно не различались по окружности талии, офисным значениям систолического и диастолического АД, ЧСС ($p>0,05$ для каждого показателя). В обследованной выборке регулярно курили 48% мужчин и 14% женщин. Содержание в крови глюкозы, общего ХС, ХС ЛНП, ТГ у мужчин и женщин значимо не различалось ($p>0,05$ для каждого показателя), однако уровень ХС ЛВП у первых достоверно уступал таковому у вторых ($p=0,014$). Степень риска по шкале SCORE соответствовала умеренному 10-летнему риску фатальных сердечно-сосудистых событий, однако абсолютные его значения у мужчин существенно превышали таковые у женщин ($p<0,001$). Мужчины по сравнению с женщи-

нами характеризовались достоверно большими значениями СКФ ($p=0,003$), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ($p=0,02$), достоверно меньшим уровнем РПНП в крови ($p=0,05$), а также сопоставимыми величинами АКС, суточной альбуминурии, ЭКГ-показателей ГЛЖ (индекса Соколова-Лайона, амплитуды зубца RaVL, Корнельского вольтажного произведения), индекса объёма левого предсердия (ЛП) и показателей релаксации левого желудочка (ЛЖ) (e' — усредненной пиковой скорости раннего диастолического смещения латеральной и септальной частей кольца митрального клапана, E/e' — отношения максимальной скорости потока раннего диастолического наполнения ЛЖ к усредненной пиковой скорости раннего диастолического смещения латеральной и септальной частей кольца митрального клапана) ($p>0,05$ для каждого показателя).

Таблица 3

Достоверные корреляционные связи изученных показателей в группах мужчин и женщин с АГ

Показатель № 1	Показатель № 2	Коэффициент корреляции r	Значение p
Вся когорта с АГ (n=70)			
ЦВЭС, мкм	Амплитуда RaVL, мм	0,31	<0,05
ЦАЭС, мкм	Индекс объёма ЛП, мл/м ²	-0,3	<0,05
Артериовенозное соотношение, ед.	ХС ЛНП, ммоль/л	-0,3	<0,05
Площадь ФАЗ, мм ²	РПНП, нг/мл	0,3	<0,05
Площадь ФАЗ, мм ²	Суточная альбуминурия, г/сут.	0,37	<0,05
Площадь ФАЗ, мм ²	Женский пол	0,42	<0,05
СТХ, мкм	Возраст, лет	-0,3	0,01
Мужчины с АГ (n=56)			
ЦВЭС, мкм	Корнельское вольтажное произведение, мм × мс	0,39	<0,05
Женщины с АГ (n=14)			
ЦАЭС, мкм	Степень риска по шкале SCORE, %	-0,3	<0,05
Артериовенозное соотношение, ед.	Степень риска по шкале SCORE, %	-0,53	<0,05
СТХ, мкм	Степень риска по шкале SCORE, %	-0,56	0,01
СТХ, мкм	Возраст, лет	-0,54	<0,05

В таблице 2 отражена сравнительная характеристика ретинальных показателей у обследованных лиц. Из этой таблицы следует, что женщины по сравнению с мужчинами имели достоверно больший усреднённый диаметр артериолы (ЦАЭС) ($p=0,012$), значительно больший усреднённый диаметр вены (ЦВЭС) ($p=0,005$), достоверно большую площадь ФАЗ ($p<0,001$), незначимо меньшее артериовенозное соотношение ($p=0,26$). СТХ у женщин незначительно уступала аналогичному показателю у мужчин ($p>0,05$).

В таблице 3 представлены статистически значимые корреляции изученных кардиоваскулярных, ренальных, офтальмических и метаболических показателей в общей когорте обследованных лиц, а также в группах, разделённых по гендерному признаку. Большинство корреляционных связей оказались слабыми. Как следует из таблицы 3, при оценке корреляций в общей когорте, артериовенозное соотношение, полученное при сканировании глазного дна, имело отрицательную ассоциацию с уровнем ХС ЛНП ($r=-0,3$), площадь ФАЗ была положительно взаимосвязана с принадлежностью к женскому полу ($r=0,42$), содержанием в крови РПНП ($r=0,3$) и суточной альбуминурией ($r=0,37$). ЦВЭС был ассоциирован с амплитудой зубца R в отведении aVL ($r=0,31$), а ЦАЭС отрицательно коррелировал с индексом объёма ЛП ($r=-0,3$). СТХ оказалась обратно взаимосвязанной с возрастом ($r=-0,3$).

В мужской группе ЦВЭС был связан с Корнельским вольтажным произведением на ЭКГ ($r=0,3$). В женской группе степень риска по шкале SCORE имела обратную ассоциацию с СТХ ($r=-0,56$), артериовенозным соотношением ($r=-0,53$), ЦАЭС ($r=-0,3$); возраст отрицательно коррелировал с СТХ ($r=-0,54$).

Обсуждение

При сопоставлении величин ЦАЭС, а также ЦВЭС у мужчин и женщин с АГ оказалось, что первые обладают достоверно более узкими артериолами, а вторые — достоверно более широкими венами. Значительные гендерные различия показателя артериовенозного соотношения могут указывать на более выраженные отклонения от нормы со стороны сосудов глазного дна у женщин по сравнению с мужчинами.

Микроваскулярная дисфункция служит одним из ключевых факторов патогенеза АГ. Сужение артериол и расширение венул сетчатки могут нести неодинаковую информативную прогностическую нагрузку, поэтому их дифференцированная оценка играет более значимую роль, нежели определение артериовенозного соотношения [7]. Наряду с сужением артериол сетчатки расширение венул способно независимо от других факторов коррелировать с вероятностью выявления АГ [7]. Установлено, что дилатация ретинальных венул ассоциирована с системным низкоинтенсивным воспалением, лабораторными и инструментальными маркерами атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, фиброза и другими метаболическими отклонениями [8].

Границы ФАЗ более чётко определяются на уровне поверхностного (нежели глубокого) капиллярного сплетения [5]. Особенности изменений ФАЗ при ГБ без сопутствующего СД остаются недостаточно изученными. Выявленные в нашей работе методом ОКТА достоверные различия площади ФАЗ у мужчин и женщин также могут отражать неодинаковую уязвимость сосудистой сети их глазного дна в условиях АГ. Толщина хориоидеи, по-видимому, также имеет определённую гендерную специфичность, однако полученные гендер-

ные различия со стороны этого параметра были недостоверными.

Гендерные различия применительно к размерам ФАЗ в гипертензивной популяции требуют дальнейшего изучения, поскольку имеющиеся на текущем этапе соответствующие сведения у здоровых и больных (АГ, СД, хориодистрофиями) лиц носят разрозненный характер. Ряд авторов сообщает о наличии тенденции к преобладанию показателя площади ФАЗ в женских субпопуляциях [5]. Выявленное нами превосходство площади ФАЗ у женщин над таковым у мужчин, а также полученная достоверная корреляция площади ФАЗ с принадлежностью к женскому полу среди гипертензивных лиц подтверждает существующие представления в данном аспекте.

Взаимосвязь калибра ретинальных сосудов с факторами сердечно-сосудистого риска в целом известна. Выявленная в нашем исследовании обратная корреляция артериовенозного соотношения с сывороточным уровнем ХС ЛНП в определённой мере соответствует результатам, установленным в значительно более масштабных исследовательских проектах [7, 9, 10]. Авторы этих исследований констатировали, что в подобной ассоциации расширение венул играет большую роль, нежели констрикция артериол. Подчеркивается, что дилатация ретинальных венул служит не только маркёром бремени воздействия различных риск-факторов (АГ, курения, дислипидемии), но и протекающего системного низкоинтенсивного воспаления, эндотелиальной дисфункции [8].

Обнаруженные в общей когорте обследованных лиц слабые, но достоверные корреляции значений ЦАЭС с индексом объёма ЛП (отрицательная ассоциация), значений ЦВЭС с амплитудой зубца R в отведении aVL (положительная ассоциация), а также выявленная в мужской выборке прямая взаимосвязь значений ЦВЭС и Корнельского вольтажного произведения, в целом поддерживают результаты других авторов, установивших в перекрестных и проспективных исследованиях отчётливо большую вероятность наличия ультразвуковых признаков дилатации левых камер сердца, а также ЭКГ-критериев ГЛЖ именно у тех субъектов, которые характеризовались присутствием офтальмоскопических микроваскулярных изменений сетчатки [11].

Среди лиц с начальными стадиями гипертензивной ретинопатии частота встречаемости ЭКГ-критериев ГЛЖ составляет приблизительно 10% [11]. В реальной клинической практике вероятность выявления ЭКГ-критериев ГЛЖ стремительно возрастает в случае наличия признаков злокачественной АГ, одним из которых служит картина геморрагий или отёка диска зрительного нерва [12]. В настоящем исследовании фактически не принимали участие лица с присутствием на ЭКГ количествен-

ных критериев ГЛЖ, поэтому в корреляционном анализе были учтены абсолютные величины индекса Соколова-Лайона, RaVL, Корнельского вольтажного произведения, а также абсолютные значения ЦАЭС и ЦВЭС.

В общей когорте обследованных лиц обнаружена достоверная корреляция площади ФАЗ с сывороточным уровнем PIIINP, считающимся биомаркёром матриксного ремоделирования, отражающим интенсивность образования фиброзной ткани в миокарде, почках при кардиоваскулярных заболеваниях, сердечной недостаточности, СД, системном иммунном воспалении [13]. Можно предположить, что выявленная корреляция указывает на существование как кардио-офтальмических, так и нефро-офтальмических взаимосвязей.

Известно об ассоциации изменений диаметра ретинальных сосудов со структурно-функциональными нарушениями в почках при эссенциальной АГ. В настоящем исследовании у обследованных лиц (в случае оценки данных без гендерной дифференциации) была отмечена достоверная обратная ассоциация площади ФАЗ с суточной альбуминурией, что подчёркивает simultанность изменений со стороны сетчатки и гломерулярного аппарата почек. Полученные данные требуют дальнейшей оценки, поскольку к настоящему времени взаимосвязь размеров ФАЗ и функции почек достаточно подробно изучена у больных СД 1 и 2 типов [5], менее исследована у здоровых лиц и практически не освещена при неосложнённой АГ.

Имеющиеся немногочисленные сведения относительно динамики толщины хориоидеи при формировании ГБ и по мере её прогрессирования указывают преимущественно на регресс этого параметра [6]. В определённой мере собственные данные, основанные на оценке результатов корреляционного анализа, подтверждают роль увеличения возраста (в пределах средневозрастной выборки) в истончении СТХ преимущественно среди женщин, страдающих АГ.

Полученные исключительно в женской группе достоверные отрицательные корреляции степени риска по шкале SCORE со значениями ЦАЭС, артериовенозного соотношения, а также СТХ могут быть обусловлены преимущественным вкладом возраста, который среди обследованных женщин оказался менее монолитным, чем среди мужчин. Вместе с тем, включённые в исследование мужчины и женщины характеризовались близко сопоставимыми значениями систолического АД, уровня общего ХС крови. По частоте регулярного курения обследованные мужчины отчётливо преобладали над женщинами, что, по-видимому, повлияло на значимость различий абсолютных значений степени риска по шкале SCORE. Не исключено, что выявленные ассоциации могут отражать гендерную

специфичность участия кардиоваскулярных факторов (преимущественно возраста) в изменении состояния глазного дна при неосложненной ГБ. Для объективизации подобного суждения необходимы дальнейшие исследования в соответствующих популяциях с применением современных технологий — сканирующей офтальмоскопии и ОКТА. Следует также заметить, что применение шкалы SCORE в настоящем исследовании целесообразно допускать с определёнными ограничениями, поскольку таковая занижает реальный риск у пациентов с субклиническим поражением органов-мишеней. В связи с этим авторы отдают себе отчёт, что оценка только по SCORE может не совсем точно отражать степень риска, а, следовательно, и величину корреляции с различными признаками.

Заключение

В пределах средневозрастной выборки женщины по сравнению с мужчинами с неосложнённой

эссенциальной АГ характеризуются достоверно большими значениями площади ФАЗ, ЦАЭС, ЦВЭС, существенно меньшими величинами артериовенозного соотношения и сопоставимой СТХ.

Субклиническое поражение глазного дна при ГБ ассоциировано с показателями атерогенной дислипидемии, фиброобразования и признаками структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней — левых отделов сердца и почек. Обусловленные системной АГ микровазкулярные изменения сетчатки ассоциированы с ЭКГ-маркерами ГЛЖ преимущественно у мужчин и с 10-летним расчётным риском фатальных сердечно-сосудистых событий преимущественно у женщин.

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

Литература/References

1. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the ESC and the ESH. *J Hypertens*. 2018;36:1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
3. 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.
4. Heitmar R, Kalitzeos A, Panesar V. Comparison of Two Formulas Used to Calculate Summarized Retinal Vessel Calibers. *Optom Vis Sci*. 2015;92(11):1085-91. doi:10.1097/OPX.0000000000000704.
5. Samara WA, Shahlaee A, Adam MK, et al. Quantification of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography and its relationship with visual acuity. *Ophthalmology*. 2017;124(2):235-44. doi:10.1016/j.ophtha.2016.10.008
6. Donati S, Maresca AM, Cattaneo J, et al. Optical coherence tomography angiography and arterial hypertension: A role in identifying subclinical microvascular damage? *Eur J Ophthalmol*. 2019;1120672119880390. doi:10.1177/1120672119880390.
7. Meyer ML, Klein BE, Klein R, et al. Central arterial stiffness and retinal vessel calibers: the Atherosclerosis Risk in Communities Study-Neurocognitive Study. *J Hypertens*. 2020;38(2):266-73. doi:10.1097/HJH.0000000000002252.
8. Sun Y, Smith LEH. Retinal vasculature in development and diseases. *Annu Rev Vis Sci*. 2018;4:101-22. doi:10.1146/annurev-vision-091517-034018.
9. Kawasaki R, Xie J, Cheung N, et al. Retinal microvascular signs and risk of stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Stroke*. 2012;43(12):3245-51. doi:10.1161/STROKEAHA.112.673335.
10. von Hanno T, Bertelsen G, Sjølie A, Mathiesen EB. Retinal vascular calibers are significantly associated with cardiovascular risk factors: the Tromsø Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(1):40-6. doi:10.1111/aos.12102.
11. Varghese M, Adhyapak SM, Thomas T, et al. The association of severity of retinal vascular changes and cardiac remodelling in systemic hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(4):224-30. doi:10.1177/1753944716630869.
12. Barsukov AV, Korneychuk NN, Pesikin IN. et al. Norepinephrine-secreting paraganglioma: a clinical case. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(3):231-42. (In Russ.) Барсуков А.В., Корнейчук Н.Н., Песикин И.Н. и др. Норадреналин-секретирующая параганглиома: описание клинического случая. Артериальная гипертензия. 2017;23(3):231-42. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-231-242.
13. Lieb W, Song RJ, Xanthakis V, et al. Association of circulating tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and procollagen type III aminoterminal peptide levels with incident heart failure and chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011426. doi:10.1161/JAHA.118.011426.

Оценка факторов кардиометаболического риска при различных фенотипах “маскированной” артериальной гипертензии

Гельцер Б.И.¹, Орлова-Ильинская В.В.¹, Ветрова О.О.¹, Котельников В.Н.¹, Карпов Р.С.²

¹ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет Минобрнауки России. Владивосток;

²ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии. Томск, Россия

Цель. Оценка взаимосвязей индикаторов кардиометаболического риска у больных с различными фенотипами маскированной артериальной гипертензии (МАГ).

Материал и методы. В одномоментное исследование включены 207 мужчин с медианой возраста 34,6 лет [32,3; 36,3], подвергавшихся систематическому воздействию профессиональных стрессоров. У всех обследованных клиническое артериальное давление (АД) было в пределах нормы, а в анамнезе отсутствовали зафиксированные эпизоды его повышения. Проводили суточное мониторирование АД (СМАД), дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Определяли уровень общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов низкой и высокой плотности (ХС ЛНП и ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ). Рассчитывали индексы: массы тела, висцерального ожирения, продуктов накопления липидов, отношение окружности талии к росту. Проводили кластеризацию данных СМАД, рассчитывали отношение шансов ассоциации факторов кардиометаболического риска с отдельными фенотипами МАГ.

Результаты. МАГ была диагностирована у 142 (68,6%) обследованных, разделенных на 3 кластера: систоло-диастолическую — СДМАГ (50,7%), изолированную систолическую — ИСМАГ (27,5%) и изолированную диастолическую — ИДМАГ (21,8%). Нарушения липидного обмена, висцеральное ожирение, увеличение ТКИМ и наличие атеросклеротических бляшек чаще фиксировались при СДМАГ и ИДМАГ.

Уровни ОХС, ХС ЛНП и ТКИМ были максимальными у лиц с ИДМАГ. Результаты анализа отношения шансов указывали на достоверные ассоциации фенотипов СДМАГ и ИДМАГ с индикаторами висцерального ожирения, ТКИМ, ТГ, ОХС, ХС ЛНП и ТГ/ХС ЛВП.

Заключение. Кластеризация данных СМАД у лиц с МАГ и сопоставление её отдельных фенотипов с факторами кардиометаболического риска дополняет их клинико-функциональную характеристику и может быть полезным инструментом для совершенствования персонализированных программ профилактики и терапии.

Ключевые слова: маскированная артериальная гипертензия, факторы риска, кластерный анализ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01077.

Поступила 27/11-2019

Рецензия получена 11/02-2020

Принята к публикации 03/06-2020



Для цитирования: Гельцер Б.И., Орлова-Ильинская В.В., Ветрова О.О., Котельников В.Н., Карпов Р.С. Оценка факторов кардиометаболического риска при различных фенотипах “маскированной” артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2422. doi:10.15829/1728-8800-2020-2422

Assessment of cardiometabolic risk factors in various phenotypes of masked hypertension

Geltser B. I.¹, Orlova-Ilyinskaya V. V.¹, Vetrova O. O.¹, Kotelnikov V. N.¹, Karpov R. S.²

¹Far Eastern Federal University. Vladivostok; ²Tomsk National Research Medical Center, Cardiology Research Institute. Tomsk, Russia

Aim. To assess the relationship of cardiometabolic risk factors in patients with various phenotypes of masked hypertension (MH).

Material and methods. The study included 207 men with a median age of 34.6 years [32.3; 36.3] being systematically stressed. All examined patients had normal clinical blood pressure (BP), and there was no history of its increase. We conducted 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), carotid duplex scan with determination of the intima-media thickness (IMT). The levels of total cholesterol (TC), low (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG) were determined. Body mass index, visceral adiposity index, lipid accumulation product index and waist-to-height ratio were calculated. We performed clustering of ABPM data, calculated the odds ratio of asso-

ciation between cardiometabolic risk factors and certain MH phenotypes.

Results. MH was diagnosed in 142 (68.6%) patients examined, divided into 3 clusters: systolic-diastolic — SDMH (50.7%), isolated systolic — ISMH (27.5%) and isolated diastolic — IDMH (21.8%). Impaired lipid metabolism, visceral adiposity, IMT increase and atherosclerotic plaques were more often recorded in patients with SDMH and IDMH. The levels of TC, LDL-C and IMT were highest in individuals with IDMH. Odds ratio analysis indicated significant associations of SDMH and IDMH phenotypes with indicators of visceral adiposity, IMT, TG, TC, LDL-C and TG/HDL-C.

Conclusion. Clustering of ABPM data in individuals with MH and comparing related phenotypes with cardiometabolic risk factors comple-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vkotelnikov@hotmail.com

Тел.: +7 (914) 795-32-07

[Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор департамента клинической медицины Школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Орлова-Ильинская В. В. — студент Школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-9667-6149, Ветрова О. О. — аспирант Школы биомедицины, ORCID: 0000-0001-5483-2927, Котельников В. Н.* — д.м.н., профессор департамента клинической медицины Школы биомедицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322, Карпов Р. С. — д.м.н., академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-7011-4316].

ments their clinical and functional characteristics and can be a useful tool for improving customized prevention and therapy programs.

Key words: masked hypertension, risk factors, cluster analysis.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Russian Federal Property Fund (project № 19-29-01077).

Geltser B.I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Orlova-Ilyinskaya V.V. ORCID: 0000-0002-9667-6149, Vetrova O.O. ORCID: 0000-0001-5483-2927, Kotelnikov V.N.* ORCID: 0000-0001-5830-1322, Karpov R.S. ORCID: 0000-0002-7011-4316.

*Corresponding author: vkotelnikov@hotmail.com

Received: 27/11-2019

Revision Received: 11/02-2020

Accepted: 03/06-2020

For citation: Geltser B.I., Orlova-Ilyinskaya V.V., Vetrova O.O., Kotelnikov V.N., Karpov R.S. Assessment of cardiometabolic risk factors in various phenotypes of masked hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2422. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2422

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВрДАД — вариабельность ДАД, ВрСАД — вариабельность САД, ВУП — величина утреннего повышения, ГХС — гиперхолестеринемия, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИВ — индекс времени, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИДМАГ — изолированная диастолическая МАГ, ИМТ — индекс массы тела, ИПНЛ — индекс продуктов накопления липидов, ИСМАГ — изолированная систолическая МАГ, МАГ — “маскированная” АГ, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ПОМ — поражение органов-мишеней, САД — систолическое АД, СДМАГ — систоло-диастолическая МАГ, СМАД — суточное мониторирование АД, СНС — степень ночного снижения, ТГ — триглицериды, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из самых актуальных проблем современного общества из-за возрастающей распространенности и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [1]. По результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) АГ была выявлена у 51,1% мужчин и 49,7% женщин, из которых только 61,1% получали антигипертензивную терапию [2]. При этом ~40% обследованных относились к лицам с ранее диагностированной, но неконтролируемой АГ или к лицам с впервые выявленной АГ. Среди клинических вариантов АГ особый интерес представляют её “скрытые” или “маскированные” (МАГ) формы. По материалам различных источников МАГ регистрируется у 10-49% обследованных, а широкая вариативность этих показателей в отдельных исследованиях зависит от гендерных, возрастных и антропометрических характеристик популяционных когорт, социального статуса, профессии, расовой принадлежности обследованных, наличия у них сопутствующей патологии и других факторов [3, 4]. Диагностика МАГ базируется на анализе соотношений результатов измерений офисного (клинического) и внеофисного (амбулаторного) артериального давления (АД), а к ее индикаторам относятся среднесуточный уровень амбулаторного АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. или среднедневного АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. или средненочного АД $\geq 120/70$ мм рт.ст. при нормальном уровне клинического АД [5]. Точность диагностики МАГ зависит от влияния многих факторов (квалификации персонала, качества измерительных приборов, времени измерения АД в течение суток), а также ее фенотипических особенностей, которые лучше всего фиксируются по данным суточного мониторирования АД (СМАД). Предполагается, что персонализированный подход к оценке пациентов с МАГ может быть перспективным направлением для верификации рисков поражения

органов-мишеней (ПОМ) [3]. Отмечено, в частности, что ночной фенотип МАГ чаще ассоциируется с большей вероятностью ПОМ, чем утренний или дневной фенотипы [6]. Представлены данные о более выраженном ремоделировании сонных артерий при изолированной систолической и систоло-диастолической МАГ (ИСМАГ и СДМАГ) по сравнению с изолированной диастолической (ИДМАГ) [5].

В большинстве современных исследований МАГ характеризуется как плохо диагностируемое, латентно протекающее клиническое состояние, предрасполагающее к субклиническому ПОМ, одним из основных проявлений которого является атеросклеротическое ремоделирование артериального русла [6]. Сочетание АГ и атеросклероза — наиболее распространенный вариант сердечно-сосудистой коморбидности, а дислипидемия (ДЛП) является общим фактором риска и одной из основных патофизиологических детерминант этих патологий. “Неслучайная” ассоциация данных заболеваний определяется наличием схожих механизмов патогенеза, объясняющих взаимосвязь их развития. Помимо ДЛП к основным факторам кардиометаболического риска относят абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и гипергликемию, комбинация которых значительно ухудшает прогноз АГ [7-9]. Вместе с тем, в научной литературе недостаточно данных об ассоциации этих факторов с особенностями изменений суточного профиля АД и их значении при отдельных гемодинамических вариантах МАГ.

Цель исследования состояла в оценке взаимосвязей индикаторов кардиометаболического риска с различными фенотипами МАГ.

Материал и методы

В одномоментное исследование были включены 207 мужчин в возрасте 18-55 лет с медианой (Ме) — 34,6 лет и 95% доверительным интервалом (ДИ) — [32,3; 36,3], находившихся на ежегодном медицинском обследовании

в Военно-морском клиническом госпитале МО РФ в 2015-2018 гг. У всех обследованных при поступлении в стационар клиническое АД было в пределах нормы, а в анамнезе отсутствовали зафиксированные эпизоды повышения АД. Из исследования исключали лиц с устойчивой АГ любого генеза, эндокринной и цереброваскулярной патологией, ишемической болезнью сердца, острыми инфекционно-воспалительными и хроническими заболеваниями в стадии обострения. Всем обследованным проводили СМАД на регистраторе BPLab V.05.02.00 (Россия) с измерениями АД в фазу декомпрессии осциллометрическим методом. Мониторинг начинали в 9-10 ч утра, интервалы между измерениями составляли 15 мин в дневное время и 30 мин в ночное. Анализировали следующие показатели: уровень среднедневного, средненочного и среднесуточного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД (ВрСАД и ВрДАД) по среднеквадратичному отклонению их значений от среднего за день и ночь. За нормативные показатели ВрСАД и ВрДАД в период бодрствования принимали 15 и 14 мм рт.ст., соответственно, а ночью — 12 мм рт.ст. для обоих показателей. Индекс времени (ИВ) САД и ДАД определяли как процент времени, в течение которого АД превышает пороговый уровень. Нормативные значения ИВ принимались аналогичными для дневного и ночного периодов, и не превышали 15%. Величину утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД рассчитывали по разнице между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 ч. За нормативные значения ВУП САД принимали величины <56 мм рт.ст., ВУП ДАД — 36 мм рт.ст.

Для оценки толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) проводили билатеральное дуплексное сканирование общей сонной артерии на протяжении 1 см проксимальнее ее бифуркации на ультразвуковом сканере “Vivid 9” (General Electric, USA) в В-режиме линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. За нормальную величину ТКИМ принимали ее значение <0,9 мм [6]. Атеросклеротические бляшки (АСБ) каротидного бассейна определяли как локальное утолщение стенки артерии на >50% в сравнении с прилегающими участками, либо как локальное увеличение ТКИМ на >1,5 мм с его протрузией в просвет сосуда. Выраженность стенозирования артерий оценивали по критериям ECST (European Carotid Surgery Trial). Всем обследуемым проводились антропометрические измерения: рост, вес, окружность талии (ОТ) с расчетом индекса массы тела (ИМТ) и отношения ОТ/рост×100. Забор венозной крови осуществлялся натощак с последующим исследованием липидного спектра и глюкозы на биохимическом анализаторе SAT-450 (“AMS”, Italy). Определяли уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛВП) и низкой (ХС ЛНП) плотности, триглицеридов (ТГ). На гиперхолестеринемии указывал уровень ОХС >4,9 ммоль/л, гипертриглицеридемию — ТГ >1,7 ммоль/л, ДЛП — ХС ЛНП >3 ммоль/л и ХС ЛВП <1,0 ммоль/л. Косвенным признаком инсулинорезистентности считали увеличение отношения ТГ/ХС ЛВП >1,32 усл. ед. Индекс висцерального ожирения (ИВО) рассчитывали по формуле: ИВО=(окружность талии (ОТ)/39,68+(1,88×ИМТ))×ТГ/1,03×1,31/ХС ЛВП, а индекс продукта накопления липидов (ИПНЛ) — по формуле: ИПНЛ=(ОТ-65)×ТГ [7].

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательных статистик (Ме и их 95% ДИ), непараметрического теста Манна-Уитни. Все показатели СМАД, согласно тесту Шапиро-Уилки, имели близкое к нормальному распределение. Для оценки межгрупповых различий категориальных факторов использовали χ^2 -тест. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для исключения субъективного фактора, характерного для общепринятых в практике статистических процедур формального разделения на группы, в настоящем исследовании кластеризация данных СМАД у лиц с МАГ проводилась с использованием “классического” метода машинного обучения — самоорганизующихся сетей Кохонена. Последние были построены на 100 нейронах выходного слоя с последующим выделением 14 субкластеров, которые методом К-средних объединялись в кластеры МАГ. Оценку качества кластеризации выполняли с помощью индекса Дэвиса-Болдина, значение которого <1 свидетельствует о валидности выделенных групп. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с помощью точного теста Фишера. Обработка данных выполнялась на языке R в среде R-studio.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Дальневосточного Федерального университета (протокол № 12 от 15.11.2017). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Анализ и интерпретация данных исследования выполнены при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01077.

Результаты

По результатам СМАД было выделено 2 группы обследованных. Первую из них составили 65 (31,4%) человек с нормотензией, вторую — 142 (68,6%) с впервые выявленной МАГ. Кластеризация показателей СМАД у пациентов с МАГ проводилась с использованием 4-х критериальных факторов (средние значения САД и ДАД за день и ночь), что позволило выделить среди обследованных 3 кластера. При этом индекс Дэвиса-Болдина был равен 0,9, что указывает на приемлемую точность результатов кластеризации. В первый кластер вошли 72 (50,7%) обследованных, которые характеризовались наличием СДМАГ, во второй — 39 (27,5%) с ИСМАГ, в третий — 31 (21,8%) с ИДМАГ (таблица 1).

Особенностью структуры суточного профиля АД у большинства — 37 (51,4%) лиц первого кластера было относительно равномерное повышение САД и ДАД в течение суток. Значительно реже фиксировались разнонаправленные по времени суток комбинации систолической и диастолической гипертензии. Так, сочетание повышения САД только в дневное время, а ДАД — в дневное и ночное наблюдалось у 15 (20,8%) лиц первого кластера. Повышение САД в дневное и ночное время на фоне подъема ДАД только в течение ночи фиксировалось

Таблица 1

Показатели СМАД в отдельных кластерах МАГ (Ме, 95% ДИ)

Показатели	Контроль, n=65	Фенотипы МАГ			p-value
		СДМАГ, n=72	ИСМАГ, n=39	ИДМАГ, n=31	
СрСАД день, мм рт.ст.	124 [122; 127]	143,5 [141; 146]	139 [138; 141]	128 [126; 131]	$p_{12}=0,016$; p_{13} , p_{23} , p_{01} , p_{02} , $p_{03}<0,0001$;
СрСАД ночь, мм рт.ст.	108 [105; 109]	126 [123; 129]	121 [119; 124]	111 [109; 114]	$p_{12}=0,0029$; p_{13} , p_{23} , p_{01} , p_{02} , $p_{03}<0,0001$;
СрДАД день, мм рт.ст.	75 [73; 77]	90 [89; 92]	79 [77; 81]	86 [82; 88]	p_{12} , p_{13} , p_{23} , p_{01} , p_{02} , $p_{03}<0,0001$;
СрДАД ночь, мм рт.ст.	63 [61; 65]	78,5 [76; 81]	64 [62; 66]	74 [72; 76]	p_{12} , p_{23} , p_{01} , $p_{03}<0,0001$; $p_{13}=0,0002$; $p_{02}=0,06$
ИВ САД день, %	14 [8; 19]	78,5 [70; 84]	68 [63; 77]	23 [11; 33]	$p_{12}=0,03$; p_{13} , p_{23} , p_{01} , $p_{02}<0,0001$; $p_{03}=0,033$
ИВ САД ночь, %	5 [2; 8]	72,5 [60; 79]	53 [39; 68]	13 [4; 24]	$p_{12}=0,009$; p_{13} , p_{23} , p_{01} , $p_{02}<0,0001$; $p_{03}=0,024$
ИВ ДАД день, %	10 [7; 16]	75,5 [67; 83]	26 [18; 36]	57 [34; 67]	p_{12} , $p_{23}<0,0001$; $p_{13}=0,00024$; p_{01} , $p_{03}<0,0001$; $p_{02}=0,0001$
ИВ ДАД ночь, %	16 [9; 21]	79 [82; 89]	17 [8; 26]	72 [58; 80]	p_{12} , p_{23} , p_{01} , $p_{03}<0,0001$; $p_{13}=0,0016$; $p_{02}=0,39$
ВрСАД день, мм рт.ст.	11 [10; 12]	12,5 [11; 13]	13 [11; 14]	12 [11; 13]	$p_{12}=0,8$; $p_{13}=0,4$; $p_{23}=0,35$; $p_{01}=0,054$; $p_{02}=0,07$; $p_{03}=0,3$
ВрСАД ночь, мм рт.ст.	9 [8; 10]	11 [10; 12]	12 [10; 13]	9 [8; 11]	$p_{12}=0,55$; $p_{13}=0,01$; $p_{23}=0,004$; $p_{01}=0,0008$; $p_{02}=0,0002$; $p_{03}=0,9$
ВрДАД день, мм рт.ст.	9 [9; 10]	10 [9; 10]	10 [9; 11]	10 [8; 10]	$p_{12}=0,6$; $p_{13}=0,5$; $p_{23}=0,3$; $p_{01}=0,2$; $p_{02}=0,09$; $p_{03}=0,8$
ВрДАД ночь, мм рт.ст.	8 [7; 8]	9 [8; 11]	8 [7; 9]	7 [7; 10]	$p_{12}=0,16$; $p_{13}=0,1$; $p_{23}=0,85$; $p_{01}=0,005$; $p_{02}=0,42$; $p_{03}=0,7$
СНС САД, %	13 [11; 15]	13 [11; 14]	14 [11; 16]	13 [11; 14]	$p_{12}=0,25$; $p_{13}=0,8$; $p_{23}=0,5$; $p_{01}=0,3$; $p_{02}=0,7$; $p_{03}=0,7$
СНС ДАД, %	17 [15; 18]	14 [12; 16]	19 [16; 23]	11 [8; 17]	$p_{12}=0,0002$; $p_{13}=0,7$; $p_{23}=0,02$; $p_{01}=0,007$; $p_{02}=0,1$; $p_{03}=0,02$
ВУП САД, мм рт.ст.	44 [40; 47]	52 [44; 57]	53,5 [45; 60]	41 [37; 47]	$p_{12}=0,7$; $p_{13}<0,0001$; $p_{23}=0,0004$; $p_{01}=0,0008$; $p_{02}=0,005$; $p_{03}=0,14$
ВУП ДАД, мм рт.ст.	35 [33; 38]	37 [26; 48]	37 [27; 46]	33 [24; 42]	$p_{12}=0,7$; $p_{13}=0,03$; $p_{23}=0,07$; $p_{01}=0,04$; $p_{02}=0,16$; $p_{03}=0,5$

Примечание: p_0 — достоверность различий по отношению к контролю, $p_1, 2, 3$ — различия между кластерами. СрСАД — среднее САД, СрДАД — среднее ДАД.

у 7 (9,7%) лиц обследованных. Гемодинамический вариант МАГ с повышением САД в ночное время на фоне подъемов ДАД в течение всего периода наблюдения регистрировался у 4 (5,6%) обследованных. Другие варианты соотношений САД и ДАД имели место у 9 (12,5%) обследованных. Таким образом, даже среди относительно однородной по интегральным гемодинамическим признакам популяции можно было выделить субкластеры, отличающиеся различными комбинациями эпизодов систолической и диастолической АГ в течение суток, что подчеркивает индивидуальное своеобразие нейрогуморальной регуляции АД у лиц с впервые диагностированной внеофисной АГ. Медианные значения показателей ИВ для САД и ДАД, характеризующие “нагрузку давлением” на органы-мишени, были многократно выше аналогичных параметров в контроле ($p<0,0001$). Относительно равномерное возрастание этих показателей как днем, так и ночью свидетельствовало о стабильной гипербарической нагрузке в течение всего периода наблюдения. В этом кластере ВрСАД и ВрДАД в период бодрствования не отличались от контрольных значений, а статистически значимыми различия этих показателей были только в ночное время ($p=0,0008$ и $p=0,005$).

У обследованных второго кластера уровень САД как днем, так и ночью был выше, чем в группе с нормотонзией, но достоверно ниже, чем у лиц с СДМАГ. Его подъемы в течение всего периода наблюдения регистрировались у 18 (46%) человек этой группы, изолированное повышение в период бодрствования у 16 (41%), а в период сна — у 5 (13%). В этом кластере ИВ САД значительно превышал контрольные показатели в течение всего периода наблюдения, а значения ИВ ДАД в период бодрствования превышали его уровень у нормотоников, что может свидетельствовать о риске трансформации ИСМАГ в СДМАГ. Дневная ВрСАД не отличалась от контроля, а ночной показатель превышал его ($p=0,0002$). Среди обследованных третьего кластера повышение ДАД в дневное и ночное время фиксировалось у 11 (35,5%) пациентов, изолированное повышение днем — у 6 (19,3%) и ночью — у 14 (45,2%). Таким образом, в структуре суточного профиля АД у обследованных этого кластера превалировала ночная ИДМАГ, что отличало их от лиц с ИСМАГ, где подъемы САД регистрировались значительно чаще в период бодрствования.

Оценка клинико-функциональных и метаболических индикаторов у больных с выделенными фенотипами МАГ демонстрировала достоверные раз-

Таблица 2

Индикаторы кардиометаболического риска при различных фенотипах МАГ (Ме, 95% ДИ)

Показатели	Контроль, n=65	Фенотипы МАГ			p-value
		СДМАГ, n=72	ИСМАГ, n=39	ИДМАГ, n=31	
Возраст, лет	35 [30; 39]	36,5 [34; 41]	23 [22; 29]	44 [41; 47]	$p_{12}, p_{23} < 0,0001$; $p_{13}=0,01$; $p_{01}=0,3$; $p_{02}=0,001$; $p_{03}=0,005$
ИМТ, кг/м ²	26,5 [25,6; 27,7]	28,4 [26; 29,4]	25,8 [24; 29]	27,2 [25,6; 28]	$p_{12}=0,03$; $p_{13}=0,5$; $p_{23}=0,17$; $p_{01}=0,13$; $p_{02}=0,43$; $p_{03}=0,47$
ОТ/рост×100, усл. ед.	53,3 [51; 54,6]	56 [55,3; 58]	54 [51,7; 56,7]	56,4 [53,4; 60]	$p_{12}=0,09$; $p_{13}=0,87$; $p_{23}=0,23$; $p_{01}=0,0007$ $p_{02}=0,31$; $p_{03}=0,02$
ОХС, ммоль/л	4,8 [4,6; 5,2]	5,2 [4,9; 6,1]	5 [4,2; 5,9]	5,7 [4,8; 6,2]	$p_{12}=0,15$; $p_{13}=0,6$; $p_{23}=0,07$; $p_{01}=0,3$; $p_{02}=0,5$; $p_{03}=0,04$
ОХС >4,9 ммоль/л, n (%)	19 (29%)	41 (57%)	17 (44%)	20 (65%)	
ХС ЛНП, ммоль/л	2,7 [2,5; 3,2]	2,9 [2,7; 3,6]	3,2 [2,3; 3,4]	3,5 [2,7; 4,2]	$p_{12}=0,36$; $p_{13}=0,13$; $p_{23}=0,9$; $p_{01}=0,6$; $p_{02}=0,3$; $p_{03}=0,04$
ХС ЛНП >3 ммоль/л, n (%)	24 (37%)	34 (47%)	21 (54%)	22 (71%)	
ХС ЛВП, ммоль/л	1,23 [1,15; 1,36]	1,16 [1,12; 1,26]	1,12 [0,95; 1,26]	1,29 [1,07; 1,43]	$p_{12}=0,2$; $p_{13}=0,28$; $p_{23}=0,02$; $p_{01}=0,26$; $p_{02}=0,02$; $p_{03}=0,88$
ХС ЛВП <1 ммоль/л, n (%)	5 (8%)	11 (15%)	10 (26%)	3 (9,6%)	
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,6]	1,8 [1,7; 2,1]	1,6 [1,2; 2]	1,9 [1,5; 2,5]	$p_{12}=0,16$; $p_{13}=0,8$; $p_{23}=0,3$; $p_{01}=0,0007$; $p_{02}=0,12$; $p_{03}=0,01$
ТГ >1,7 ммоль/л	16 (25%)	48 (66%)	16 (41%)	18 (31%)	
ТГ/ХС ЛВП, усл. ед.	1,05 [0,9; 1,65]	1,5 [1,2; 2]	1,46 [0,9; 2,5]	1,7 [1; 1,9]	$p_{12}, p_{13}=0,58$; $p_{23}=0,87$; $p_{01}=0,007$; $p_{02}=0,13$; $p_{03}=0,1$
ТГ/ХС ЛВП >1,32; n (%)	21 (32%)	46 (64%)	25 (64%)	42 (58%)	
ИВО, усл. ед.	1,48 [1,2; 2,1]	2,1 [1,77; 2,6]	2,1 [1,3; 3,5]	2,4 [1,5; 3,5]	$p_{12}=0,61$; $p_{13}=0,84$; $p_{23}=0,9$; $p_{01}=0,02$; $p_{02}=0,19$; $p_{03}=0,07$
ИПНЛ, см×ммоль/л	42 [36; 49]	74 [59; 85]	64 [40; 77]	58 [47; 89]	$p_{12}=0,24$; $p_{13}=0,22$; $p_{23}=0,8$; $p_{01}=0,0002$; $p_{02}=0,08$; $p_{03}=0,03$
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,6 [4,5; 4,9]	4,7 [4,4; 4,9]	4,5 [4,4; 4,7]	4,9 [4,5; 5,2]	$p_{12}=0,2$; $p_{13}=0,16$; $p_{23}=0,009$; $p_{01}=0,7$; $p_{02}=0,23$; $p_{03}=0,06$
ТКИМ, мм	0,8 [0,7; 0,8]	0,85 [0,8; 0,9]	0,8 [0,7; 0,9]	0,9 [0,8; 1,0]	$p_{12}=0,12$; $p_{13}=0,26$; $p_{23}=0,02$; $p_{01}=0,05$; $p_{02}=0,82$; $p_{03}=0,008$
ТКИМ >0,9 мм; n (%)	4 (6%)	17 (24%)	6 (15%)	11 (35%)	

Примечание: p_0 — достоверность различий по отношению к контролю, $p_{1, 2, 3}$ — различия между кластерами.

личия между некоторыми из них (таблица 2). Так, показатель ОТ/рост, косвенно отражающий количество депонированной жировой ткани, был максимальным у пациентов с СДМАГ и ИДМАГ, что подтверждалось достоверным различием его уровня с контролем ($p_{01}=0,0007$; $p_{03}=0,03$, соответственно). Аналогичную динамику демонстрировали и другие индикаторы висцерального ожирения (ИВО и ИПНЛ), иллюстрирующие тесные взаимосвязи данного фактора с этими фенотипами МАГ.

Результаты исследования липидного спектра крови указывали на определенные различия его отдельных компонентов при различных фенотипах МАГ. Так, медиана ОХС у нормотензивных лиц достоверно отличалась только от ее уровня при ИДМАГ. В этом кластере количество пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС) было максимальным (65%), а их минимальная численность фиксирова-

лась при ИСМАГ (44%). Аналогичная динамика регистрировалась и при оценке содержания ХС ЛНП: его уровень в крови достоверно отличался от контрольного только при ИДМАГ ($p_{03}=0,04$), а число лиц с этим вариантом ДЛП в данном кластере составляло 71%. Концентрация ХС ЛВП по отношению к контролю снижалась более заметно у больных с ИСМАГ. Его уровень <1 ммоль/л фиксировался у 26% обследованных этого кластера, а их минимальное количество (9,6%) было при ИДМАГ. Наиболее высокое содержание в крови ТГ регистрировалось среди пациентов с СДМАГ и ИДМАГ, что достоверно отличало их от нормотоников ($p_{01}=0,0007$; $p_{03}=0,01$). Уровень медианных значений индекса ТГ/ХС ЛВП, косвенно характеризующего чувствительность тканей к инсулину, был наиболее высоким при ИДМАГ. При этом превышение его порогового значения >1,32 усл. ед.

Таблица 3

Отношение шансов [95% ДИ] ассоциации факторов
кардиометаболического риска с отдельными фенотипами МАГ

Показатель	СДМАГ, n=72	ИСМАГ, n=39	ИДМАГ, n=31	p-value
ИМТ:				
25-30 кг/м ²	1 [0,46; 2,44]	0,5 [0,2; 1,27]	1,33 [0,45; 4,3]	p ₁ =0,2; p ₂ =0,3; p ₃ =1;
30-35 кг/м ²	1,87 [0,8; 4,5]	0,71 [0,2; 2,3]	1,36 [0,42; 4,1]	p ₁ =0,4; p ₂ =0,5; p ₃ =0,7
ОТ/рост×100	3,27 [1,5; 7,2]	1,83 [0,8; 4,5]	2,84 [1,07; 7,8]	p ₁ =0,0009; p ₂ =0,15; p ₃ =0,02
ИВО	2,1 [0,7; 6,9]	1,74 [0,3; 0,5]	2,9 [0,8; 11,3]	p ₁ =0,05; p ₂ =0,25; p ₃ =0,04
ИПНЛ, см×ммоль/л	3,95 [1,4; 12]	2,55 [0,5; 14]	4,8 [1,3; 21]	p ₁ =0,007; p ₂ =0,3; p ₃ =0,01
ТГ/ЛВП >1,32	3,55 [1,2; 11]	3,38 [0,6; 20]	2,74 [0,8; 10]	p ₁ =0,01; p ₂ =0,14; p ₃ =0,09
ОХС >4,9 ммоль/л	1,14 [0,5; 2,7]	0,84 [0,3; 2,6]	1,5 [0,5; 4,5]	p ₁ =0,84; p ₂ =0,79; p ₃ =0,47
ХС ЛНП >3 ммоль/л	0,73 [0,25; 2]	1,39 [0,3; 8]	1,97 [0,5; 7,4]	p ₁ =0,62; p ₂ =0,73; p ₃ =0,38
ХС ЛВП <1 ммоль/л	2,28 [0,4; 24]	4,46 [0,4; 62]	1,13 [0,08; 17]	p ₁ =0,46; p ₂ =0,13; p ₃ =1
ТГ >1,7 ммоль/л	5,9 [2,1; 19]	2,18 [0,42; 11]	4,25 [1,2; 15,9]	p ₁ =0,0002; p ₂ =0,28; p ₃ =0,01
ТКИМ >0,9 мм	4,4 [1,1; 25,4]	2,56 [0,45; 18]	7, 53 [1,7; 48]	p ₁ =0,01; p ₂ =0,26; p ₃ =0,003

регистрировалось у 64% обследованных с СДМАГ и ИСМАГ, у 58% с ИДМАГ и у 26% лиц с нормотензией. Необходимо также отметить, что уровень гликемии натощак у обследованных всех групп не превышал нормальных значений. Индикаторы ИВО и ИПНЛ, указывающие на избыточное накопление жировой ткани, ее диспропорциональное распределение и метаболическую дисфункцию, значимо отличались от контроля только среди пациентов с СДМАГ и ИДМАГ. Показатель ТКИМ от нормотензивных лиц достоверно отличался только при ИДМАГ, а общее количество обследованных с его значением >0,9 мм составляло при ИДМАГ — 35%, при СДМАГ — 24%, при ИСМАГ — 15%, а среди нормотоников — 6%. Ультразвуковые признаки наличия АСБ с гемодинамически незначимым (30-35%) сужением просвета общей сонной артерии были выявлены у 22 (15,5%) пациентов с МАГ, в т.ч. у 16 (22%) — с СДМАГ, у 3 (7,7%) — с ИСМАГ и у 3 (9,7%) — с ИДМАГ. При этом у лиц с нормотензией АСБ зафиксированы не были.

Результаты расчета ОШ свидетельствовали о неравнозначной ассоциации факторов кардиоваскулярного риска с отдельными фенотипами МАГ и различном уровне их информативности в оценке вероятности ПОМ (таблица 3). Так, были зафиксированы достоверные ассоциации ОТ/рост с СДМАГ (ОШ=3,27; p=0,0009) и ИДМАГ (ОШ=2,84; p=0,02); ИВО с ИДМАГ (ОШ=2,9; p=0,04); ИПНЛ с СДМАГ (ОШ=3,95; p=0,007) и ИДМАГ (ОШ=4,8; p=0,04). Информативность ИМТ в этих случаях была недостаточной, в т.ч. за счет того, что контрольная группа была представлена нормотониками с медианой ИМТ 26,5 [25,6; 27,7], уровень которой от больных МАГ достоверно не отличался (p>0,05) (таблица 2). Влияние ОХС и ХС ЛНП на риск ПОМ в отдельных фенотипах МАГ фиксировалось только в отношении ИДМАГ (ОШ=1,5; p=0,03 и ОШ=1,97; p=0,02, соответственно). Индекс ТГ/ХС ЛВП был

тесно ассоциирован исключительно с СДМАГ (ОШ=3,55; p=0,01), а ТГ — с СДМАГ (ОШ=5,9; p=0,0002) и ИДМАГ (ОШ=4,25; p=0,001). Аналогичные отношения с этими фенотипами МАГ фиксировались и у показателя ТКИМ (ОШ=4,4; p=0,01; ОШ=7,53; p=0,003). Таким образом, кластеризация данных СМАД у больных МАГ с выделением ее гемодинамических фенотипов позволяет дифференцированно оценить выраженность и вероятность реализации кардиометаболических рисков в каждом из них.

Обсуждение

Выделение МАГ в отдельную клиническую форму эссенциальной АГ было обусловлено ее бессимптомным течением и возрастающей вероятностью сердечно-сосудистых событий [5, 10]. В представленном исследовании высокая распространенность МАГ среди обследованного контингента была обусловлена спецификой их профессиональной деятельности, связанной с хроническим воздействием ментальных стрессоров и ограничением физической активности. Иллюстрацией влияния этих факторов является высокий уровень ИМТ как у нормотоников (41%), так и у лиц с МАГ (66%), соответствующий избыточной массе тела и ожирению I степени. Кластеризация результатов СМАД с помощью методов машинного обучения позволила выделить фенотипы МАГ, ассоциированные с различным набором кардиометаболических рисков. Целесообразность детализации клинико-функционального состояния больных МАГ была указана в опубликованном в 2018г метаанализе, где были представлены результаты прогноза МАГ в сопоставлении с другими вариантами АГ [11]. В этом исследовании риск развития сердечно-сосудистых событий и смерти у лиц с МАГ были достоверно выше, чем при АГ “белого халата” и нормотоников, а показатель смертности от всех причин не отличался от его уровня при стабильной

АГ. В настоящем исследовании варианты комбинаций отдельных факторов риска зависели от фенотипа МАГ. Так, абдоминальное ожирение с дисфункцией жировой ткани и гипертриглицеридемией было характерным для СДМАГ и ИДМАГ. Нарушения липидного обмена в виде ГХС и гипербетахолестеринемии чаще всего фиксировались при ИДМАГ, а гипоальфахолестеринемии — при ИСМАГ. Более заметную “атерогенность” фенотипа ИДМАГ подтверждал и уровень ТКИМ, величина которого была максимальной у пациентов этого кластера. Полученные результаты свидетельствовали об определенной “специфичности” комбинаций кардиометаболических рисков, дополняющих характеристику отдельных фенотипов МАГ. Расчет ОШ показал, что фенотипы СДМАГ и ИДМАГ были тесно ассоциированы с такими индикаторами кардиометаболического риска, как отношение ОТ/рост,

ИВО, ИПНЛ, ТГ/ХС ЛВП, ТКИМ, а также с концентрацией ТГ, ОХС и ХС ЛНП. При этом риск реализации этих факторов при ИСМАГ не был достоверным, что могло быть обусловлено более молодым возрастом обследованных этого кластера и менее заметными признаками метаболических нарушений.

Таким образом, кластеризация данных СМАД у лиц с МАГ и сопоставление её отдельных фенотипов с факторами кардиометаболического риска дополняет их клинико-функциональную характеристику и может быть полезным инструментом для совершенствования персонифицированных программ профилактики и терапии.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01077.

Литература/References

1. Chazova IE. Arterial hypertension in the light of current recommendations. *Terapevt arkh.* 2018;90(9):4-7. (In Russ.) Чазова И.Е. Артериальная гипертензия в свете современных рекомендаций. *Терапевтический архив.* 2018;90(9):4-7. doi:10.26442/terarkh20189094-7.
2. Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, et al. Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation — Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. *Kardiologiia.* 2019;59(6):5-11. (In Russ.) Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. *Кардиология.* 2019;59(6):5-11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595.
3. Geltser BI, Kotelnikov VN, Vetrova OO, Karpov RS. Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance. *Russ J Cardiol.* 2019;24(9):92-8. (In Russ.) Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Ветрова О.О., Карпов Р.С. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(9):92-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-92-98.
4. Lyamina NP, Nalivaeva AV, Senchikhin VN, Lipchanskaya TP. Masked hypertension in young persons: prevalence, significance of cardiovascular risk factors and prognosis by gender differences. *Russ J Cardiol.* 2017;22(4):7-12. (In Russ.) Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П. Маскированная артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: выявляемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий. *Российский кардиологический журнал.* 2017;22(4):7-12. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-7-12.
5. Booth JN 3rd, Muntner P, Diaz KM, et al. Evaluation of criteria to detect masked hypertension. *J Clin Hypertens.* 2016;18(11):1086-94. doi:10.1111/jch.12830
6. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. Untreated masked hypertension and subclinical cardiac damage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2015;28(6):806-13. doi:10.1093/ajh/hpu231.
7. Shalnova SA, Deev AD, Muromtseva GA, et al. Relation of anthropometric indexes and coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(3):11-6. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Муромцева Г.А. и др. Антропометрические индексы и их связь с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(3):11-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-3-11-16.
8. Colantonio LD, Anstey DE, Carson AP, et al. Metabolic syndrome and masked hypertension among African Americans: The Jackson Heart Study. *J Clin Hypertens.* 2017;19(6):592-600. doi:10.1111/jch.12974.
9. Asayama K, Thijs L, Li Y, et al. International database on ambulatory blood pressure in relation to cardiovascular outcomes (IDACO) investigators. Setting thresholds to varying blood pressure monitoring intervals differentially affects risk estimates associated with white-coat and masked hypertension in the population. *Hypertension.* 2014;64(5):935-42. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03614.
10. Hänninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, et al. Target organ damage and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J Hypertens.* 2013;31(6):1136-43. doi:10.1097/HJH.0b013e32835fa5dc.
11. Palla M, Saber H, Konda S, Briassoulis A. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Integr Blood Press Control.* 2018;11:11-24. doi:10.2147/IBPC.S128947.

Традиционные факторы риска и состояние артериального русла у пациентов с ишемической болезнью сердца моложе и старше 50 лет

Хромова А.А., Салямова Л.И., Квасова О.Г., Олейников В.Э.

ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет. Пенза, Россия

Цель. Изучить классические факторы риска и показатели артериальной жесткости для выявления маркеров неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сердечно-сосудистым анамнезом и без него в условиях раннего и физиологического сосудистого старения.

Материал и методы. Включены 198 больных ИБС и 57 здоровых людей. Обследуемых разделили на две когорты: моложе и старше 50 лет. Каждая группа включала пациентов с впервые диагностированным острым коронарным синдромом без сердечно-сосудистого анамнеза и больных, страдавших любой формой ИБС и/или артериальной гипертензией в анамнезе. У всех обследуемых анализировали традиционные факторы риска, проводили ультразвуковое исследование общих сонных артерий (ОСА) технологией RF, апplanationную тонометрию, объемную сфигмографию.

Результаты. Анализ состояния артерий у лиц <50 лет выявил отличия между здоровыми и больными с различными вариантами ИБС. В подгруппе пациентов без сердечно-сосудистого анамнеза по сравнению со здоровыми ОСА оказались поражены в 77% случаев ($p<0,05$), аорта — в 13%, артерии мышечного типа — в 29% ($p<0,05$); у пациентов с сердечно-сосудистым анамнезом, соответственно, в 71% ($p<0,05$), 5% и 34% ($p<0,05$). В старшей возрастной группе пациентов без кардиоваскулярного анамнеза и с таковым ОСА оказались поражены в 84% и 94% ($p<0,05$), аорта — в 92% и 87% ($p<0,05$), артерии мышечного типа — в 42-44% ($p<0,05$). Согласно данным ROC-анализа, у пациентов <50 лет площадь под кривой (AUC) для толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) составила

0,830, порог 622,3 ($p=0,000$); для индекса жесткости β AUC=0,850, порог 7,01 ($p=0,002$); для L-/CAVI₁ AUC=0,742, порог 7,3 ($p=0,000$). У больных >50 лет для ТКИМ AUC=0,948, порог 607,5 ($p=0,000$); для индекса жесткости β AUC=0,740, порог 8,84 ($p=0,000$); для L-/CAVI₁ AUC=0,861, порог 8,4 ($p=0,000$).

Заключение. Своевременное выявление маркеров артериосклероза с помощью неинвазивных методик может улучшить прогнозирование сердечно-сосудистых событий. Комплексное неинвазивное исследование артерий с определением ТКИМ, индекса β , L-/CAVI₁, вероятно, позволит идентифицировать молодых людей с неблагоприятным абсолютным сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистый анамнез, коронарный атеросклероз, артериальная жесткость, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/04-2020

Рецензия получена 27/04-2020

Принята к публикации 18/05-2020



Для цитирования: Хромова А.А., Салямова Л.И., Квасова О.Г., Олейников В.Э. Традиционные факторы риска и состояние артериального русла у пациентов с ишемической болезнью сердца моложе и старше 50 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2541. doi:10.15829/1728-8800-2020-2541

Conventional risk factors and arterial bed parameters in patients with coronary artery disease younger and older than 50 years

Khromova A. A., Salyamova L. I., Kvasova O. G., Oleinikov V. E.
Penza State University. Penza, Russia

Aim. To study conventional risk factors and arterial stiffness parameters to identify non-invasive markers of coronary atherosclerosis in patients with and without history of cardiovascular disease, with premature and physiological vascular aging.

Material and methods. The study included 198 patients with coronary artery disease (CAD) and 57 healthy people. The subjects were divided into two cohorts: younger and older than 50 years. Each group included patients with newly diagnosed acute coronary syndrome with/without history of cardiovascular disease (CAD and/or hypertension). Conventional risk factors were analyzed in all subjects. Ultrasound radio-frequency of common carotid arteries (CCA), applanation tonometry, volume sphygmography were performed.

Results. Analysis of arterial parameters in individuals <50 years old revealed differences between healthy people and patients with CAD. In the

subgroup of patients without a history of cardiovascular disease compared with healthy people, CCA were damaged in 77% ($p<0,05$), aorta — in 13%, muscular arteries — in 29% ($p<0,05$); in patients with a history of cardiovascular disease, in 71% ($p<0,05$), 5% and 34% ($p<0,05$), respectively. In the older age group of patients with and without history of cardiovascular disease, CCA were damaged in 84% and 94% ($p<0,05$), aorta — in 92% and 87% ($p<0,05$), muscular arteries — in 42-44% ($p<0,05$), respectively. According to the ROC analysis, in patients <50 years old, the area under the curve (AUC) for the intima-media thickness (IMT) was 0,830, the threshold — 622,3 ($p=0,000$); for the beta stiffness index — 0,850, threshold — 7,01 ($p=0,002$); for L-/CAVI₁ — 0,742, threshold — 7,3 ($p=0,000$). In patients >50 years of age, AUC for the IMT was 0,948, threshold — 607,5 ($p=0,000$); for the beta stiffness index — 0,740, threshold — 8,84 ($p=0,000$); for L-/CAVI₁ — 0,861, threshold — 8,4 ($p=0,000$).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (902) 203-31-40

e-mail: v.oleynikov@gmail.com

[Хромова А.А. — старший преподаватель кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7239-6620, Салямова Л.И. — доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-7130-0316, Квасова О.Г. — старший преподаватель кафедры, ORCID: 0000-0001-7008-6995, Олейников В.Э. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259].

Conclusion. Timely identification of atherosclerotic markers using non-invasive techniques can improve the prediction of cardiovascular events. A comprehensive non-invasive examination of the arteries with determination of IMT, beta stiffness index, and L-/CAV₁ will probably identify young people with an unfavorable absolute cardiovascular risk.
Key words: coronary artery disease, history of cardiovascular disease, coronary atherosclerosis, arterial stiffness, risk factors.

Relationships and Activities: none.

Khromova A.A. ORCID: 0000-0001-7239-6620, Salyamova L.I. ORCID: 0000-0001-7130-0316, Kvasova O.G. ORCID: 0000-0001-7008-6995, Oleinikov V.E.* ORCID: 0000-0002-7463-9259.

*Corresponding author:
v.oleynikof@gmail.com

Received: 07/04-2020

Revision Received: 27/04-2020

Accepted: 18/05-2020

For citation: Khromova A.A., Salyamova L.I., Kvasova O.G., Oleinikov V.E. Conventional risk factors and arterial bed parameters in patients with coronary artery disease younger and older than 50 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2541. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2541

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, кФСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОСА — общие сонные артерии, ОХС — общий холестерин, ПАДАо — пульсовое давление в аорте, САД — систолическое артериальное давление, САДАо — систолическое давление в аорте, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, AUC (Area under curve) — площадь под кривой, В-РВВ — скорость распространения пульсовой волны в артериях мышечного типа, DC — коэффициент поперечной растяжимости, L-/CAV₁ — сердечно-лодыжный сосудистый индекс справа и слева, locPWV — локальная скорость распространения пульсовой волны, R/L-PWV — скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно эластического типа справа и слева.

Введение

В последнее десятилетие в России прослеживается отчетливая тенденция к снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). Однако смертность при остром инфаркте миокарда (ИМ) остается высокой [1]. Согласно данным Федеральной службы Государственной статистики, количество умерших от этой формы ИБС в 2005г составило 44,6 на 100 тыс. населения, в 2017 и 2018гг — 40,0 и 38,8, соответственно. В то же время смертность от ИБС снизилась с 435,9 до 308,7 на 100 тыс. населения [2].

Важной социально-экономической проблемой является высокая распространенность ИМ среди молодых людей, нередко выступающего в качестве дебюта ИБС. По данным Egiziano G, et al. (2013), только у 25% “молодых” пациентов наблюдалась загрудинная боль в течение месяца, предшествующего острому коронарному событию [3]. Поэтому представляется актуальной своевременная диагностика коронарного атеросклероза с последующим проведением профилактических мероприятий.

Заболеваемость ИБС ассоциирована с целым рядом модифицируемых и немодифицируемых факторов риска (ФР). Исследования последних лет демонстрируют высокую распространенность таких традиционных факторов, как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, курение, ожирение, гиподинамия [4]. Однако классические ФР не всегда предшествуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, при обследовании 542 тыс. пациентов с первичным ИМ без диагностированной ранее сердечно-сосудистой патологии оценивали госпитальную смертность и ФР, указанные выше. Выявлено, что у 14,4% испытуемых не было ни одного из пяти перечисленных факторов, однако смертность в этой группе лиц составила 14,9% [5].

Следовательно, для оценки сердечно-сосудистого риска необходим дальнейший поиск новых лабораторных и инструментальных биомаркеров, которые позволили бы уточнить индивидуальный риск развития ССЗ [6, 7].

Цель настоящего исследования состояла в изучении классических ФР и структурно-функциональных свойств артерий различного калибра для выявления маркеров неинвазивной диагностики поражения коронарных артерий у больных ИБС с сердечно-сосудистым анамнезом и без него в условиях раннего и физиологического сосудистого старения.

Материал и методы

В открытое, одномоментное, сравнительное исследование включены 198 больных разными формами ИБС и 57 здоровых людей. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Пензенского государственного университета. Обследуемые подписывали информированное согласие до включения в исследование.

Критерии включения больных: возраст 30–65 лет; ИБС, подтвержденная коронароангиографией, изменениями на электрокардиограмме и/или динамикой кардиоспецифических ферментов, документированной госпитализацией по поводу нестабильной стенокардии. Критериями исключения являлись тяжелая сопутствующая патология; сердечная недостаточность III-IV функционального класса (ФК), сахарный диабет, нарушение мозгового кровообращения за последние 6 мес., хроническая болезнь почек >3а стадии, систолическое (САД) >180 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) >110 мм рт.ст.

Первичный ИМ диагностировали у 101 больного; 79 человек страдали нестабильной стенокардией, 18 пациентов — стабильной стенокардией III-IV ФК в соответствии с Канадской классификацией. Средний возраст больных составил 51,4±6,2 года.

Больных разделили на две группы: 1-я была сформирована из 102 пациентов с впервые диагностированным

Таблица 1

Классические факторы риска ИБС в группах сравнения

Группы	Моложе 50 лет (n=118)			Старше 50 лет (n=137)		
	Здоровые (n=28)	Без анамнеза ССЗ (n=52)	С анамнезом ССЗ (n=38)	Здоровые (n=29)	Без анамнеза ССЗ (n=50)	С анамнезом ССЗ (n=58)
Возраст (лет)	42,4±3,7	43 (40; 48,5)	43 (40; 49)	57,3±4,8	58,2±5,1	57 (52; 63)
Мужчины, n (%)	11 (39%)	39 (75%)*	23 (61%) [†]	14 (48%)	25 (50%)	34 (59%)
Женщины, n (%)	17 (61%)	13 (25%)*	15 (39%) [†]	15 (52%)	25 (50%)	24 (41%)
Табакокурение, n (%)	0 (0%)	33 (63,5%)*	31 (81,6%) [†]	0 (0%)	40 (80%)*	15 (86,2%) [†]
Абдоминальное ожирение, n (%)	3 (10,7%)	24 (46,2%)*	24 (65,8%) [†]	4 (13,8%)	36 (72%)*	45 (77,6%) [†]
Отягощенная наследственность, n (%)	5 (17,9%)	40 (76,9%)*	30 (78,9%) [†]	4 (13,7%)	26 (52%)*	34 (58,6%) [†]
Анамнез АГ, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (57,9%) ^{‡§}	0 (0%)	0 (0%)	39 (67,2%) ^{‡§}
САД, мм рт.ст.	115 (110; 120)	118,5±11,7	120,6±13,4	120 (110; 125)	117 (110; 120)	120 (110; 125)
ДАД, мм рт.ст.	75 (70; 80)	74,5 (70; 80)	75 (70; 85)	80 (70; 80)	75 (65; 80)	80 (70; 80)

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении, при распределении, отличном от нормального, — в виде Me (Q25%; Q75%); * — $p < 0,05$ — достоверные отличия между подгруппами здоровых лиц и пациентов без анамнеза ССЗ; [†] — $p < 0,05$ — достоверные отличия между подгруппами здоровых и больных с анамнезом ССЗ; [‡] — $p < 0,05$ — достоверные отличия между группами пациентов без анамнеза и с анамнезом ССЗ.

острым коронарным синдромом (ОКС) без анамнеза ИБС и АГ. Во 2-ю группу вошли 96 человек с ССЗ в анамнезе: любая форма ИБС у 82 (85,4%) человек длительностью 4 (1; 7) года и/или АГ, которой 69 (72%) пациентов страдали на протяжении 7 (3; 9) лет.

Контрольная группа состояла из 57 здоровых добровольцев. Средний возраст составил 47,2 (43; 59) лет. Критерии включения: отсутствие жалоб, анамнестических, физических, лабораторных (липидный спектр, глюкоза крови) и инструментальных (электрокардиография) данных, указывающих на кардиоваскулярную или иную патологию; оптимальные/нормальные значения офисного артериального давления (АД) в соответствии с рекомендациями экспертов РМОАГ/РКО (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии/Российское кардиологическое общество); отсутствие любой медикаментозной терапии.

В настоящем исследовании анализировали традиционные ФР: возраст, пол, отягощенную наследственность, гиперхолестеринемию, АГ, курение, абдоминальное ожирение, которое определяли по окружности талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин.

Определяли следующие лабораторные показатели крови: глюкоза, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой (ЛНП) и высокой (ЛВП) плотности, триглицериды (ТГ), — на аппарате OLYMPUS AU400 (“Olympus corporation”, Япония).

Общие сонные артерии (ОСА) исследовали в автоматическом режиме технологией RF на ультразвуковом сканере MyLab90 (“Esaote”, Италия). Регистрировали толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ), индекс жесткости β , коэффициент поперечной растяжимости DC, локальную скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) — locPWV [8].

Методом апplanationной тонометрии определяли систолическое (САД_{ао}), пульсовое (ПАД_{ао}) давление в аорте, каротидно-феморальную СРПВ (кфСРПВ) на приборе SphygmoCor (“AtCorMedical”, Австралия).

С помощью объемной сфигмографии на аппарате VS-1000 (“Fukuda Denshi”, Япония) анализировали СРПВ в артериях преимущественно эластического типа справа и слева (R/L-PWV), в артериях мышечного типа (B-PWV), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс CAVI справа и слева (L-/CAVI_l).

Инструментальное обследование больных ИБС осуществляли на фоне стандартной фармакотерапии, которую проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России для этой категории пациентов.

Статистический анализ проводили с помощью лицензионной программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Параметрические данные представлены в виде $M \pm SD$, непараметрические — Me (Q25%; Q75%). При параметрическом распределении использовали критерий Стьюдента; при непараметрическом распределении — критерий Манна-Уитни. Для изучения верно и неверно классифицированных примеров, определения пороговых значений использовали ROC-анализ. При $p < 0,05$ различия считали достоверными.

Результаты

Для изучения структурно-функционального состояния артерий обследуемых разделили на две группы: моложе и старше 50 лет. В каждую группу вошли здоровые лица, пациенты с анамнезом ССЗ и без такого анамнеза. Сравнимые лица в каждой возрастной группе не различались по возрасту и значениям клинического АД (таблица 1).

Анализ ФР в группах моложе и старше 50 лет выявил высокую частоту курения, абдоминального ожирения, отягощенной наследственности среди больных с ССЗ и без по сравнению со здоровыми лицами (таблица 1). Кроме того, среди пациентов моложе 50 лет преобладали мужчины. Более поло-

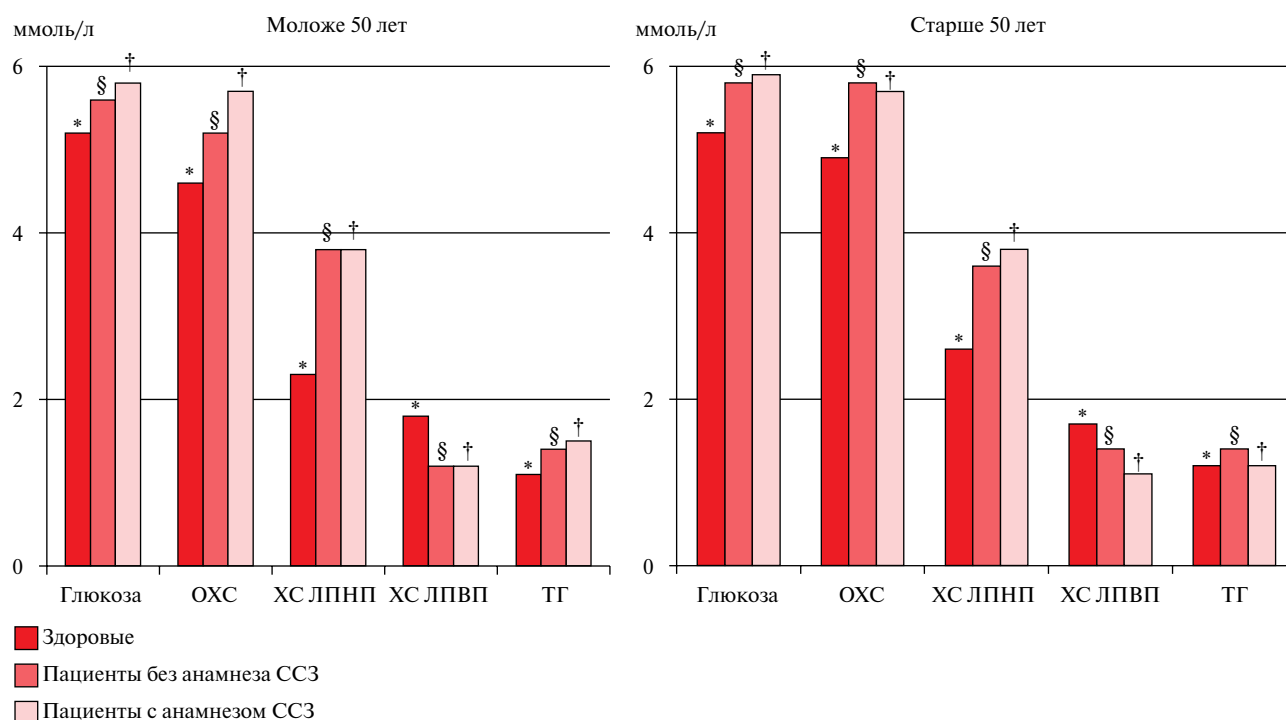


Рис. 1 Показатели биохимического анализа крови в группах сравнения.

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверные отличия между подгруппами здоровых лиц и пациентов без анамнеза ССЗ; † — $p < 0,05$ — достоверные отличия между подгруппами здоровых и больных с анамнезом ССЗ; § — $p < 0,05$ — достоверные отличия между подгруппами пациентов без анамнеза и с анамнезом ССЗ.

вины больных с сердечно-сосудистым анамнезом обеих возрастных групп страдали АГ.

Среди лиц моложе и старше 50 лет выявлены схожие различия по всем анализируемым лабораторным показателям. Так, у больных ИБС с анамнезом ССЗ и без такового по сравнению с контрольной группой отмечен более высокий уровень глюкозы крови. Более атерогенный липидный спектр проявлялся в виде повышенного уровня ОХС, ХС ЛНП, ТГ и сниженного уровня ХС ЛВП. При этом более выраженные различия в параметрах углеводного и липидного профиля наблюдались в группе пациентов с положительным анамнезом по ССЗ (рисунок 1).

Результаты неинвазивного исследования артерий продемонстрировали отличие пациентов с различными вариантами ИБС от здоровых добровольцев по большинству параметров (таблица 2). В частности, у лиц моложе 50 лет по данным ультразвукового исследования ОСА технологией RF показатели ТКИМ, индекс β , IocPWV были наименьшими у здоровых и наиболее высокими у больных ИБС с разным сердечно-сосудистым анамнезом. Коэффициент растяжимости ДС оказался наибольшим в контрольной подгруппе. Наличие или отсутствие анамнеза ССЗ сопровождалось сопоставимым ухудшением структурно-функциональных свойств ОСА. В старшей возрастной группе параметры жесткости у здоровых лиц достоверно отличались от таковых у больных ИБС, у которых определяющим факто-

ром ухудшения большинства ультразвуковых показателей стала не только манифестация ИБС, но и длительность сердечно-сосудистого анамнеза. В то же время коэффициент растяжимости ДС оказался одинаково снижен у всех обследуемых старше 50 лет.

По данным аппланационной тонометрии, больные ИБС и здоровые моложе и старше 50 лет не различались по значениям АД в аорте, что, вероятно, связано с отсутствием отмывочного периода накануне обследования. При этом значения кфСРПВ у лиц молодого возраста с впервые выявленным ССЗ в виде острого коронарного синдрома (ОКС) были сопоставимы с больными, имеющими такой анамнез, и достоверно отличались от здоровых людей. У обследуемых старше 50 лет минимальные значения параметра зафиксированы в контрольной группе, промежуточные у пациентов без анамнеза ССЗ и максимальные у больных, длительно страдавших ССЗ (таблица 2).

Результаты объемной сфигмографии подтверждают наличие признаков раннего сосудистого старения у больных ИБС молодого возраста без предшествующей сердечно-сосудистой патологии. Выявлено сопоставимое увеличение СРПВ в артериях преимущественно эластического и мышечного типа, индекса CAVI в обеих подгруппах пациентов по сравнению со здоровыми. Схожие результаты получены у обследуемых старше 50 лет.

Таблица 2

Показатели структурно-функционального состояния крупных артерий в группах сравнения

Группы	Моложе 50 лет (n=118)			Старше 50 лет (n=137)		
	Здоровые (n=28)	Без анамнеза ССЗ (n=52)	С анамнезом ССЗ (n=38)	Здоровые (n=29)	Без анамнеза ССЗ (n=50)	С анамнезом ССЗ (n=58)
Показатели технологии RF						
ТКИМ, $\mu\text{м}$	457,8 $\pm$ 68,4	628,2 $\pm$ 120,1*	632,4 $\pm$ 132,1 [†]	539,5 (504; 582,5)	689,8 (599,5; 799)*	764,3 $\pm$ 133,7 [§]
DC, 1/кПа	0,03 $\pm$ 0,01	0,02 (0,02; 0,03)*	0,02 (0,02; 0,03) [†]	0,02 $\pm$ 0,01	0,02 (0,02; 0,02)	0,02 (0,01; 0,02)
Индекс β	5,5 $\pm$ 1,2	7,9 (7,03; 10,1)*	9,1 (7,7; 11,2) [†]	6,7 $\pm$ 1,1	8,4 (6,8; 11,3)*	10,4 (7,7; 17,0) [§]
locPWV, м/с	5,3 (5,1; 5,9)	6,5 (6,0; 7,6)*	7,2 $\pm$ 1,4 [†]	6,4 $\pm$ 0,9	7,2 (6,2; 7,7)*	8,4 $\pm$ 2,0 [§]
Показатели аппланационной тонометрии						
кфСРПВ, м/с	6,8 $\pm$ 0,9	7,4 (6,2; 9,0)*	7,6 $\pm$ 1,3 [†]	7,8 (7,6; 8,1)	8,7 $\pm$ 1,9*	9,5 (8,2; 11,1) [§]
САДао, мм рт.ст.	102,4 $\pm$ 8,2	101,7 $\pm$ 9,9	103,8 $\pm$ 8,6	108,5 $\pm$ 11,7	105 (96; 112)	107,1 $\pm$ 11,9
ПАДао, мм рт.ст.	27,3 $\pm$ 5,2	28,6 $\pm$ 6,3	28,4 $\pm$ 5,5	31,5 (25; 37)	31,2 $\pm$ 8,5	30,5 (27; 34)
Показатели объемной сфигмографии						
R-/L-PWV, м/с	10,2 $\pm$ 1,8	12,1 $\pm$ 1,6*	12,5 (11,4; 13,5) [†]	9,1 $\pm$ 1,7	12,7 (11,7; 13,9)*	13,3 $\pm$ 2,2 [†]
B-PWV, м/с	6,7 (6,0; 7,3)	7,3 $\pm$ 1,8*	7,7 $\pm$ 1,4 [†]	7,2 (6,1; 7,5)	7,9 $\pm$ 1,6*	8,0 (6,8; 9,3) [†]
L-/CAVI ₁	6,4 $\pm$ 0,8	7,9 (7,1; 8,7)*	8,1 (7,3; 8,8) [†]	7,2 (6,1; 7,7)	8,2 (7,4; 9,2)*	8,5 (7,9; 8,9) [†]

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении, при распределении, отличном от нормального, — в виде Me (Q25%; Q75%); * — $p < 0,05$ — достоверные отличия между подгруппами здоровых лиц и пациентов без анамнеза ССЗ; [†] — $p < 0,05$ — достоверные отличия между подгруппами здоровых и больных с анамнезом ССЗ; [§] — $p < 0,05$ — достоверные отличия между подгруппами пациентов без анамнеза и с анамнезом ССЗ.

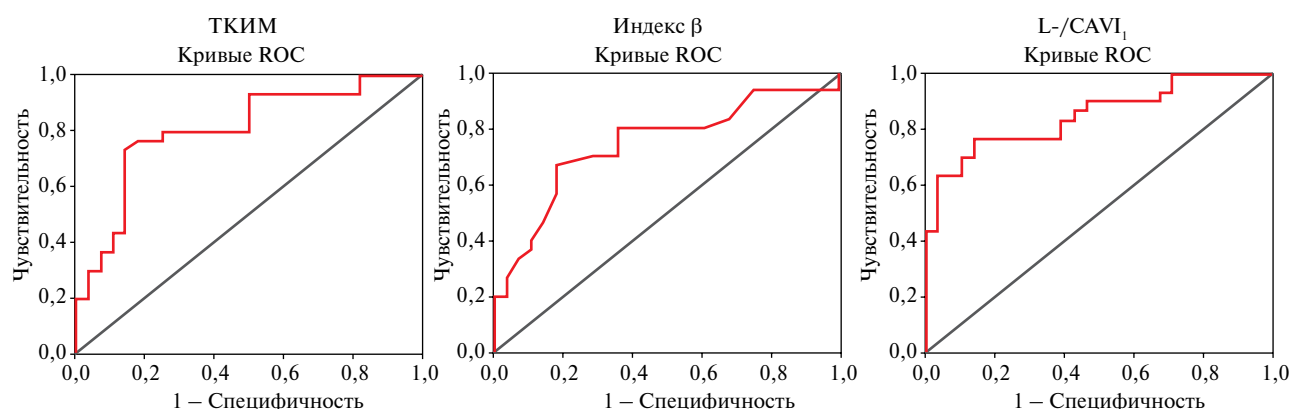


Рис. 2 ROC-кривые параметров артериальной ригидности у пациентов моложе 50 лет (для ТКИМ AUC=0,830, порог 622,3; для индекса жесткости β AUC=0,850, порог 7,01; для L-/CAVI₁ AUC=0,742, порог 7,3).

Детальный анализ параметров структурно-функционального состояния артерий у лиц моложе 50 лет выявил достоверные различия между здоровыми и пациентами с разными вариантами течения ИБС, причем последние имели сопоставимую частоту поражения исследуемых участков артериального русла. В частности, в подгруппе больных без сердечно-сосудистого анамнеза по сравнению со здоровыми ОСА оказались поражены в 77% случаев ($p < 0,05$), аорта — в 13%, артерии преимущественно мышечного типа — в 29% ($p < 0,05$); у пациентов с анамнезом ССЗ, соответственно, в 71% ($p < 0,05$), 5% и 34% ($p < 0,05$). В старшей возрастной группе отсутствие или наличие анамнеза ССЗ оказалось связано с высокой частотой поражения ОСА — в 84% и 94% случаев ($p < 0,05$), аорты — в 92% и 87% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Изменения артерий преимущественно мышечного типа были выявлены в 42–44% случаев ($p < 0,05$).

С помощью ROC-анализа была изучена эффективность неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза на основе параметров сосудистой жесткости. Были построены ROC-кривые с определением площади под кривой (AUC), пороговых значений, чувствительности и специфичности. Наилучшие результаты получены для показателей ТКИМ, индекс β , L-/CAVI₁.

В группе моложе 50 лет площадь под кривой AUC для ТКИМ оказалась равна 0,830 — 95% доверительный интервал (ДИ): 0,674–0,933 ($p = 0,000$), пороговое значение показателя составило 622,3 мкм с чувствительностью 89% и специфичностью 78%. Для индекса жесткости β AUC составила 0,850; 95% ДИ: 0,763–0,934 ($p = 0,002$), пороговое значение —

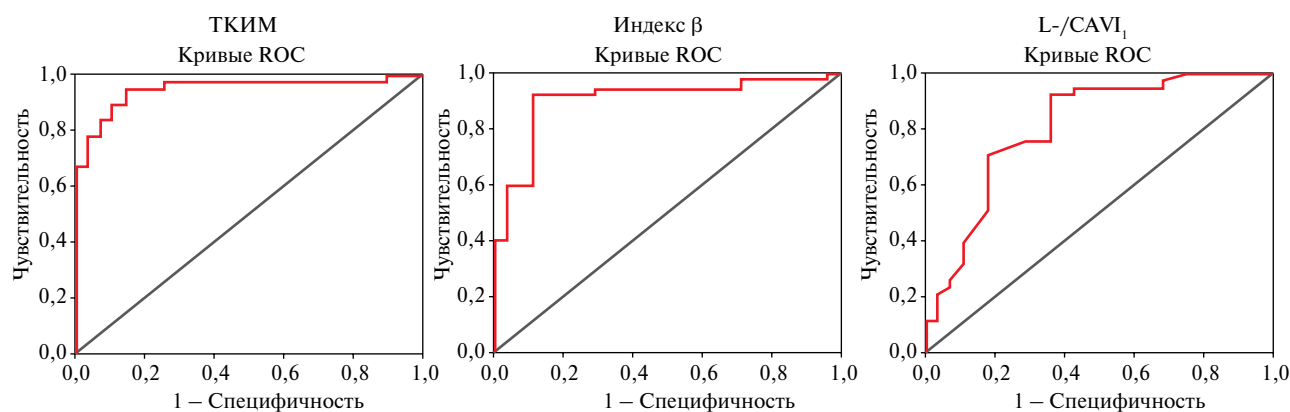


Рис. 3 ROC-кривые параметров артериальной ригидности у пациентов старше 50 лет (для ТКИМ AUC=0,948, порог 607,5; для индекса жесткости β AUC=0,740, порог 8,84; для L-/CAVI₁ AUC=0,861, порог 8,4).

7,01 с чувствительностью 86% и специфичностью 65%. Для L-/CAVI₁ AUC равна 0,742; 95% ДИ: 0,687–0,869 ($p=0,000$), пороговое значение составило 7,3 с чувствительностью 93% и специфичностью 54% (рисунок 2).

В старшей возрастной группе для параметра ТКИМ площадь под кривой AUC=0,948; 95% ДИ: 0,892–0,996 ($p=0,000$), пороговое значение составило 607,5 мкм с чувствительностью и специфичностью 88 и 64%, соответственно. Для индекса жесткости β AUC=0,740; 95% ДИ: 0,690–0,881 ($p=0,000$), пороговое значение — 8,84 с чувствительностью 89% и специфичностью 52%. Для L-/CAVI₁ AUC оказалась равна 0,861; 95% ДИ: 0,743–0,939 ($p=0,000$), пороговое значение — 8,4 с чувствительностью 90% и специфичностью 52% (рисунок 3).

Обсуждение

ИБС остается одной из основных проблем современной кардиологии, всё чаще поражая людей молодого возраста. Внедрение стратификационных шкал оценки сердечно-сосудистого риска и воздействие на ФР позволили снизить частоту возникновения заболевания. Однако в настоящее время такой алгоритм не учитывает людей моложе 40–45 лет, фактически относя их к группе низкой вероятности развития сердечно-сосудистых катастроф [9].

Структура классических ФР определяется возрастом больных. Так, у молодых лиц в отличие от старшей возрастной группы развитие ИБС ассоциировано, в первую очередь, с курением, отягощенной наследственностью, ожирением, в меньшей степени — с АГ и СД [10]. В настоящем исследовании пациенты моложе 50 лет с анамнезом ССЗ и без такого анамнеза в преобладающем большинстве случаев курили и имели отягощенную наследственность. Кроме того, среди больных ИБС по сравнению с группой здоровых преобладали мужчины.

Реже выявлялись такие ФР, как абдоминальное ожирение и АГ. Признаки дислипидемии законо-

мерно чаще наблюдались у больных ИБС в отличие от здоровых, что отмечалось и в других исследованиях [6]. Причем в подгруппах моложе 50 лет нарушение липидного обмена диагностировали у 84,6% больных с манифестацией ССЗ в форме ОКС и у 92,1% лиц с длительным кардиоваскулярным анамнезом. Схожие результаты были получены у лиц старшего возраста.

Согласно данным различных исследований, наличие одного и более ФР наблюдается у большинства больных ИБС, достигая 85–90% [10]. В настоящей работе все пациенты молодого возраста имели два и более ФР. У 43% здоровых людей также отмечались один или два ФР. Среди всех больных старше 50 лет были выявлены минимум 3 классических ФР; лица контрольной подгруппы в 38% имели один или два ФР.

Как видно из представленных данных, развитие ИБС в молодом возрасте оказалось связано с ухудшением всех изучаемых параметров структурно-функционального состояния артерий, кроме САД_{ао} и ПАД_{ао}. Причем наличие или отсутствие анамнеза ССЗ не влияло на выраженность изменений сосудистой стенки. У больных ИБС без сердечно-сосудистого анамнеза старше 50 лет выявлены схожие изменения по сравнению с контрольной группой здоровых. Наличие ИБС и/или АГ в анамнезе у данной возрастной группы пациентов ассоциировалось с максимально выраженными показателями жесткости ОСА и аорты.

По результатам настоящей работы была изучена возможность оценки вероятности наличия коронарного атеросклероза на основе параметров артериальной жесткости. Результаты ROC-анализа представлены для здоровых людей и больных с доказанной ИБС в возрастных когортах моложе и старше 50 лет. Анализ ROC-кривых продемонстрировал наиболее высокую диагностическую ценность таких показателей, как ТКИМ (технологией RF), индекс β , L-/CAVI₁.

Чувствительность теста неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза колебалась в пределах 86-93% с наибольшим значением для показателя L-/CAVI₁ в группе моложе 50 лет. Специфичность составила 52-78% с наименьшим количеством ложноположительных результатов для ТКМ также в группе моложе 50 лет. У лиц старшей возрастной когорты выявлены менее выраженные чувствительность и специфичность данных показателей, что, по-видимому, связано с большей жесткостью артериальной стенки у лиц старшего возраста.

Заключение

В настоящее время усилия здравоохранения направлены на снижение высокой распространенности и смертности от ИБС. Современные шкалы оценки риска ССЗ на основе традиционных ФР несовершенны в прогнозировании развития заболевания, особенно среди лиц молодого возраста [9].

Литература/References

1. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Vaysman DSh. Opportunities and Problems of Analysis of Mortality from Myocardial Infarction According to Medical Certificates of Death (on the Example of the Tula Region). *Kardiologiya*. 2019;59(7):5-10. (In Russ.) Дракпина О.М., Самородская И.В., Вайсман Д.Ш. Возможности и проблемы анализа смертности от инфаркта миокарда на основании данных медицинских свидетельств о смерти (на примере Тульской области). *Кардиология*. 2019;59(7):5-10. doi:10.18087/cardio.2019.7.n417.
2. Zdravookhranenie v Rossii. 2019: Stat.sb. M.: Rosstat, 2019. p. 170. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб. М.: Росстат, 2019. с. 170. ISBN: 978-5-89476-470-2.
3. Egiziano G, Akhtari S, Pilote L, et al. Sex differences in young patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med*. 2013;30(3):e108-14. doi:10.1111/dme.12084.
4. Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, et al. on behalf of the ESSE-RF study work team. Comorbidities of ischemic heart disease with other non-communicable diseases in adult population: age and risk factors association. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(4):44-51. (In Russ.) Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(4):44-51. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-44-51.
5. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, et al. Number of Coronary Heart Disease Risk Factors and Mortality in Patients With First Myocardial Infarction. *JAMA*. 2011;306(19):2120-7. doi:10.1001/jama.2011.1654.
6. Koshelskaya OA, Suslova TE, Kologrivova IV, et al. Metabolic, Inflammatory and Imaging Biomarkers in Evaluation of Coronary Arteries Anatomical Stenosis in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):4-9. (In Russ.) Кошельская О.А., Суслова Т.Е., Кологривова И.В. и др. Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке анатомического стеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1):4-9. doi:10.20996/1819-6446-2020-01-01.
7. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Yarovaya EA, Boytsov SA. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):132-8. (In Russ.) Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.А., Бойцов С.А. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(6):132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.
8. Oleynikov VE, Salyamova LI, Burko NV et al. Ultrasound Evaluation of the Great Arteries Based on the Analysis of Radio-Frequency Signal. *J Biomedical Engineering*. 2017;50(5):48-51. doi:10.1007/s10527-017-9654-2.
9. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
10. Andreenko EY, Yavelov IS, Loukianov MM, et al. Ischemic Heart Disease in Subjects of Young Age: Current State of the Problem. Prevalence and Cardio-Vascular Risk Factors. *Kardiologiya*. 2018;58(10):53-8. (In Russ.) Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. *Кардиология*. 2018;58(10):53-8. doi:10.18087/cardio.2018.10.10184.
11. Nilsson P. Early Vascular Ageing — A Concept in Development. *European Endocrinology*. 2015;11(1):26-31. doi:10.17925/EE.2015.11.01.26.

Комплексное неинвазивное исследование артерий с определением ТКМ, индекса β , L-/CAVI₁, вероятно, позволит идентифицировать молодых людей с неблагоприятным абсолютным риском сердечно-сосудистых осложнений.

По мнению многих исследователей, влияние ФР на сосудистую стенку начинается уже в раннем возрасте, поэтому артериосклероз рассматривается как более ранняя стадия поражения сосудистой стенки, чем атеросклероз [11]. Своевременное выявление маркеров артериосклероза с помощью неинвазивных доступных методик исследования может улучшить прогнозирование сердечно-сосудистых событий и способствовать проведению своевременных профилактических мероприятий.

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

Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25-64 лет

Баланова Ю.А.¹, Имаева А.Э.¹, Куценко В.А.^{1,2}, Капустина А.В.¹, Муромцева Г.А.¹, Евстифеева С.Е.¹, Максимов С.А.¹, Карамнова Н.С.¹, Яровая Е.Б.^{1,2}, Шальнова С.А.¹, Драпкина О.М.¹, от имени рабочей группы[#]

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова. Москва, Россия

Цель. Оценка ассоциаций метаболического синдрома (МС) с социально-демографическими и поведенческими показателями в российской популяции 25-64 лет.

Материал и методы. В рамках исследования ЭССЕ-РФ 2 в 2017г обследованы представительные выборки населения четырех регионов России (Краснодарский край, Омская и Рязанская области, Республика Карелия): мужчины (n=3011) и женщины (n=3721) в возрасте 25-64 лет. Отклик ~80%. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Все обследованные были опрошены по стандартному вопроснику, сформированному по модульному принципу. В анализ включали регион проживания, тип поселения, возрастные группы, уровень образования, семейное положение, экономические условия жизни, поведенческие привычки, анамнестические данные. Выполнялись антропометрические измерения, измерение артериального давления (АД) тонометром Omron и определение показателей липидного спектра в венозной крови. Диагноз МС выставлялся, согласно критериям IDF (2006г). Статистический анализ выполнялся с помощью среды статистического анализа R 3.6.1 с открытым исходным кодом.

Результаты. Абдоминальное ожирение (АО) выявлено у 49,7% мужчин и 61,6% женщин. Ожирение по индексу массы тела — у 31,6% обследованных (28,6% мужчин и 34% женщин). Частота МС во всей выборке составила 33,0% и увеличивалась с возрастом. В группе 35-44 лет распространенность МС была статистически значимо выше среди мужчин, а среди 55-64 летних — среди женщин. При изучении распределения компонентов МС установлено, что АО в сочетании с двумя компонентами наблюдалось у 17,2% обследованных; АО с тремя компонентами — у 11,8%, АО с четырьмя компонентами — у 4%. Наибольшая распространенность МС отмечена в Рязанской области (мужчины — 42,0, женщины — 37,4%), наименьшая в — Республике Карелия (мужчины — 25,8, женщины — 29,6%).

С помощью однофакторной логистической регрессии с учетом поправки на возраст у мужчин выявлены статистически значимые ассоциации МС с курением в прошлом, низкой физической активностью и злоупотреблением алкоголем. Повышенное АД и нарушения липидного профиля достоверно ассоциировались

со сниженным доходом. АО статистически значимо ассоциировалось с браком. Риск наличия сахарного диабета и повышенного уровня глюкозы крови аналогично был ниже у одиноких мужчин. Среди женщин риск МС был выше при отсутствии высшего образования, низком доходе, курении и низком потреблении овощей и фруктов. У женщин, проживающих в сельской местности, выше риск АО и повышенного АД. Риск наличия нарушений липидного обмена был выше среди женщин со средним образованием. Большинство указанных ассоциаций подтвердил и многофакторный анализ.

Заключение. МС выявлен у 33% россиян в возрасте 25-64 лет. Доля лиц с МС увеличивается с возрастом, что в связи с увеличением продолжительности жизни населения РФ позволяет предположить рост общего числа лиц, имеющих данную патологию. Факторами риска, имеющими значимые ассоциации с МС у женщин, являются курение, недостаточное потребление овощей и фруктов, отсутствие высшего образования и доход ниже среднего. Статистически значимые ассоциации наличия МС у мужчин связаны с чрезмерным потреблением алкоголя, курением и низкой физической активностью. МС — симптомокомплекс, снизить частоту которого в популяции возможно за счет изменения образа жизни и привычек при необходимости в сочетании с медикаментозной терапией.

Ключевые слова: метаболический синдром, социально-демографические показатели, курение, алкоголь, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

***Рабочая группа:** Самохина Ю.Ю., Редько А.Н., Алексеенко С.Н., Губарев С.В., Викторова И.А., Ливзан М.А., Гришечкина И.А., Рожкова М.Ю., Прищепа Н.Н., Везикова Н.Н., Скопец И.С., Якушин С.С., Филиппов Е.В., Добрынина Н.В., Никулина Н.Н., Переверзева К.Г., Мосейчук К.А.

Поступила 02/06-2020

Получена рецензия 16/06-2020

Принята к публикации 09/07-2020



*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: JBalanova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (916) 283-61-42

[Баланова Ю. А. — к. м.н., в. н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Имаева А. Э. — к. м.н., с. н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Куценко В. А. — ¹н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ²аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Капустина А. В. — с. н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Муромцева Г. А. — к. б.н., в. н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Евстифеева С. Е. — к. м.н., с. н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Максимов С. А. — д. м.н., в. н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Карамнова Н. С. — к. м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8604712X, Яровая Е. Б. — ¹д.мат.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ²профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Шальнова С. А. — д. м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Драпкина О. М. — д. м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Для цитирования: Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Максимов С.А., Карамнова Н.С., Яровая Е.Б., Шальнова С.А., Драпкина О.М., от имени рабочей группы. Метаболический синдром и его ассоциации с соци-

ально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25-64 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2600. doi:10.15829/1728-8800-2020-2600

Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25-64 years

Balanova Yu. A.¹, Imaeva A. E.¹, Kutsenko V. A.^{1,2}, Kapustina A. V.¹, Muromtseva G. A.¹, Evstifeeva S. E.¹, Maksimov S. A.¹, Karamnova N. S.¹, Yarovaya E. B.^{1,2}, Shalnova S. A.¹, Drapkina O. M.¹, on behalf of the working group[#]

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. To assess the associations of metabolic syndrome (MS) with socio-demographic and behavioral factors in the Russian population aged 25-64 years.

Material and methods. As part of the ESSE-RF 2 study, representative samples of the population of four Russian regions (Krasnodar Krai, Omsk and Ryazan Oblasts, Republic of Karelia) were examined: men (n=3011) and women (n=3721) aged 25-64 years. The response rate was approximately 80%. The study was approved by the Independent Ethics Committee of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. All subjects were interviewed using a standard questionnaire. We analyzed the region and type of residence (urban/rural area), age, educational level, marital and economic status, behavioral habits, and medical history data. Anthropometric measurements were performed. Blood pressure (BP) was measured with an Omron BP monitor. Lipid profile were assessed. MS was diagnosed according to the IDF criteria (2006). Statistical analysis was performed using the R 3.6.1 software package.

Results. Abdominal obesity (AO) was found in 49,7% of men and 61,6% of women. Obesity according to body mass index was noted in 31,6% of subjects (men — 28,6% and women — 34%). MS prevalence in the entire sample was 33,0% and increased with age. In the group of subjects 35-44 years old, the prevalence of MS was significantly higher among men, and among those 55-64 years old — among women. We also found that AO in combination with two MS components was observed in 17,2% of participants; AO with three components — in 11,8%, AO with four components — in 4%. The highest prevalence of MS was noted in the Ryazan region (men — 42,0%, women — 37,4%), the lowest — in the Republic of Karelia (men — 25,8%, women — 29,6%). In men, age-adjusted univariate logistic regression revealed significant associations of MS with former smoking, low physical activity, and alcohol abuse. Elevated BP and lipid profile abnormalities were significantly associated with low income level. AO was significantly associated with marriage. Similarly, the risk of diabetes and elevated blood glucose levels was lower in single men. Among women, the risk of MS was higher in those without higher education, with low income, smoking, and low consumption of vegetables and fruits. Women living in rural areas have a higher risk of AO and high BP. The risk of lipid metabolism disorders was higher among women with secondary education. Most of these associations were confirmed by multivariate analysis.

Conclusion. MS was diagnosed in 33% of Russians aged 25-64 years. The proportion of people with MS increases with age, which, due to the

life expectancy increase, suggests an increase in the total number of MS people. Risk factors associated with MS in women are smoking, insufficient consumption of vegetables and fruits, no higher education, and low income. In men, MS are associated with excessive alcohol consumption, smoking, and low physical activity. MS prevalence can be reduced by changing the lifestyle and habits, and if necessary, in combination with drug therapy.

Key words: metabolic syndrome, socio-demographic parameters, smoking, alcohol, obesity, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

#Working group: Samokhina Yu. Yu., Redko A. N., Alekseenko S. N., Gubarev S. V., Viktorova I. A., Livzan M. A., Grishchikina I. A., Rozhkova M. Yu., Prischepa N. N., Vezikova N. N., Skopec I. S., Yakushin S. S., Filippov E. V., Dobrynina N. V., Nikulina N. N., Pereverzeva K. G., Moisechuk K. A.

Balanova Yu. A.* ORCID: 0000-0001-8011-2798, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
JBalanova@gnicpm.ru

Received: 02/06-2020

Revision Received: 16/06-2020

Accepted: 09/07-2020

For citation: Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Evstifeeva S. E., Maksimov S. A., Karamnova N. S., Yarovaya E. B., Shalnova S. A., Drapkina O. M. on behalf of the working group. Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25-64 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2600. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2600

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации, IDF — International Diabetes Federation.

Введение

Метаболический синдром (МС) является распространенной патологией, возникающей в результате малоподвижного образа жизни, увеличения

вследствие этого частоты ожирения в популяции, и определяется совокупностью физиологических, биохимических, клинических и метаболических факторов, которые напрямую увеличивают риск

развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа (СД-2) и общей смертности [1, 2]. Более того, у пациентов с МС в 2-4 раза повышен риск инсульта, в 3-4 раза повышен риск инфаркта миокарда, по сравнению с лицами с отсутствием данного синдрома, причем, независимо от наличия в анамнезе сердечно-сосудистых событий [3]. Существует несколько наиболее часто используемых определений МС, предложенные Всемирной организацией здравоохранения, Европейской группой по изучению резистентности к инсулину и Национальной группой по лечению дислипидемии Группой по лечению взрослых III (NCEP-ATP III — National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III) и Международным фондом по изучению диабета (International Diabetes Federation, IDF) [4]. Основными компонентами, входящими в состав всех определений, являются гипергликемия, ожирение, дислипидемия и повышенное артериальное давление (АД). Исходя из этого, комплексный подход к проблеме МС заключается как в медикаментозной коррекции этих составляющих, так и в профилактике развития данной патологии, направленной на своевременную коррекцию факторов риска (ФР) и образа жизни [5].

Распространенность МС в мире варьирует от 10% до 84% в зависимости от региона и места проживания, социально-демографических характеристик обследуемой популяции (пола, возраста, расы и этнической принадлежности) и критериев определения [6, 7]. Так, МС выявляется у пятой части населения США и около четверти населения Европы. Реже всего данная патология встречается в Юго-Восточной Азии, однако динамика распространенности МС в этом регионе соответствует темпам ее роста в западных странах [5]. Гендерные различия в развитии МС связаны как с биологическими и функциональными особенностями, так и с психологическими и культурными привычками. Если среди подростков и молодых людей распространенность МС выше среди мальчиков и мужчин, то в старших возрастных группах такая патология чаще выявляется среди женщин. Причем увеличение распространенности МС с возрастом среди женщин, по мнению некоторых авторов, связано с гормональными изменениями, возникающими во время менопаузы [8, 9]. Важно помнить, что рост частоты МС прямо связан с распространенностью его компонентов. Увеличение распространенности абдоминального ожирения (АО) и СД-2 привело к тому, что частота МС достигла масштабов эпидемии [10]. В результате, по некоторым оценкам, данная патология имеется у трети населения мира [11]. Безусловно, получаемые результаты требуют периодического обновления в постоянно меняющихся условиях жизни с целью понимания изменений в распространенности МС, происходящих в резуль-

тате проведения лечебно-профилактических мероприятий. Обследование представительной выборки населения региона позволяет провести такой анализ. Целью настоящего исследования стала оценка ассоциаций МС с социально-демографическими и поведенческими показателями в российской популяции 25-64 лет.

Материал и методы

Материалом для обследования послужили представительные выборки населения из четырех регионов страны, обследованные в 2017г в рамках исследования ЭССЕ-РФ-2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации). Выборку составили мужчины (n=3011) и женщины (n=3721) в возрасте 25-64 лет, проживающие в Краснодарском крае (n=1775), Омской (n=1637) и Рязанской областях (n=1697), Республике Карелия (n=1623). Была использована систематическая, стратифицированная, многоступенчатая, случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений по методу Киша, особенности формирования которой были детально описаны ранее [12]. Отклик в исследовании составил ~80%.

Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России (ГНИЦПМ) в настоящее время — "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России (НМИЦ ТПМ). У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования. Все исследователи прошли предварительное обучение и тренинги по методике заполнения вопросника и проведению всех измерений. Для исследования во все регионы-участники был поставлен идентичный набор инструментария.

Все обследованные были опрошены по единому стандартному вопроснику, созданному на основе адаптированных международных методик, сформированному по модульной системе. В анализ включали регион проживания, тип поселения (город/сельская местность), возрастные группы (25-34, 35-54, 45-54 и 55-64 лет), уровень образования (по категориям ниже среднего, среднее и выше среднего), семейное положение (никогда не был женат/замужем, женат/замужем, разведен или живет раздельно и вдовец/вдова), экономические условия жизни (высокий, средний и низкий уровень благосостояния), поведенческие привычки (курение, потребление алкоголя, овощей и фруктов, физическая активность).

Окружность талии (ОТ) измерялась в положении стоя в конце выдоха сантиметровой лентой с точностью до 0,5 см. Лента располагалась на уровне *crista iliaca* строго горизонтально. Измерение АД проводилось в положении сидя, на правом плече обследуемого автоматическим тонометром Omron после 5-минутного отдыха. Уровень АД измерялся двукратно с интервалом ~2-3 мин. При анализе учитывалось среднее из двух измерений.

Взятие крови осуществлялось из локтевой вены натощак, после 12 ч голодания. Сыворотку крови получали путем низкоскоростного центрифугирования при 900 г в течение 20 мин при температуре +4° С. Образцы биоло-

гического материала замораживались и хранились при температуре не выше -20°C до момента отправки в ГНИЦПМ Минздрава России, где определялись показатели липидного спектра, включая уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ); ХС липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛНП и ЛВП, соответственно), определяли на автоанализаторе Abbot Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы “Abbot Diagnostic” (США), уровень глюкозы натощак — глюкозооксидазным методом на автоанализаторе “Sapphire-400” (Япония) с использованием наборов фирмы “Human”. Стандартизацию и контроль качества анализов проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований.

МС определялся согласно критериям IDF от 2006 [12, 13]. МС диагностировали при наличии АО, определяемого при ОТ ≥ 94 см для мужчин и ОТ ≥ 80 см для женщин в сочетании с двумя и более дополнительными ФР из перечисленных ниже [14]:

- АД $\geq 130/85$ мм рт.ст. или прием обследуемым антигипертензивных препаратов;
- Глюкоза крови $\geq 5,6$ ммоль/л или СД-2;
- ХС ЛВП сыворотки крови $\leq 1,0$ ммоль/л (мужчины) и $\leq 1,3$ ммоль/л (женщины) или при приеме обследуемым гиполипидемических препаратов;
- ТГ крови $\geq 1,7$ ммоль/л или при приеме обследуемым гиполипидемических препаратов.

Статистический анализ результатов выполнялся с помощью среды статистического анализа R 3.6.1 с открытым исходным кодом. При подсчете распространенности параметра исключались пациенты с пропущенными значениями. Для каждого параметра доля таких пациентов составляла $<1\%$ ($n \leq 59$), за исключением потребления алкоголя и овощей (5% пропущенных в каждом). Все параметры в исследовании были дискретными и описаны относительными частотами в процентах. Распространенность параметров в таблице 1 и на рисунках 1-3 приведена с учетом стандартизации по полу, возрасту и уровню образования. Доверительные интервалы для стандартизованных показателей рассчитаны методом, основанным на гамма-распределении [15]. Референсные значения по полу, возрасту и уровню образования взяты из последней на данный момент Всероссийской переписи населения 2010г. Ассоциации МС и ФР исследовались с помощью модели логистической регрессии, в которую включался исследуемый фактор и возраст, а также с помощью многофакторной модели с включением всех ФР. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика обследуемой популяции представлена в таблице 1. Среди женщин образование выше среднего регистрировалось несколько чаще, чем среди мужчин. При этом среднее образование имели около половины всех обследуемых без достоверных гендерных различий. Большинство обследуемых проживало в городе, тогда как в сельской местности, где частота МС выше, — лишь 1/4 всех участников. Следует

отметить, что подобное различие обусловлено протоколом исследования. Более половины участников состояли в браке, однако если женатых мужчин было $\sim 75\%$, то замужних женщин — достоверно меньше, только 58%. При этом разведенных женщин было на $\sim 9\%$ больше по сравнению с мужчинами. Низкий доход был у 17% лиц с МС. Достоверных различий в частоте курения среди лиц с МС и без такового не было. Стоит отметить, что частота недостаточного потребления овощей и фруктов статистически значимо выше у лиц с МС по сравнению с теми, у кого данной патологии не наблюдалось.

ОТ свыше половины обследованных соответствовала АО согласно IDF критериям. Ожирение, оцененное по индексу массы тела (≥ 30 кг/м²), выявлено у $\sim$ трети обследованных.

Частота МС составила 33% и увеличивалась с возрастом (рисунок 1). Причем, достоверные гендерные различия были зафиксированы в возрастных группах 35-44 лет и 55-64 лет, однако в более молодой группе распространенность МС была достоверно выше среди мужчин, а в старшей — среди женщин.

Распространенность МС в регионах ЭССЕ-РФ-2 представлена на рисунке 2. Наибольшая частота данного показателя отмечена в Рязанской области (мужчины — 42%, женщины — 37,4%), наименьшая в Республике Карелия (мужчины — 25,8%, женщины — 29,6%). Выявлены достоверные различия в распространенности МС при сравнении данных Республики Карелия и Краснодарского края ($p=0,006$), а также между Рязанской и Омской областями ($p < 0,001$). При изучении компонентов МС отмечено, что МС как АО в сочетании с 2 компонентами наблюдался у 17,2% обследованных; АО + 3 — у 11,8%, АО + 4 компонента — у 4% (рисунок 3).

По результатам логистической регрессии после поправки на возраст у мужчин МС достоверно ассоциировался с наличием семьи, курением и низкой физической активностью (таблица 2). Причем, риск выявления МС у разведенных мужчин был ниже более чем на 35%, а у холостых — на 40% по сравнению с женатыми участниками. Повышенное АД и нарушения липидного профиля достоверно ассоциировались со сниженным доходом. Мужчины, чрезмерно потребляющие алкоголь, чаще имели МС. При этом нами не были получены достоверные ассоциации МС или его компонентов с курением, однако среди бросивших курить риск МС был выше по сравнению с теми, кто никогда не курил. АО статистически значимо ассоциировалось с браком. Риск наличия СД-2 и повышенного уровня глюкозы крови был ниже у одиноких мужчин.

Среди женщин риск МС был выше у лиц со средним и начальным образованием и низким доходом (таблица 3). Курение и низкое потребление овощей и фруктов достоверно ассоциировались

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследуемой популяции

Показатель	Все (n=6732)	Мужчины (n= 3011)	Женщины (n=3721)	МС (n=2098)	Без МС (n=4575)
Возрастные группы (%)*					
25-34 лет	25,3	26,5	24,3	8,6	32,3
35-44 лет	24,6	25	24,2	17,1	22,8
45-54 лет	25,1	24,8	25,3	30,6	17,3
55-64 лет	25	23,6	26,2	43,7	27,7
Образование (%)*					
— ниже среднего	3,7	4,4	3,1	3,9	3,5
— среднее	50	50,5	49,7	58,0	41,6
— выше среднего	46,3	45,1	47,3	38,1	54,9
Место проживания (%)*					
— город	74,3	76,9	72,3	72,4	75,2
— село	25,7	23,1	27,7	27,6	24,8
Семейное положение (%)					
— женат/замужем	65,5 (64,3-66,7)	74,8 (73,2-76,4)	57,9 (56,3-59,6)	67,1 (64,9-69,4)	65,1 (63,6-66,6)
— вдовец/вдова	4,4 (4,1-4,7)	1,4 (1,2-1,7)	6,8 (6,3-7,4)	4,8 (4,3-5,3)	4,1 (3,7-4,5)
— разведен(а)	11,8 (11,3-12,3)	7 (6,5-7,5)	15,7 (14,9-16,6)	11 (10,1-11,9)	12,2 (11,6-12,9)
— один/одна	18,3 (17,7-19)	16,8 (16-17,6)	19,6 (18,6-20,5)	17,1 (15,4-18,8)	18,6 (17,9-19,3)
Доход (%)					
— низкий	15,1 (14,5-15,8)	11,2 (10,6-11,9)	18,2 (17,2-19,3)	17,1 (15,9-18,4)	14,9 (14,1-15,8)
— средний и выше	84,7 (83,4-86)	88,5 (86,8-90,2)	81,7 (79,8-83,6)	82,7 (80-85,5)	84,9 (83,3-86,6)
Курение (%)					
— не курил	56 (54,9-57,1)	37,3 (36,3-38,4)	71,1 (69,4-73)	54,8 (52,8-56,9)	55,7 (54,3-57,2)
— бросил	17,7 (17,1-18,2)	24,2 (23,3-25,2)	12,3 (11,6-13)	19,5 (18,2-20,9)	16,9 (16,2-17,6)
— курит	26,4 (25,6-27,2)	38,4 (37,2-39,7)	16,6 (15,6-17,6)	25,7 (24-27,4)	27,4 (26,4-28,4)
Алкоголь (%)					
— чрезмерное потребление	4,6 (4,3-5)	7 (6,5-7,6)	2,6 (2,2-3,1)	6 (5-7,1)	4,1 (3,7-4,5)
— умеренное потребление	95,4 (93,9-96,9)	93 (91,1-94,8)	97,4 (95,2-99,6)	94 (91,1-97)	95,9 (94-97,9)
Потребление овощей и фруктов (%)					
<400 г/сут.	46,6 (45,6-47,7)	52,2 (50,8-53,6)	42,1 (40,6-43,7)	49 (46,4-51,7)	45,8 (44,5-47,1)
≥400 г/сут.	53,4 (52,3-54,4)	47,8 (46,6-49,1)	57,9 (56,3-59,5)	51 (49,1-53)	54,2 (52,9-55,6)
Физическая активность (%)					
— низкая	22,1 (21,4-22,8)	21,5 (20,6-22,4)	22,5 (21,5-23,6)	23,5 (22,3-24,8)	21,9 (20,9-22,9)
— достаточная	77,9 (76,7-79,2)	78,5 (76,9-80,2)	77,5 (75,6-79,4)	76,5 (73,8-79,2)	78,1 (76,5-79,7)
АД ≥130/85 мм рт.ст. (%) и/или прием АГП	59,7 (58,5-60,8)	67,1 (65,6-68,6)	53,6 (52-55,2)	88,8 (86-91,7)	47,2 (45,9-48,6)
Абдоминальное ожирение ≥94 см (мужчины) и ≥80 см (женщины) (%)	56,3 (55,1-57,4)	49,7 (48,4-51)	61,6 (59,8-63,4)	100 (97-103)	37,1 (35,8-38,4)
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²) (%)	31,6 (30,7-32,4)	28,6 (27,6-29,6)	34 (32,7-35,3)	65,4 (63-67,9)	16,1 (15,3-16,9)
Гипертриглицеридемия (%)	25,5 (24,8-26,2)	28,5 (27,5-29,4)	23,1 (22,1-24,1)	58,8 (56,6-61,1)	9,5 (9-10)
Гипоальфахолестеринемия (%)	24,9 (24,2-25,7)	18,6 (17,8-19,4)	30 (28,8-31,2)	53,5 (51,1-55,9)	12,5 (11,9-13,1)
Сахарный диабет (%)	5,8 (5,4-6,2)	4,6 (4,2-5)	6,8 (6,1-7,4)	11,2 (10,1-12,4)	1,5 (1,3-1,8)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, АГП — антигипертензивные препараты, ТГ и глюкоза описаны в терминах медианы и интерквартильного размаха. * — для указанных параметров стандартизация не проводилась.

с данной патологией и ее компонентами, а низкая физическая активность повышала риск МС, но на уровне тенденций. Наряду с этим, у женщин, проживающих в сельской местности, был повышен риск АО и повышенного уровня АД. Кроме того, с АО ассоциировались наличие семьи и недостаточное потребление овощей и фруктов. Среди женщин

с образованием выше среднего и тех, кто достаточно потреблял овощи и фрукты, реже отмечались нарушения углеводного обмена. Риск наличия нарушений липидного обмена был выше среди женщин со средним образованием.

У женщин по результатам многофакторного анализа (таблица 4) с МС достоверно ассоциировалось

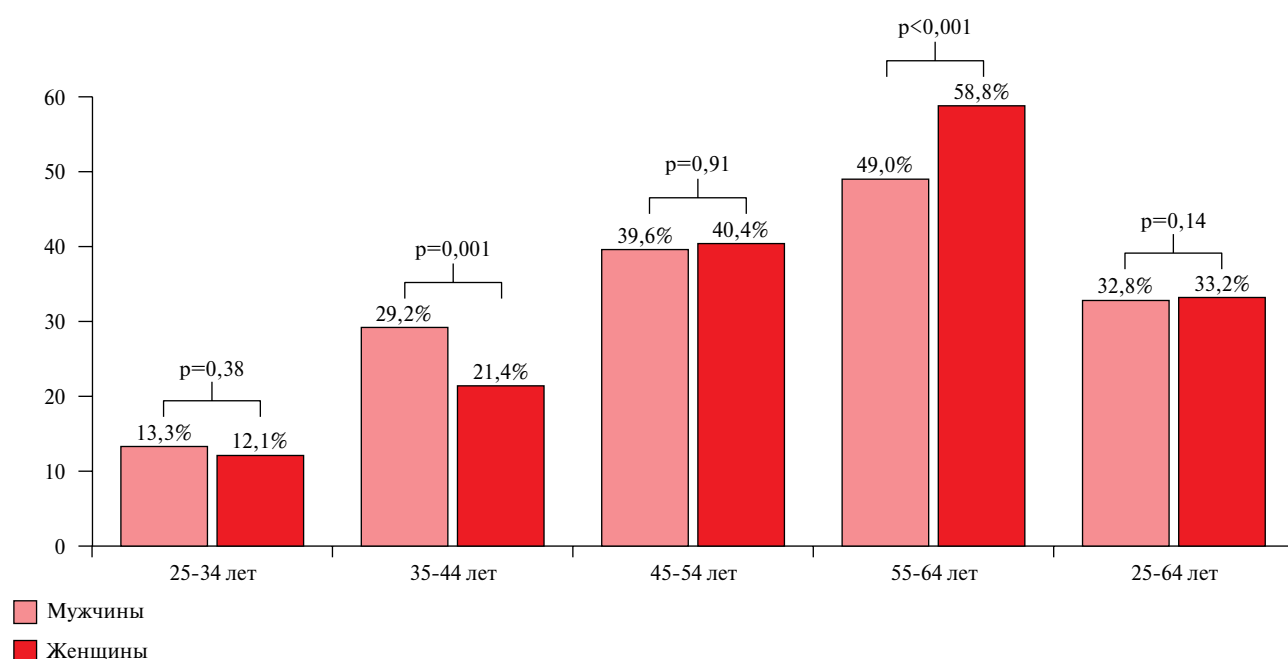


Рис. 1 Распространенность МС в популяции в зависимости от пола и возраста (%).

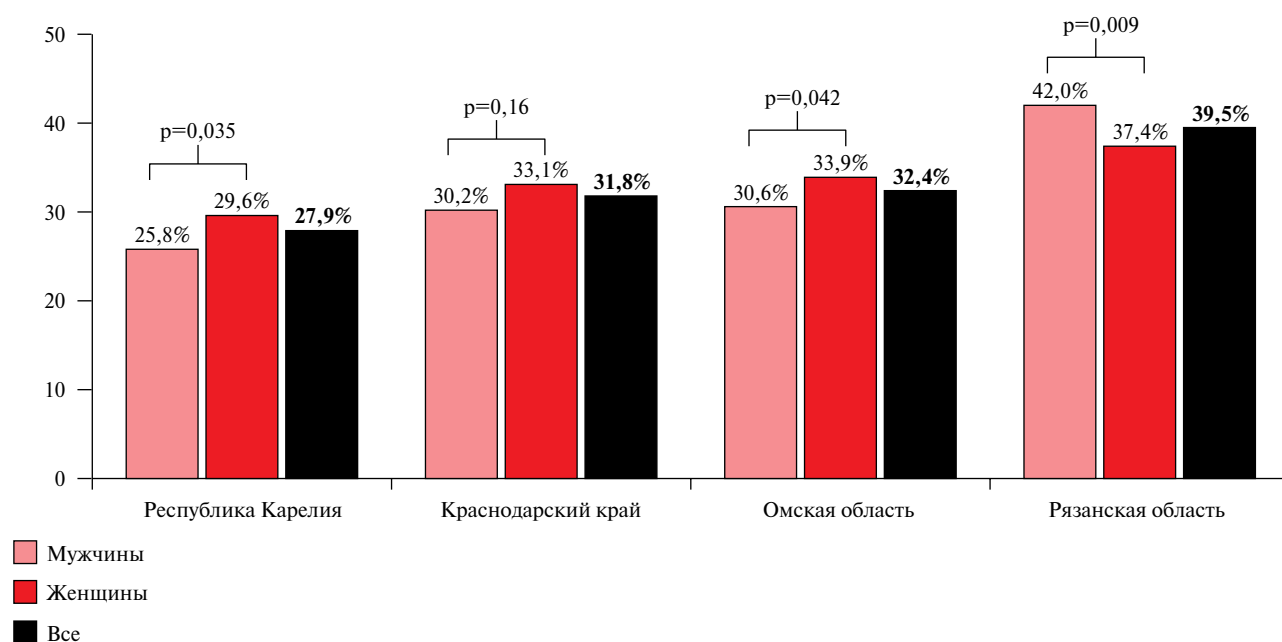


Рис. 2 Распространенность МС в зависимости от места проживания (%).

отсутствие высшего образования. У мужчин значимыми негативными факторами являлись злоупотребление алкоголем, курение (в прошлом), а также низкая физическая активность. Протективным фактором оказалось отсутствие брака. Возраст остается значимым фактором как для мужчин, так и для женщин.

Обсуждение

Проблемой “синдрома X” или “инсулинорезистентного синдрома”, позднее получившего название “метаболический синдром”, человечество инте-

ресуется давно. Художественные изображения и описание проявлений МС встречаются с античных времен [16]. Сама же концепция МС претерпевала изменения на протяжении XX века, а термин “синдром” был впервые применен в 1923г Kylin E. С 1980г используется уже термин “метаболический синдром” [17].

Интерес к изучению МС неслучаен. Как показали Ranasinghe P, et al. (2017) в систематическом обзоре, в азиатско-тихоокеанском регионе наблюдается ситуация, которую авторы называют эпиде-

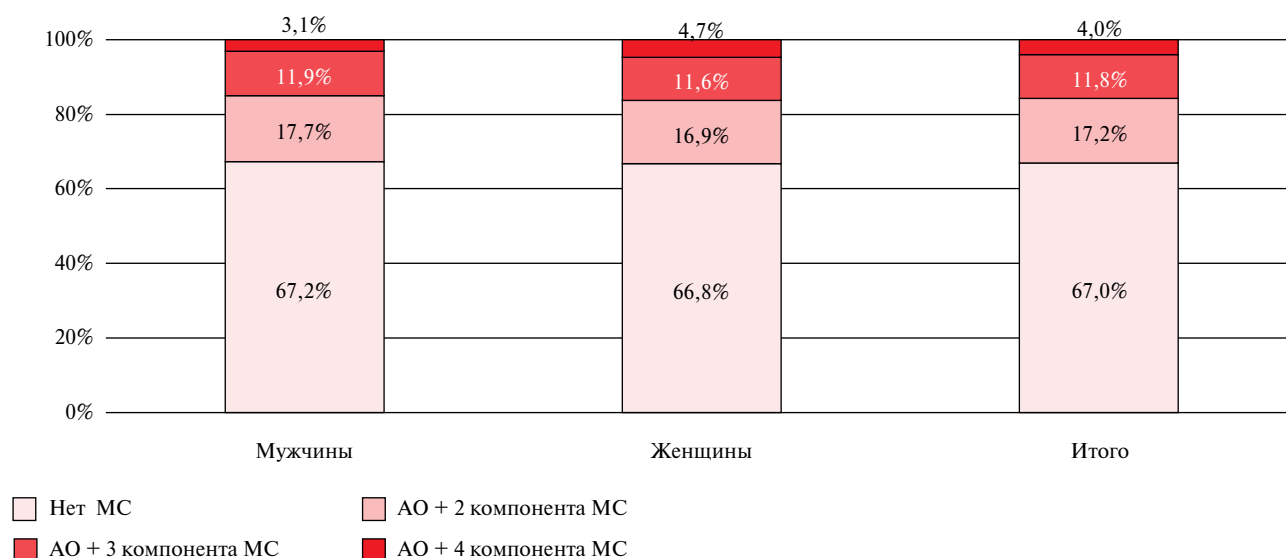


Рис. 3 Распределение обследованных в зависимости от наличия МС и количества его компонентов, согласно классификации IDF, в российской популяции.

Таблица 2

Однофакторный анализ ассоциации МС и его компонентов с социально-демографическими и клиническими показателями среди мужчин 25-64 лет в РФ с поправкой на возраст

Показатель	МС	АО	АД >130/85 мм рт.ст. и/или АГТ	СД-2 и/или глюкоза крови >5,6 ммоль/л	Гипоальфа-холестеринемия и/или статины	Гипертриглицеридемия и/или терапия
	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Образование						
— выше среднего	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— среднее	1,08 (0,91-1,28)	1,02 (0,87-1,19)	1,14 (0,97-1,34)	1,12 (0,95-1,33)	1,15 (0,94-1,4)	0,85 (0,72-1)
— ниже среднего	1,15 (0,76-1,71)	1,07 (0,73-1,56)	1,05 (0,71-1,57)	0,99 (0,65-1,48)	1,41 (0,9-2,16)	0,6 (0,38-0,93)*
Место проживания						
— город	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— село	1,12 (0,93-1,36)	1,2 (0,99-1,43)	0,96 (0,79-1,15)	1,02 (0,84-1,23)	0,95 (0,75-1,18)	1,02 (0,84-1,23)
Семейное положение						
— женат	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— разведен(а)	0,72 (0,52-0,99)*	0,68 (0,5-0,91)*	1,09 (0,78-1,52)	0,8 (0,57-1,1)	0,91 (0,61-1,32)	1,06 (0,77-1,44)
— холост	0,63 (0,48-0,82)*	0,59 (0,47-0,74)*	1,15 (0,93-1,43)	0,62 (0,47-0,81)*	1,08 (0,82-1,43)	0,59 (0,45-0,76)*
— вдовец/вдова	0,53 (0,23-1,14)	0,43 (0,2-0,9)*	1,04 (0,44-2,89)	0,56 (0,24-1,19)	0,95 (0,35-2,2)	1,36 (0,64-2,82)
Доход						
— средний и выше	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— ниже среднего	0,93 (0,71-1,22)	0,92 (0,71-1,18)	0,76 (0,58-0,99)*	0,94 (0,72-1,23)	1,39 (1,04-1,85)*	0,88 (0,67-1,15)
Курение						
— не курил	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— бросил	1,25 (1,02-1,53)*	1,27 (1,04-1,54)*	1,13 (0,92-1,4)	1,22 (1-1,5)	1,19 (0,94-1,51)	1,05 (0,86-1,29)
— курит	0,93 (0,77-1,13)	0,95 (0,8-1,14)	0,93 (0,77-1,11)	0,96 (0,79-1,16)	1,1 (0,88-1,36)	1,12 (0,93-1,35)
Алкоголь						
— умеренное потребление	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— чрезмерное потребление	1,88 (1,36-2,58)*	1,85 (1,35-2,56)*	1,72 (1,2-2,49)*	1,72 (1,24-2,36)*	0,55 (0,33-0,86)*	1,98 (1,45-2,7)*
Физическая активность						
— достаточная	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— низкая	1,29 (1,06-1,56)*	1,2 (0,99-1,45)	0,92 (0,75-1,12)	1,21 (1-1,48)	1,46 (1,17-1,81)*	1,32 (1,09-1,6)*
Употребление овощей и фруктов						
— достаточное	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— низкое	1,1 (0,93-1,3)	1,17 (1-1,36)	1,16 (0,98-1,36)	1,11 (0,94-1,32)	1,02 (0,84-1,23)	1,08 (0,92-1,28)

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, * — $p < 0,05$.

Таблица 3

Однофакторный анализ ассоциации МС и его компонентов
с социально-демографическими и клиническими показателями
среди женщин 25-64 лет в РФ с поправкой на возраст

Показатель	МС	АО	АД >130/85 и/или АГТ	СД-2 и/или глюкоза крови >5,6 ммоль/л	Гипоальфа- холестеринемия и/или статины	Гипертригли- церидемия и/или терапия
	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Образование						
— выше среднего	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— среднее	2,04 (1,73-2,4)*	1,65 (1,42-1,91)*	1,67 (1,44-1,95)*	1,5 (1,26-1,79)*	1,3 (1,12-1,51)*	1,46 (1,23-1,73)*
— ниже среднего	2,08 (1,33-3,23)*	3,07 (1,95-4,96)*	2,26 (1,46-3,53)*	1,84 (1,15-2,92)*	1,33 (0,87-2)	1,37 (0,85-2,16)
Место проживания						
— город	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— село	1,16 (0,98-1,38)	1,55 (1,32-1,83)*	1,23 (1,05-1,46)*	1,08 (0,89-1,29)	0,88 (0,75-1,03)	1,02 (0,85-1,21)
Семейное положение						
— замужем	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— разведен(а)	0,92 (0,74-1,15)	0,93 (0,76-1,15)	0,99 (0,81-1,22)	0,95 (0,75-1,19)	1,02 (0,83-1,25)	0,9 (0,72-1,13)
— не замужем	1,02 (0,82-1,26)	0,97 (0,8-1,17)	1,03 (0,84-1,25)	0,99 (0,78-1,25)	0,93 (0,77-1,13)	0,89 (0,71-1,12)
— вдовец/вдова	1,21 (0,91-1,63)	1,48 (1,02-2,18)*	1,64 (1,15-2,38)*	1,07 (0,8-1,43)	1,04 (0,78-1,38)	0,93 (0,69-1,25)
Доход						
— средний и выше	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— ниже среднего	1,25 (1,02-1,53)*	1,28 (1,04-1,58)*	1,09 (0,89-1,35)	1,07 (0,86-1,33)	1,1 (0,91-1,34)	1,22 (0,99-1,5)
Курение						
— не курил	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— бросил	1,12 (0,87-1,43)	1,03 (0,83-1,29)	1,06 (0,85-1,33)	1,05 (0,8-1,36)	1,06 (0,84-1,32)	1,11 (0,86-1,42)
— курит	1,29 (1,02-1,64)*	1,21 (0,98-1,5)	1,48 (1,19-1,85)*	0,9 (0,68-1,19)	1,36 (1,1-1,67)*	1,38 (1,08-1,76)*
Потребление алкоголя						
— умеренное потребление	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— чрезмерное потребление	0,8 (0,43-1,4)	1,1 (0,68-1,79)	0,99 (0,59-1,65)	0,79 (0,39-1,47)	0,72 (0,4-1,2)	0,67 (0,33-1,24)
Физическая активность						
— достаточная	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— низкая	1,11 (0,92-1,33)	1,13 (0,95-1,34)	0,95 (0,8-1,14)	1,14 (0,93-1,39)	1,33 (1,13-1,57)*	1,23 (1,02-1,48)*
Употребление овощей и фруктов						
— достаточное	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)	1 (Референс)
— низкое	1,27 (1,08-1,5)*	1,24 (1,06-1,45)*	1,1 (0,94-1,28)	1,26 (1,05-1,5)*	1,04 (0,9-1,21)	0,96 (0,81-1,14)

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, * — $p < 0,05$.

мией — порядка 1/5 взрослой популяции страдают МС [18]. О росте МС среди лиц >18 лет в США по данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) сообщают Moore JX, et al. (2017) — за период 1988-2012гг его частота возросла с 25,3 до 34,2% [19].

Установлено, что ~ трети населения РФ 25-64 лет имеет МС по критериям IDF. Установлены значимые межрегиональные различия — наибольшая частота МС отмечена в Рязанской области, где, согласно ранее проведенному анализу, частота артериальной гипертензии выше, чем в других регионах-участниках данного исследования [20]. Межрегиональные различия в распространенности ФР, выявляющиеся в эпидемиологических исследованиях [20, 21], позволяют при формировании профилактических программ, ориентированных на хронические неинфекционные заболевания, сделать акцент

на те факторы, в т.ч. — компоненты МС, которые имеют большую частоту в регионе.

Важность проблемы МС косвенно можно оценить по значительному числу публикаций, посвященных этому показателю, в т.ч. в России. Высокую распространенность показали Ротарь О.П. и др. (2012), анализируя популяции Санкт-Петербурга, Курска, Оренбурга и Калининграда. Распространенность МС по критериям IDF в регионах различалась от 40,3% в Курске до 50,5% в Оренбурге. Однако число обследованных в каждом городе было несколько ниже (от 170 до 309 человек), что нельзя назвать представительной выборкой [23]. Среди москвичей >55 лет частота МС согласно критериям NCEP-АТРИИ составила 26,8% среди женщин и 41,7% среди мужчин [9]. Ранее считалось, что МС развивается преимущественно в зрелом возрасте, однако последние данные говорят о том, что МС

Таблица 4

Ассоциации МС и социально-демографических характеристик и ФР среди мужчин и женщин 25–64 лет в РФ: многофакторный анализ

Показатель	МС		МС (мужчины)		МС (женщины)	
	ОШ (95% ДИ)	р-значение	ОШ (95% ДИ)	р-значение	ОШ (95% ДИ)	р-значение
Пол						
— мужской	1 (Референс)		-	-	-	-
— женский	1,06 (0,93-1,21)	0,405				
Возраст						
25-34	1 (Референс)	-	1 (Референс)	-	1 (Референс)	-
35-44	2,19 (1,78-2,7)	<0,001	2,26 (1,71-3,01)	<0,001	1,98 (1,45-2,72)	<0,001
45-54	4,64 (3,81-5,68)	<0,001	3,64 (2,76-4,84)	<0,001	5,66 (4,25-7,61)	<0,001
55-64	8,82 (7,22-10,82)	<0,001	5,28 (3,98-7,05)	<0,001	13,44 (10,05-18,19)	<0,001
Образование						
— выше среднего	1 (Референс)		1 (Референс)		1 (Референс)	
— среднее	1,47 (1,3-1,67)	<0,001	1,09 (0,91-1,32)	0,344	1,91 (1,6-2,29)	<0,001
— ниже среднего	1,54 (1,11-2,12)	0,009	1,1 (0,7-1,73)	0,668	2,1 (1,3-3,35)	0,002
Место проживания						
— город	1 (Референс)		1 (Референс)		1 (Референс)	
— село	1,09 (0,95-1,26)	0,199	1,17 (0,96-1,44)	0,122	1,05 (0,87-1,27)	0,625
Семейное положение						
— женат/замужем	1 (Референс)		1 (Референс)		1 (Референс)	
— разведен(а)	0,9 (0,74-1,09)	0,275	0,8 (0,56-1,12)	0,196	0,96 (0,76-1,21)	0,734
— холост/не замужем	0,89 (0,75-1,06)	0,202	0,65 (0,48-0,87)	0,004	1,05 (0,83-1,33)	0,662
— вдовец/вдова	1,33 (1-1,77)	0,047	0,65 (0,27-1,46)	0,307	1,27 (0,93-1,74)	0,133
Доход						
— средний и выше	1 (Референс)		1 (Референс)		1 (Референс)	
— ниже среднего	1,12 (0,94-1,33)	0,204	0,9 (0,67-1,2)	0,477	1,21 (0,96-1,51)	0,102
Курение						
— не курил	1 (Референс)		1 (Референс)		1 (Референс)	
— бросил	1,15 (0,98-1,35)	0,094	1,3 (1,05-1,61)	0,016	1,07 (0,82-1,39)	0,626
— курит	0,91 (0,77-1,06)	0,234	0,92 (0,74-1,13)	0,432	1,08 (0,83-1,4)	0,56
Потребление алкоголя						
— умеренное потребление	1 (Референс)		1 (Референс)		1 (Референс)	
— чрезмерное потребление	1,46 (1,09-1,95)	0,011	1,75 (1,25-2,45)	0,001	0,82 (0,44-1,48)	0,533
Физическая активность						
— достаточная	1 (Референс)		1 (Референс)		1 (Референс)	
— низкая	1,16 (1-1,34)	0,045	1,3 (1,06-1,61)	0,013	1,07 (0,88-1,31)	0,486
Употребление овощей и фруктов						
— достаточное	1 (Референс)		1 (Референс)		1 (Референс)	
— низкое	1,1 (0,97-1,24)	0,125	1,06 (0,89-1,27)	0,493	1,19 (1-1,41)	0,052

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

молодеет, проблема отмечается уже начиная с детского возраста [17]. Можно предположить, что это связано как со снижением двигательной активности детей, так и с увеличением в рационе доли высококалорийной пищи, промышленно-переработанных продуктов, нельзя исключать и генетическую предрасположенность. Тяжесть МС зависит от числа его компонентов, что продемонстрировано в ряде российских исследований [24]. По нашим данным среди обследованных 25-64 лет у 4% МС представлен АО в сочетании с четырьмя другими компонентами, тогда как критерием МС согласно IDF является сочетание АО уже с двумя компонентами.

Если рассмотреть компоненты МС, то каждый отдельно привлекает внимание исследователей и практических врачей в силу их важности для здоровья и широкой распространенности. В российской популяции в последние годы выявлено несколько негативных тенденций. Отмечается рост общего числа больных СД-2 [25]. Распространенность нарушений липидного обмена остается на высоком уровне [26]. Ожирение, как ФР, в большей мере характерно для женской популяции России, однако за последние 20 лет среди мужчин достоверно возросла частота АО, играющего ведущую роль в прогрессировании МС. Высокая распростра-

ненность этого ФР показана в исследовании ЭССЕ-РФ-1 (в критериях IDF — 44% среди мужчин и 61,8% среди женщин) и в работе Рагино Ю. И. и др. (2020) [20, 21]. По данным настоящего исследования частота абдоминального ожирения по тем же критериям составила 56,3% (49,7% у мужчин и 61,6% у женщин). Такой рост отражает общемировые тенденции — распространенность этого трудно корригируемого на популяционном уровне ФР за последние 40 лет увеличилась в 2 раза [27]. Распространенность описанных ФР — ожирения и нарушений липидного обмена — в российской популяции во многом определяется недостаточной приверженностью принципам здорового питания среди населения [28].

Следующий компонент МС, на котором следует остановить внимание — повышенное АД. Проведенное в Португалии исследование PORMETS (The Portuguese Metabolic Syndrome) показало, высокая распространенность МС в стране, в значительной степени обусловлена высокой (64,3%) долей лиц с повышенным АД [29]. Ранее на российской выборке исследования ЭССЕ-РФ-1 было показано, что артериальная гипертензия (АГ) и ожирение — два тесно связанных заболевания [30]. В российской популяции с 2009-2010 гг. к настоящему моменту частота АГ возросла, преимущественно за счет мужчин [20]. Жернакова Ю. В. и др. (2014) отметили прямую связь между числом компонентов МС и выраженностью поражения органов-мишеней у лиц с АГ [31].

Имеются ли ассоциации МС с социально-экономическими характеристиками — вопрос далеко не праздный. При планировании профилактических мероприятий на популяционном и индивидуальном уровне образование, семейное положение, доход, а также место проживания должны обязательно приниматься во внимание, поскольку это может определять точки приложения профилактических программ и делать их более адресными. В этом исследовании обнаружены ассоциации МС и АО с низким уровнем образования среди женщин, как по результатам однофакторного, так и по данным многофакторного анализа. Среди мужчин связи МС с образованием не выявлено. Аналогичные данные были получены в исследовании Insub Kim, et al. (2018), в котором у женщин со средним и начальным образованием риск МС и АО был выше по сравнению с более образованными участниками [32]. При этом среди мужчин подобных ассоциаций ни с МС, ни с его компонентами выявлено не было. В сравнительно недавно проведенных исследованиях было показано влияние изменения семейного положения на риск возникновения МС в зависимости от пола и рода занятий [33]. В настоящем исследовании обнаружено, что у одиноких мужчин частота МС и АО ниже по сравнению

с семейными, что оставалось значимым также и по результатам многофакторного анализа. Полученные данные совпадают с результатами некоторых зарубежных одномоментных и проспективных исследований. В частности, Tzotzas T, et al. (2010) показали, что женатые мужчины чаще страдают ожирением в связи с неправильным рационом питания в семье и неправильным образом жизни [34]. Среди женщин подобных ассоциаций выявлено не было [35]. В то же время, в нашем исследовании доход ниже среднего повышал риск МС только у представительниц слабого пола. Подобные ассоциации были показаны ранее в исследовании Zhan Y, et al. (2012) [36]. Авторы предполагают, что данная находка связана с тем, что женщины с более высоким достатком предпочитают соблюдать здоровый образ жизни, правильно питаться и следят за своим весом, тогда как мужчины в этом случае чаще употребляют в пищу продукты с высоким содержанием жиров и углеводов. Вместе с тем, ранее на материалах исследования ЭССЕ-РФ-1 было показано, что в российской популяции можно говорить об обратной связи уровня благосостояния и соблюдения норм рационального питания [37].

При анализе ассоциаций МС с курением было обнаружено, что риск наличия данной патологии статистически значим только среди мужчин, бросивших курить. Полученные результаты идут несколько вразрез с метаанализом 13 проспективных исследований, где показаны ассоциации курения с МС [38]. Возможно, полученные данные связаны с изменением характера питания лиц, бросивших курить, поскольку имеются данные, что лица бросившие курить, в течение нескольких первых лет отмечают значительную прибавку в весе, причем у женщин вес увеличивает несколько медленнее по сравнению с мужчинами [39]. По нашим данным среди женщин более значимым было курение в настоящее время, что соответствует результатам вышеупомянутого метаанализа [38].

Чрезмерное потребление алкоголя по результатам настоящего исследования ассоциировалось с развитием МС и наличием его компонентов только среди мужчин, как по результатам однофакторного, так и многофакторного анализа. В свою очередь, Sun K, et al. (2014) в метаанализе 6 проспективных исследований показали, что злоупотребление алкоголем на 84% повышает риск МС. Интересно, что по этим же данным незначительное потребление, наоборот, снижает риск данной патологии на 14%, по сравнению с неупотребляющими алкоголь [40]. Следует отметить, что данная находка может быть косвенно связана с тем, что участники исследования могут не употреблять алкоголь в связи с наличием тяжелого заболевания. Нами также обнаружено отсутствие подобных ассоциаций среди женщин, что можно объяснить малым количеством участниц,

которые злоупотребляют алкоголем — лишь 2,4%, тогда как среди мужчин таких лиц было ~6%.

В настоящем исследовании частота низкой физической активности в целом — 22,1%, у лиц с МС 23,5%. При коррекции на возраст у мужчин с низкой физической активностью МС выявлялся в 1,3 раза чаще, чем при обычной ($p < 0,05$). У женщин такой зависимости не обнаружено. Chen S-P, et al. (2018) в свою очередь обнаружили протективный эффект физической активности в отношении МС, причем данный эффект был более выражен среди мужчин [41]. Недостаточное потребление овощей и фруктов также статистически значимо увеличивало риск наличия МС среди женщин, но не среди мужчин. возможно потому, что мужчины реже потребляли достаточное количество овощей и фруктов по сравнению с женщинами. Тем не менее, наши данные не противоречат результатам метаанализа, проведенного несколько лет назад [42]. Полученные ассоциации можно объяснить тем, что МС ассоциируется с окислительным стрессом и инсулинорезистентностью. Фрукты и овощи богаты антиоксидантами, такими как витамины С и Е, Mg, К и фолиевая кислота, которые, как отмечают в метаанализе по теме Tian Y, et al. (2018), в свою очередь, замедляют развитие системного окислительного повреждения, повышают продукцию инсулина и, таким образом, обладают протективным эффектом в отношении МС [42].

Литература/References

1. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
2. Misra A, Khurana L. The metabolic syndrome in South Asians: Epidemiology, determinants, and prevention. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2009;7(6):497-514. doi:10.1089/met.2009.0024.
3. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH. Association of the Metabolic Syndrome with History of Myocardial Infarction and Stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2009;119(1):42-6. doi:10.1161/01.CIR.0000108926.04022.0C.
4. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease models & mechanisms*. 2009;2(5-6):231-7. doi:10.1242/dmm.001180.
5. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, et al. Metabolic syndrome: Pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215-25. doi:10.1177/1753944717711379.
6. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, et al. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am J Med Sci*. 2007;333(6):362-71. doi:10.1097/MAJ.0b013e318065c3a1.
7. Loucks EB, Rehkopf DH, Thurston RC, et al. Socioeconomic Disparities in Metabolic Syndrome Differ by Gender: Evidence

Заключение

На основе исследования ЭССЕ-РФ-2 со стандартизацией на данные переписи населения РФ, МС выявлен у 33% россиян в возрасте 25-64 лет. Установлено, что доля лиц с МС нарастает с возрастом и имеет региональные и гендерные особенности. В связи с увеличением продолжительности жизни населения РФ в дальнейшем можно прогнозировать рост числа лиц с МС, поэтому первоочередной задачей является поиск и коррекция ФР, лежащих в его основе с учетом возраста и гендерных различий. Такими ФР наличия МС у женщин являются курение, недостаточное потребление овощей и фруктов, а также низкое социальное положение, характеризующееся отсутствием высшего образования и доходом ниже среднего. Статистически значимые ассоциации наличия МС у мужчин связаны с чрезмерным потреблением алкоголя, курением и низкой физической активностью. Таким образом подтверждено, что МС является симптомокомплексом, снизить частоту которого в популяции возможно за счет изменения образа жизни при необходимости в сочетании с медикаментозной терапией.

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

- from NHANES III. *Ann Epidemiol*. 2007;17(1):19-26. doi:10.1016/j.annepidem.2006.07.002.
8. Pucci G, Alcidi R, Tap L, et al. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res*. 2017;120:34-42. doi:10.1016/j.phrs.2017.03.008.
9. Metelskaya VA, Shkolnikova MA, Shalnova SA, et al. Prevalence, Components, and Correlates of Metabolic Syndrome (MetS) Among Elderly Muscovites. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(2):231-7. doi:10.1016/j.archger.2011.09.005.
10. Grundy SM Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629-36. doi:10.1161/ATVBAHA.107.151092.
11. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. in *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Obesity and Lipotoxicity. *Adv Experim Med Biol*. 2017;960:1-17. doi:10.1007/978-3-319-48382-5_1.
12. Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study J. *Profilakticheskaya meditsina*. 2013;6:25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;6:25-34.
13. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x

14. Mychka VB, Zhernakova YuV, Chazova IE. The recommendations of the experts of allRussian scientific society of cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). Doctor.ru. 2010;(3):15-8. (In Russ.) Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). Доктор.Ру. 2010;3:15-8.
15. Fay MP, Feuer EJ. Confidence intervals for directly standardized rates: a method based on the gamma distribution. Stat Med. 1997;16(7):791-801. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19970415)16:7<791::AID-SIM500>3.0.CO;2-%23.
16. Volkov V. Metabolic syndrome: historical background Universum: Medicine and Pharmacology: Electron. Scientific Journal 2017;4(38):1-9. (In Russ.) Волков В.П. Метаболический синдром: история вопроса. Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. 2017;4(38):1-9. [Electronic resource] URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/4584> (дата обращения: 27.04.2020).
17. Belenkov YN, Privalova EV, Kaplunova VY, et al. Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(5):757-64. (In Russ.) Беленков А.С., Привалова Ю.Н., Каплунова Е.В. и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(5):757-64. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764.
18. Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the Asia-pacific region: A systematic review. BMC Public Health. 2017;17(1):101. doi:10.1186/s12889-017-4041-1.
19. Moore JX, Chaudhary N, Akinjemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. Prev Chronic Dis. 2017;14(3):160287. doi:10.5888/pcd14.160287.
20. Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. on behalf of ESSE-RF-2 researchers. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ-2. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
21. Ragino YI, Oblaukhova VI, Denisova DV, et al. Abdominal obesity and other components of metabolic syndrome among the young population of Novosibirsk. The Siberian Medical Journal. 2020;35(1):167-76. (In Russ.) Рагино Ю.И., Облаухова В.И., Денисова Д.В. и др. Абдоминальное ожирение и другие компоненты метаболического синдрома среди молодого населения г. Новосибирска. Сибирский медицинский журнал. 2020;35(1):167-76. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-1-167-176.
22. Zhernakova YuV, Zheleznova EA, Chazova IE. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study — ESSE-RF. Therapeutic Archive. 2018;90(10):14-22. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Терапевтический архив. 2018;90(10):14-22.
23. Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. Russian Journal of Cardiology. 2012;(2):55-62. (In Russ.) Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский кардиологический журнал. 2012;(2):55-62. doi:10.15829/1560-4071-2012-2-55-62.
24. Zhernakova YuV, Chazova IE, Mychka VB. The severity of metabolic syndrome is determined by the number of its components Systemic Hypertension 2011;1:58-61. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Мычка В.Б. и др. Тяжесть метаболического синдрома определяется числом его компонентов. Системные гипертензии. 2011;1:58-61.
25. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the federal diabetes register, status 2017. Diabetes Mellitus. 2018;21(3):144-59. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017г. Сахарный диабет. 2018;21(3):144-59. doi:10.14341/DM9686.
26. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). J Profilakticheskaya meditsina. 2016;19(1):15-23. (In Russ.) Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1):15-23. doi:10.17116/profmed201619115-23.
27. Obesity and overweight. Fact sheet. Updated June 2016 [Electronic resource]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (data accessed 01.10.2019).
28. Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, et al. Nutrition characteristics of adult inhabitants by ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):61-6. (In Russ.) Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):61-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66.
29. Raposo L, Severo M, Barros H, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: the PORMETS study. BMC public health. 2017;17(1):555. doi:10.1186/s12889-017-4471-9.
30. Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-22.
31. Zhernakova YuV, Sharipova GK, Chazova IE. Risk of target organ damage in patients with arterial hypertension and various numbers of metabolic syndrome components. Systemic Hypertension. 2014;11(1):40-4. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Риск поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией с разным числом компонентов метаболического синдрома. Системные гипертензии. 2014;11(1):40-4.

32. Kim I, Song YM, Ko H, et al. Educational disparities in risk for metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(8):416-24. doi:10.1089/met.2017.0170.
33. Hosseinpour-Niazi S, Mirmiran P, Hosseinpour F, et al. Association of marital status and marital transition with metabolic syndrome: tehran lipid and glucose study. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(4):e18980. doi:10.5812/ijem.18980.
34. Tzotzas T, Vlahavas G, Papadopoulou SK, et al. Marital status and educational level associated to obesity in Greek adults: data from the National Epidemiological Survey. *BMC public health*. 2010;10(1):732. doi:10.1186/1471-2458-10-732.
35. Cho KI, Kim BH, Je HG, et al. Gender-Specific associations between socioeconomic status and psychological factors and metabolic syndrome in the Korean population: Findings from the 2013 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *BioMed Res Int*. 2016. [Electronic resource] <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/3973197/> (data accessed 19.03.2018). doi:10.1155/2016/3973197.
36. Zhan Y, Yu J, Chen R, et al. Socioeconomic status and metabolic syndrome in the general population of China: a cross-sectional study. *BMC public health*. 2012;12(1):921. doi:10.1186/1471-2458-12-921.
37. Kontsevaya AV, Shalnova SA, Balanova YA, et al. on behalf of ESSE-RF researchers. 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. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. 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.
38. Sun K, Liu J, Ning G. Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *PloS One*. 2010;7(10):e47791. doi:10.1371/journal.pone.0047791.
39. Cena H, Fonte ML, Turconi G. Relationship between smoking and metabolic syndrome. *Nutr Rev*. 2011;69(12):745-53. doi:10.1111/j.1753-4887.2011.00446.x.
40. Sun K, Ren M, Liu D et al. Alcohol consumption and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr*. 2014;33(4):596-602. doi:10.1016/j.clnu.2013.10.003.
41. Chen SP, Chang HC, Hsiao TM, et al. Gender differences in the effects of the frequency of physical activity on the incidence of metabolic syndrome: results from a middle-aged community cohort in Taiwan. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(5):224-31. doi:10.1089/met.2017.0154.
42. Tian Y, Su L, Wang J, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of the metabolic syndrome: A meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2018;21(4):756-65. doi:10.1017/S136898001700310X.

Биохимические и морфометрические методы оценки когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Самойлова Ю.Г.¹, Лейман О.П.¹, Тонких О.С.¹, Матвеева М.В.¹, Кудлай Д.А.², Олейник О.А.¹, Жукова Н.Г.¹, Раткина К.Р.¹, Фимушкина Н.Ю.¹

¹ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России. Томск;

²ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России. Москва, Россия

Цель. Изучение особенностей биохимических и морфометрических показателей у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и когнитивными нарушениями (КН).

Материал и методы. Основную группу составили 72 пациента, страдающих СД 2 типа, в группу контроля были включены 20 человек без когнитивных нарушений с СД 2 типа. Использовались: Монреальская когнитивная шкала, уровень 1,5-ангидроглюцитола, непрерывное мониторирование уровня глюкозы, магнитно-резонансная томография головного мозга.

Результаты. В результате обработки данных было выявлено, что у пациентов с СД 2 типа и КН регистрируется высокий уровень гликированного гемоглобина, однако статистически значимой разницы в уровне 1,5-ангидроглюцитола между представленными группами выявлено не было. У пациентов с КН зарегистрировано снижение площади поверхности серого и белого вещества, а также подкорковых структур — гиппокамп, прилежащего ядра и скорлупы с обеих сторон, миндаля и бледного шара справа. Выраженность КН коррелировала со степенью полинейропатии. У пациентов с пролиферативной стадией ретинопатии отмечается уменьшение объема хвостатого ядра, бледного шара, скорлупы и прилежащего ядра.

Заключение. В результате исследования выявлено, что пациенты с СД 2 типа с КН имеют худшие параметры углеводного обмена; у них же обнаружено и уменьшение корковых и подкорковых структур головного мозга.

Ключевые слова: сахарный диабет, когнитивные нарушения, вариабельность, морфометрия.

Отношения и деятельность. Работа проведена при поддержке гранта Президента, соглашение 075-15-2020-192 от 19.03.2020.

Поступила 09/07-2020

Получена рецензия 17/07-2020

Принята к публикации 18/08-2020



Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Лейман О.П., Тонких О.С., Матвеева М.В., Кудлай Д.А., Олейник О.А., Жукова Н.Г., Раткина К.Р., Фимушкина Н.Ю. Биохимические и морфометрические методы оценки когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2636. doi:10.15829/1728-8800-2020-2636

Biochemical and morphometric methods for assessing cognitive impairment in patients with type 2 diabetes

Samoilova Yu. G.¹, Leiman O. P.¹, Tonkikh O. S.¹, Matveeva M. V.¹, Kudlay D. A.², Oleinik O. A.¹, Zhukova N. G.¹, Ratkina K. R.¹, Fimushkina N. Yu.¹

¹Siberian State Medical University. Tomsk; ²NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. Moscow, Russia

Aim. To study the features of biochemical and morphometric parameters in patients with type 2 diabetes (T2D) and cognitive impairment (CI).

Material and methods. The experimental group included 72 patients with CI and T2D, the control group – 20 patients with T2D and without CI. We used the Montreal Cognitive Scale (MoCA) to assess the presence of CI. We also evaluated the levels of 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG), continuous glucose monitoring (CGM), and data of brain magnetic resonance imaging (MRI).

Results. We revealed that patients with T2D and CI have high HbA_{1c} levels, but there was no significant difference of 1,5-AG levels between the groups. In patients with CI, we also established a decrease in gray and white matter surface area, as well as subcortical structures (the hippocampus, nucleus accumbens and putamen on both sides; the amygdala and globus pallidus on the right). The severity of CI correlated with polyneuropathy severity. In patients with proliferative retinopathy, there was a decrease in the volume of the caudate nucleus, globus pallidus, putamen and nucleus accumbens.

Conclusion. The study revealed that patients with T2D with CI have worse levels of carbohydrate metabolism parameters, as well as a decrease in the cortical and subcortical brain structures.

Key words: diabetes, cognitive impairment, variability, morphometry.

Relationships and Activities. The work was supported by a grant from the President, agreement 075-15-2020-192 of 19.03.2020.

Samoilova Yu. G. ORCID: 0000-0002-2667-4842, Leiman O. P.* ORCID: 0000-0002-4340-5273, Tonkikh O. S. ORCID: 0000-0003-0589-0260, Matveeva M. V. ORCID: 0000-0001-9966-6686, Kudlay D. A. ORCID: 0000-0003-1878-4467, Oleinik O. A. ORCID: 0000-0002-2482-8393, Zhukova N. G. ORCID: 0000-0001-6547-6622, Ratkina K. R. ORCID: 0000-0002-9193-1948, Fimushkina N. Yu. ORCID: 0000-0002-6452-6584.

*Corresponding author: lejman.o@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lejman.o@mail.ru

[Самойлова Ю. Г. — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, ORCID: 0000-0002-2667-4842, Лейман О. П.* — аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии, ORCID: 0000-0002-4340-5273, Тонких О. С. — к.м.н., зав. отделением томографических методов исследования клиники, ORCID: 0000-0003-0589-0260, Матвеева М. В. — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней, ассистент кафедры ОВП и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-9966-6686, Кудлай Д. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71, ORCID: 0000-0003-1878-4467, Олейник О. А. — к.м.н., доцент кафедры детских болезней, ORCID: 0000-0002-2482-8393, Жукова Н. Г. — д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии нейрохирургии, ORCID: 0000-0001-6547-6622, Раткина К. Р. — студент 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9193-1948, Фимушкина Н. Ю. — аспирант кафедры хирургии, ORCID: 0000-0002-6452-6584].

Received: 09/07-2020

Revision Received: 17/07-2020

Accepted: 18/08-2020

For citation: Samoilova Yu. G., Leiman O. P., Tonkikh O. S., Matveeva M. V., Kudlay D. A., Oleinik O. A., Zhukova N. G., Ratkina K. R., Fi-

mushkina N. Yu. Biochemical and morphometric methods for assessing cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2636. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2636

КН — когнитивные нарушения, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМГ — непрерывное мониторирование глюкозы, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, 1,5-АГ — 1,5-ангидроглицитол, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Введение

Сахарный диабет (СД) является социально значимой проблемой в мире, а также одной из самых частых причин инвалидизации и смертности населения за счет развития тяжелых множественных осложнений. Общая численность пациентов с СД в Российской Федерации (РФ) на 01.01.2019г составила 4 584 575 (3,12% населения РФ), в т.ч.: СД 1 типа — 256,2 тыс., СД 2 типа — 4,24 млн. [1]. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2040г СД будет страдать 642 млн чел. [2].

СД является независимым фактором риска развития множества микрососудистых и макрососудистых осложнений (ретинопатия, нефропатия, полинейропатия). В основе вышеуказанных осложнений лежат схожие патологические процессы, включая гликозилирование тканевых белков с образованием конечных продуктов гликирования; активацию протеинкиназы C; усиление активности гексозаминовых биосинтетических и полиоловых проводящих путей, сопровождающееся накоплением сорбита в тканях; продукцию супероксидных и гидроксильных радикалов; артериальные микротромбозы, возникновение нарушения системы гемостаза и митохондриальной дисфункции [1].

На современном этапе развития медицинской науки когнитивные нарушения (КН) относят к осложнениям СД, они являются результатом многих патологических процессов, таких как гипергликемия, инсулинорезистентность, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция; тяжелой степенью нарушения когнитивных функций является деменция [3].

По данным литературы, СД является независимым фактором риска развития КН. Так, в 1999г было проведено Роттердамское исследование (n=6370), которое показало, что СД вдвое увеличивает риск развития КН [4].

КН усугубляют влияние СД на качество жизни. Более того, у пациентов с СД 2 типа имеется множество других факторов, которые приводят к его снижению: выраженные ограничения в питании; постоянный самоконтроль, лечение, на которое уходит часто немалая доля финансов и времени, тревога по поводу возникновения осложнений, часто вызывающие депрессивные состояния, ограничение физической активности, у некоторых па-

циентов — страх перед гипогликемиями, особенно ночными, тревога и боязнь перед социальными связями, страх потери работы [5].

Известно, что КН связаны с хронической гипергликемией, а также ее вариабельностью [6]. Показателем вариабельности гликемии наряду с вышеуказанными маркерами может служить 1,5 ангидроглицитол (1,5-АГ), который является моносахаридом и присутствует практически в любой пище, особенно в сое, а в тканях организма остается в относительно стабильной концентрации. 1,5-АГ конкурирует с глюкозой за почечную реабсорбцию, вследствие чего его концентрация в моче при гипергликемии резко увеличивается, а в сыворотке крови, соответственно, уменьшается, что позволяет сделать вывод о наличии пиков гипергликемии за последние 2-14 дней. Коллектив авторов Wang Y, et al. (2017) обследовали 1170 пациентов, которым провели стандартный тест толерантности к углеводам, исследовали уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и 1,5-АГ. При этом у 298 взрослых с впервые выявленным СД прослеживалась четкая отрицательная зависимость между уровнем HbA_{1c} и 1,5-АГ ($p<0,01$) [7]. Существуют работы, посвященные изучению взаимосвязи низкого уровня 1,5-АГ при нормальном уровне HbA_{1c} у пациентов с КН. Так, например, в американском исследовании, проведенном Rawlings AM, et al. (2017), которое длилось в течение 20 лет, исследовался уровень 1,5-АГ, который коррелировал уровнем КН. Была сделана поправка на пол, возраст, расу, ген *APOE4*, курение и прием алкоголя. В итоге были получены данные о наличии корреляции между уровнем 1,5-АГ и более частым развитием деменции (тяжелых КН), при том, что уровень HbA_{1c} мог быть в пределах целевых значений. Так, у пациентов с плохим контролем СД и концентрацией 1,5-АГ в плазме крови <10 мкг/мл риск развития деменции был на 86% выше ($p=0,011$) по сравнению с пациентами, концентрация в плазме крови 1,5-АГ которых была >10 мкг/мл [8].

Нейровизуализация может дать представление об этиологии церебральных расстройств при СД 2 типа с помощью неинвазивных методик, таких как воксельная морфометрия, основанная на вычислении локальных различий ткани головного мозга после нивелирования выраженных различий в ана-

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов с СД 2 типа с наличием и отсутствием КН

Показатели	Пациенты с КН, n=72 Me [Q1;Q3]	Пациенты без КН, n=20 Me [Q1;Q3]
Возраст, лет	57,8 [53,0-63,0]	52,9 [45,0-60,0]
Длительность заболевания, лет	8,7 [3,0-12,0]	10,0 [3,5-10,8]
HbA _{1c} , %	9,5 [7,0-11,9]*	6,4 [5,5-6,2]
Гликемия натощак, ммоль/л	6,5 [5,4-7,2]	5,4 [4,4-6,2]
1,5-АГ, мкг/мл	14,9 [8,6-19,9]	16,1 [8,8-21,0]

Примечание: * — $p < 0,05$ (сравнивался уровень HbA_{1c}, гликемии натощак, длительности заболевания и 1,5 АГ у пациентов с наличием КН и без них).

томическом строении и пространственном положении [9]. Современные исследования показали, что в целом пациенты с СД 2 типа имеют более выраженную атрофию головного мозга (общий объем и объем белого вещества), т.е. снижение площади поверхности происходит диффузно во всем головном мозге [10]. Однако в литературе не описаны взаимосвязи биохимических и морфометрических показателей у пациентов с СД 2 типа и КН.

Цель исследования: изучение особенностей биохимических и морфометрических показателей в оценке КН у пациентов с СД 2 типа.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение № 5265 от 02.05.2017г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В результате исследования было проанализировано влияние биохимических параметров (HbA_{1c}, 1,5-АГ) на показатели морфометрии и когнитивные функции. Основную группу составили 72 пациента, страдающих СД 2 типа, в группу контроля были включены 20 человек без КН и с СД 2 типа. Выбранные группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания. Наличие КН определялось при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-тест); неврологического осмотра. Уровень 1,5-АГ определялся на анализаторе иммуноферментных реакций “Униплан” (Россия). Данные для оценки вариабельности гликемии получали с помощью непрерывного мониторингирования уровня глюкозы (НМГ) с использованием прибора iPro2 компании “Medtronic”. Всем пациентам было выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) с оценкой серого, белого вещества и подкорковых структур: гиппокамп, бледный шар, скорлупа, прилежащие ядра, миндалина. МРТ исследование проводилось на базе отделения томографических методов исследования ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в трех проекциях: аксиальной, коронарной и сагиттальной на магнитно-резонансном томографе Signa Creator “E”, фирмы “GE Healthcare”, 1,5 Тл. Параметры последовательности турбоспинового эхо $pd+T$ были следующие: TE=14/86 мс, одно повторение, TR=2900 мс, время сбора

данных 2 мин 24 сек, толщина среза — 5 мм, количество срезов — 19, угол отклонения — 180°, FOV=230 мм, матрица — 256x256 пикселей. Отображение полученных данных проводилась с учетом общепринятых рекомендаций. Полученные данные сравнивали с Atlas Based Classification (ABC), который был разработан в Университете Северной Каролины и Университете штата Юта (США).

Статистическая обработка данных была проведена в программе STATISTICA 10.0. Данные представлены в виде медианы, минимума и максимума, порог достоверности различий $p < 0,05$. Для оценки различий в возрасте, длительности заболевания, уровнях гликемии натощак, HbA_{1c} и 1,5-АГ, коэффициентах вариабельности гликемии и морфометрических показателях по данным МРТ между пациентами с наличием и без КН использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки корреляций между показателями когнитивного статуса, углеводного обмена, 1,5-АГ, вариабельности гликемии и морфометрии применяли критерий Спирмена.

Результаты

В результате нейропсихологического тестирования были получены следующие данные: у 27 (37,5%) пациентов с выявленными КН степень нарушений была легкой, у 34 (47,2%) человек — средней, еще у 11 (15,3%) человек — тяжелой.

В таблице 1 приведены результаты, полученные на основании сбора анамнеза и биохимических анализов.

В исследовании обнаружена значимая связь между высоким уровнем HbA_{1c} и наличием когнитивных дисфункций ($U=336,0$, $p=0,000047$). В результате обработки данных статистически значимой разницы в уровне 1,5-АГ между представленными группами выявлено не было. В таблице 2 приведены данные НМГ, которые показали худшее управление заболеванием у пациентов с КН. Так, при снижении когнитивных функций отмечаются более высокие уровни средних значений гликемии, худшее качество контроля гликемии и снижение времени нахождения в целевых значениях уровня глюкозы плазмы крови. Наряду с этим была выявлена положительная корреляция 1,5-АГ с индексом лабильности гликемии ($p=0,03777$), а также с коэффициен-

Таблица 2

Сравнительная характеристика коэффициентов вариабельности гликемии

	Пациенты с КН, n=72 Me [Q1;Q3]	Пациенты без КН, n=20 Me [Q1;Q3]
Mean	7,8 [6,8-8,5]*	5,9±0,63
SD (стандартное отклонение)	2,8±0,1	2,7±0,3
CONGA (непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии)	6,7 [5,2-8,4]	6,2±0,4
LI (индекс лабильности)	16,2 [5,7-17,0]	12,6 [3,5-15,2]
JINDEX (индикатор качества контроля гликемии)	40,5 [26,0-45,7]*	29,0 [8,8-42,6]
LBGI (индекс риска гипогликемии)	5,2 [1,6-6,8]	4,8 [0,9-6,4]
HBGI (индекс риска гипергликемии)	9,3 [3,6-13,7]	7,0 [2,4-9,9]
MVALUE (качество контроля)	5,8 [2,5-6,3]*	4,6 [2,5-5,2]
MAG (среднечасовая скорость изменения гликемии)	8,9 [2,1-10,9]	10,4 [1,0-15,6]
MAGE (средняя амплитуда колебаний гликемии)	41,1 [23,1-55,2]	37,5 [19,8-53,9]
TIR (время нахождения в целевом диапазоне гликемии)	38,3 [38,0-40,0]*	41,6 [39,0-42,2]

Примечание: * — $p < 0,05$ (сравнивались показатели вариабельности, полученные методом НМГ у пациентов с КН и без них).

Таблица 3

Сравнительная характеристика морфометрических показателей по данным МРТ

	Пациенты с КН, n=72 Me [Q1;Q3]	Пациенты без КН, n=20 Me [Q1;Q3]
Серое вещество общее, мм ³	433702,4 [416100,4-463138,9]*	562592,6 [536993,1-616063,6]
Серое вещество слева, мм ³	215753,1 [208121,4-229754,2]*	269562,2±7208,1
Серое вещество справа, мм ³	217949,3 [207979,0-233384,7]*	273875,5 [241200,2-308746,1]
Белое вещество общее, мм ³	458552,7 [418557,7-475374,6]	573853,9 [482636,6-648708,7]
Белое вещество правая гемисфера, мм ³	227122,6 [208048,0-234083,3]	290270,3 [295487,9-325539,7]
Белое вещество левая гемисфера, мм ³	231430,1 [210509,7-241837,0]	299259,2 [262148,7-333169,0]
Гиппокамп слева, мм ³	73,3 [73,0-74,7]*	74,3±0,24
Гиппокамп справа, мм ³	73,4 [71,7-74,5]*	75,4 [72,1-78,3]
Таламус слева, мм ³	84,4 [85,4-87,1]	79,9 [68,2-88,6]
Хвостатое ядро слева, мм ³	79,5 [81,8-84,2]	75,7 [69,5-82,4]
Бледный шар слева, мм ³	84,2 [86,0-89,1]	76,1 [65,0-87,6]
Скорлупа слева, мм ³	90,0 [94,8-96,8]*	84,2 [73,3-96,5]
Амигдала слева, мм ³	71,2 [72,1-74,2]	70,9 [72,1-74,3]
Прилежащее ядро слева, мм ³	73,0 [73,9-78,9]*	70,8 [66,3-76,0]
Таламус справа, мм ³	83,3 [83,6-85,1]	82,8 [77,7-88,2]
Хвостатое ядро справа, мм ³	80,8 [82,4-85,0]	79,7 [66,2-88,4]
Бледный шар справа, мм ³	82,5 [85,9-88,1]*	76,2 [68,3-86,8]
Скорлупа справа, мм ³	90,0 [94,8-97,0]*	77,2 [61,4-95,7]
Амигдала справа, мм ³	70,9 [72,3-73,7]*	69,9 [69,3-72,3]
Прилежащее ядро справа, мм ³	75,8 [79,3-81,3]*	64,2 [53,4-78,5]*

Примечание: * — $p < 0,05$ (сравнивалась площадь поверхности указанных анатомических структур, полученная с помощью МРТ у пациентов с КН и без них).

том среднечасовой скорости изменения гликемии ($p=0,008428$).

В таблице 3 приведены сравнительные морфометрические данные по результатам МРТ. У пациентов с КН зарегистрировано снижение площади поверхности серого и белого вещества, а также подкорковых структур — гиппокампа, прилежащего ядра и скорлупы с обеих сторон, амигдалы и бледного шара справа. При этом связи с активностью полушарий выявлено не было.

При внутригрупповом анализе было выявлено, что тяжесть КН коррелировала с наличием полинейропатии ($p=0,044$). Кроме того, у пациентов с пролиферативной стадией ретинопатии отмечается уменьшение объема хвостатого ядра, бледного шара, скорлупы и прилежащего ядра ($p \leq 0,05$).

Обсуждение

Умеренные КН (ранние формы церебральных дисфункций) считаются наиболее перспективными

в плане эффективности терапии и прогноза. Это является весьма важным фактором для исследований, ведущих поиск маркеров ранних КН и преследующих цель профилактики перехода их в деменцию.

В настоящее время хорошо известно влияние как гипогликемии, так и гипергликемии на состояние сосудистой стенки (интима-медиа) и, соответственно, на развитие осложнений [11]. Говоря о гипогликемии в отношении СД 2 типа, чаще всего имеют в виду ятрогенную гипогликемию, которая запускает порочный круг дальнейших (часто бессимптомных) эпизодов гипогликемии за счет нарушения работы глюкагона и симпатoadреналовой системы. По данным литературы низкий уровень 1,5-АГ может быть и при содержании $HbA_{1c} > 7,0\%$ [12]. Некоторые авторы предлагают использовать данный маркер как ранний показатель нарушений углеводного обмена. Существуют работы, посвященные взаимосвязи низкого уровня 1,5-АГ при нормальном уровне HbA_{1c} и тяжелых КН. Так, в американском исследовании, которое длилось в течение 20 лет, исследовался уровень 1,5-АГ, который коррелировал с уровнем КН. В итоге были получены данные о наличии корреляции между уровнем 1,5-АГ и более частым развитием КН, при том, что HbA_{1c} оставался в пределах целевых значений. Так, у пациентов с плохим контролем СД и концентрацией 1,5-АГ в плазме крови < 10 мкг/мл риск развития деменции был на 86% выше ($p=0,011$) по сравнению с пациентами, концентрация в плазме крови 1,5-АГ которых была > 10 мкг/мл [8]. У больных в проведенном исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между высоким уровнем HbA_{1c} и наличием КН, при этом уровень 1,5-АГ значимо не различался в группах с наличием когнитивной дисфункции и без нее.

Известно, что объем головного мозга связан с нарушениями памяти и снижением скорости полу-

чения и обработки информации извне; кроме того, существуют данные об ассоциации этих показателей с гипергликемией [13-15]. Особенно хорошо это показано у пациентов с СД 1 типа — выявлено снижение толщины коры лобной и височной долей, подкоркового серого вещества [16]. В настоящем исследовании с помощью морфометрии (определения площади поверхности структур головного мозга с помощью МРТ) было выявлено, что толщина серого вещества полушарий и субкортикальных структур значимо меньше у пациентов с СД 2 типа и КН, чем в группе с СД без подобных нарушений. Ограничение исследования: с учетом мономерности данных построение шкалы риск-факторов для получения более достоверных результатов не представляется возможным; необходимо выполнение исследования с большей статистической мощностью.

Заключение

1. У пациентов с СД 2 типа и КН определяется хроническая гипергликемия, характеризующаяся высоким уровнем HbA_{1c} , повышением вариабельности гликемии за счет среднего уровня, индексов качества контроля гликемии и уменьшения времени нахождения пациента в целевом диапазоне.

2. Уровень 1,5-АГ не является фактором риска КН при СД 2 типа.

3. Дополнительно тяжесть КН коррелирует с выраженностью полинейропатии, а пролиферативная степень ретинопатии — с уменьшением подкорковых структур.

4. КН при СД 2 типа ассоциированы с уменьшением объема корковых и подкорковых структур головного мозга.

Отношения и деятельность. Работа проведена при поддержке гранта Президента, соглашение 075-15-2020-192 от 19.03.2020.

Литература/References

1. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federations: what has changed over the past decade? Therapeutic archive. 2019;91(10):4-13. (In Russ.) Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019;91(10):4-13. doi:10.26442/00403660.2019.10.000364.
2. Ametov AS, Solovyova OL. Cardiovascular complications in diabetes mellitus: pathogenesis and correction methods. Russian Medical Journal. 2011;19:1694-9. (In Russ.) Аметов А.С., Соловьева О.Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции. Российский медицинский журнал. 2011;19:1694-9.
3. Arvanitakis Z, Wilson RS, Yan L, et al. Diabetes and Function in Different Cognitive Systems in Older Individuals without Dementia. Diabetes Care. 2006;29(3):560-5. doi:10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1901.
4. Ryan CM, van Duinkerken E, Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. Am Psychol. 2016;71:563-76. doi:10.1037/a0040455.
5. Pchelin IYu, Shishkin AN, Vasilkova ON, et al. The effect of anemia on the quality of life of patients with early stages of diabetic nephropathy. Russian Humanitarian Journal. 2016;5:191-9. (In Russ.) Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Василькова О.Н. и др. Влияние анемии на качество жизни пациентов с ранними стадиями диабетической нефропатии. Российский гуманитарный журнал. 2016;5:191-9. doi:10.15643/libartus-2016.2.8.
6. Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, et al. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2010;10:2169-74. doi:10.2337/dc10-0389.
7. Wang Y, Yuan Y, Zhang Y, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol level as a screening tool for diabetes mellitus in a community-based population at high risk of diabetes. Acta Diabetol. 2017;54:425-31. doi:10.1007/s00592-016-0944-z.

8. Rawlings AM, Sharrett AR, Mosley TH, et al. Glucose Peaks and the Risk of Dementia and 20-Year Cognitive Decline. *Diabetes Care*. 2017;40(7):879-86. doi:10.2337/dc16-2203.
9. Jongen C, Biessels GJ. Structural brain imaging in diabetes: a methodological perspective. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(1):208-18. doi:10.1016/j.ejphar.2007.11.085.
10. Brundel M, van den Heuvel M, de Bresser J, et al; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Cerebral cortical thickness in patients with type 2 diabetes. *J Neurol Sci*. 2010;299:126-30. doi:10.1016/j.jns.2010.08.048 pmid:20869085.
11. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology*. 2006;67(2):235-40. doi:10.1212/01.wnl.0000224760.22802.e8.
12. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1902-12. doi:10.2337/diacare.26.6.1902.
13. Samoilova YuG, Rotkank MA, Zhukova NG, et al. The use of magnetic resonance methods for the study of the brain in patients with type 1 diabetes and cognitive dysfunction. *Neurological J*. 2018;23(2):86-92. (In Russ.) Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г. и др. Применение магнитно-резонансных методов исследования головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и когнитивной дисфункцией. *Неврологический журнал*. 2018;23(2):86-92. doi:10.18821/1560-9545-2018-23-2-86-92.
14. Samoylova YuG, Rotkank MA, Zhukova NG, et al. Variability of glycemia in patients with type 1 diabetes mellitus: relationship with cognitive dysfunction and data from magnetic resonance research methods. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(5):286-91. (In Russ.) Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г. и др. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования. *Проблемы Эндокринологии*. 2018;64(5):286-91. doi:10.14341/probl9589.
15. Samoylova YuG, Rotkank MA, Zhukova NG, et al. Markers of cognitive impairment and glycemic variability in patients with type 1 diabetes mellitus. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(4):48-51. (In Russ.) Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г. и др. Маркеры когнитивных нарушений и вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):48-51. doi:10.17116/jnevro20181184148-51.
16. Hughes TM. Frontal gray matter atrophy in middle aged adults with type 1 diabetes is independent of cardiovascular risk factors and diabetes complications. *J Diabetes Complications*. 2013;27:558-64. doi:10.1016/j.jdiacomp.2013.07.001.

Влияние водно-электролитного баланса организма на прогноз сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после острого коронарного синдрома

Левицкая Е. С.¹, Батюшин М. М.¹, Гульченко В. В.², Хрипун А. В.^{1,2}, Саркисян С. С.^{1,3}, Лазуткина Н. А.³, Ишмакова Р. А.³, Зарина Н. С.³

¹ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ростов-на-Дону; ²ГБУ Ростовской области "Ростовская областная клиническая больница". Ростов-на-Дону; ³Госпиталь ФКУЗ МСЧ МВД России по Ростовской области. Ростов-на-Дону, Россия

Цель. Изучение влияния изменения водно-электролитного баланса организма на прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в позднем периоде после острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы. В исследование включено 105 пациентов с ОКС, которым выполнена коронароангиография (КАГ) со стентированием коронарных артерий (КА). При включении в исследование (до выполнения КАГ со стентированием КА) проводился сбор традиционных факторов риска, выполнялся анализ концентрации натрия и калия в моче, натрий- и калийуреза, рассчитывались клиренс свободной мочи (КСВ) и клиренс свободной мочи от электролитов (КСВЭ), проводилась биоимпедансометрия с определением баланса жидкостей в организме. Спустя 6,2±0,2 мес. после КАГ со стентированием КА определялись конечные точки исследования — фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события.

Результаты. Установлено, что уменьшение концентрации натрия в моче ($\chi^2=5,64$, $p=0,02$, Constanta B0 = -0,62, Estimate = -16,5) и натрийуреза ($\chi^2=4,1$, $p=0,044$, Constanta B0 = -1,38, Estimate = -5,2) увеличивают риск развития смерти, а величина натрия 0,2 моль/л, натрийуреза — 0,5 моль являются пороговыми в отношении увеличения риска смерти. При анализе уровня калия в моче было установлено, что уменьшение данного показателя ассоциировано с увеличением риска смерти (пороговый уровень — 0,5 моль/л, $\chi^2=4,99$, $p=0,025$, Constanta B0 = -0,63, Estimate = -70,4) и острого инфаркта миокарда (пороговый уровень — 0,06 моль/л, $\chi^2=3,93$, $p=0,04$, Constanta B0 = -0,99, Estimate = -58,0) в позднем периоде. Выявлено, что повышение КСВЭ увеличивает вероятность транзиторной ишемической атаки в позднем периоде после ОКС ($\chi^2=4,61$, $p=0,03$, Constanta B0 = -2,95, Estimate = -1,0). Анализ показателей КСВ статистически значимых связей не проде-

монстрировал ($p>0,05$). Однако при снижении объема внутриклеточной жидкости по сравнению с нормальными величинами и уменьшении КСВ или увеличении КСВЭ возрастает вероятность развития комбинированных конечных точек в позднем периоде после ОКС.

Заключение. В результате исследования установлены маркеры риска развития фатальных и нефатальных ССО в позднем периоде после ОКС, к которым относятся: снижение концентрации натрия в моче <0,2 моль/л, концентрации калия в моче <0,5 моль/л, уменьшение КСВ и повышение КСВЭ с или без клеточной гипогидратации, с формированием стратификационных систем сердечно-сосудистого риска (ССР). Установленные маркеры ССР могут дополнить существующие методы оценки у пациентов с ОКС.

Ключевые слова: водно-электролитный баланс, калийурез, натрийурез, клиренс свободной воды, острый коронарный синдром, канальцевая дисфункция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/06-2020

Рецензия получена 08/06-2020

Принята к публикации 22/06-2020



Для цитирования: Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Гульченко В. В., Хрипун А. В., Саркисян С. С., Лазуткина Н. А., Ишмакова Р. А., Зарина Н. С. Влияние водно-электролитного баланса организма на прогноз сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после острого коронарного синдрома. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2612. doi:10.15829/1728-8800-2020-2612

Influence of electrolyte balance on the prognosis of long-term cardiovascular events after acute coronary syndrome

Levitskaya E. S.¹, Batyushin M. M.¹, Gulchenko V. V.², Khripun A. V.^{1,2}, Sarkisyan S. S.^{1,3}, Lazutkina N. A.³, Ishmakova R. A.³, Zarina N. S.³

¹Rostov State Medical University. Rostov-on-Don; ²Rostov Regional Clinical Hospital. Rostov-on-Don; ³The Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Rostov Oblast. Rostov-on-Don, Russia

Aim. To assess the effect of electrolyte changes on the prognosis of long-term cardiovascular events after acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study included 105 patients with ACS who underwent coronary angiography (CA) with coronary stenting. At the

study inclusion (before CA with coronary stenting), we collected data on traditional risk factors, analyzed levels of urinary sodium and potassium, kaliuresis and natriuresis. Free water clearance (FWC) and electrolyte free water clearance (EFWC), as well as fluid balance using bioelectrical

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: es.med@mail.ru

Тел.: + 7 (918) 897-94-09

[Левицкая Е. С. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-6165-3943, Батюшин М. М. — профессор, д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-2733-4524, Гульченко В. В. — врач кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0003-1207-4384, Хрипун А. В. — ассистент кафедры, к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, директор сосудистого центра, ORCID: 0000-0001-6765-2837, Саркисян С. С. — к.м.н., ассистент кафедры, зав. терапевтическим отделением, ORCID: 0000-0001-8325-3668, Лазуткина Н. А. — терапевт терапевтического отделения, ORCID: 0000-0002-9375-6717, Ишмакова Р. А. — терапевт терапевтического отделения ORCID: 0000-0003-0445-4926, Зарина Н. С. — терапевт терапевтического отделения, ORCID: 0000-0001-9625-4491].

impedance analysis were determined. Study endpoints (fatal and non-fatal cardiovascular events) were determined 6,2±0,2 months after CA with coronary stenting.

Results. It was found that a decrease in urinary sodium ($\chi^2=5,64$, $p=0,02$, Constanta B0 = -0,62, Estimate = -16,5) and natriuresis ($\chi^2=4,1$, $p=0,044$, Constanta B0 = -1,38, Estimate = -5,2) increase the death risk. Urinary sodium of 0,2 mol/L and natriuresis of 0,5 mol are threshold levels of increased risk of death. Urinary potassium decrease was associated with an increase in death risk (threshold level — 0,5 mol/L, $\chi^2=4,99$, $p=0,025$, Constanta B0 = -0,63, Estimate = -70,4) and acute myocardial infarction (threshold level — 0,06 mol/L, $\chi^2=3,93$, $p=0,04$, Constanta B0 = -0,99, Estimate = -58,0) in the long-term period. Increase in EFWC increased the likelihood of long-term transient ischemic attack after ACS ($\chi^2=4,61$, $p=0,03$, Constanta B0 = -2,95, Estimate = -1,0). There were no significant relationships in the matter of FWC ($p>0,05$). However, with a decrease in intracellular fluid volume compared to normal values and a decrease in FWC or an increase in EFWC, the likelihood of long-term composite endpoints after ACS increases.

Conclusion. As a result of the study, risk markers for long-term fatal and non-fatal cardiovascular events after ACS were established: decrease in urinary sodium <0,2 mol/l and potassium <0,5 mol/l; decrease in FWC and increase in EFWC with or without cellular dehydration. The established markers can complement the current cardiovascular risk score methods in patients with ACS.

Key words: electrolyte balance, kaliuresis, natriuresis, free water clearance, acute coronary syndrome, tubular dysfunction.

Relationships and Activities: none.

Levitskaya E. S.* ORCID: 0000-0001-6165-3943, Batyushin M. M. ORCID: 0000-0002-2733-4524, Gulchenko V. V. ORCID: 0000-0003-1207-4384, Khripun A. V. ORCID: 0000-0001-6765-2837, Sarkisyan S. S. ORCID: 0000-0001-8325-3668, Lazutkina N. A. ORCID: 0000-0002-9375-6717, Ishmakova R. A. ORCID: 0000-0003-0445-4926, Zarina N. S. ORCID: 0000-0001-9625-4491.

*Corresponding author: es.med@mail.ru

Received: 06/06-2020

Revision Received: 08/06-2020

Accepted: 22/06-2020

For citation: Levitskaya E. S., Batyushin M. M., Gulchenko V. V., Khripun A. V., Sarkisyan S. S., Lazutkina N. A., Ishmakova R. A., Zarina N. S. Influence of electrolyte balance on the prognosis of long-term cardiovascular events after acute coronary syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2612. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2612.

КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, КСВ — клиренс свободной мочи, КСВЭ — клиренс свободной мочи от электролитов, МИ — мозговой инсульт, НС — нестабильная стенокардия, Овнеж — объем внеклеточной жидкости, Овнуж — объем внутриклеточной жидкости, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, РМ — реваскуляризация миокарда, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТИА — транзиторная ишемическая атака, AUC — Area under the ROC Curve (область под ROC кривой), Δ — отклонение от нормальных значений.

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) является острой формой ишемической болезни сердца, определяющей неблагоприятные эпидемиологические данные в мире по смертности и инвалидности [1]. Несмотря на достижения в диагностике и лечении ОКС, частота развития коронарных катастроф в мире высока. По официальным статистическим данным частота ОКС имеет тенденцию к снижению, однако, согласно отчету Американской ассоциации кардиологов, в 2020г показатели распространенности ОКС неоднородны в различных группах населения и зависят от гендерного, расового и возрастного признаков, социально-экономического благополучия [2]. Если в группе пациентов >65 лет частота развития ОКС снизилась, то у более молодых больных уменьшения данного показателя зарегистрировано не было [3]. Причинами высокой частоты развития острых коронарных событий являются увеличение распространенности их факторов риска в популяции.

Необходимо отметить, что в качестве вторичной профилактики ОКС важным является оказание своевременной и квалифицированной помощи пациентам с учетом индивидуального подхода к происходящим изменениям в организме. Согласно принятой концепции о кардиоренальном синдроме, нарушения функции почек ввиду острой кардиаль-

ной патологии обуславливают риск ранней летальности и повышения вероятности сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в позднем периоде [4]. Причины повреждения почек при ОКС многофакторны и зависят, в первую очередь, от преморбидного фона пациента, тяжести острой сердечной недостаточности, тактики и времени интервенционного вмешательства. Мониторинг нарушений функции почек является важным и необходимым для стратификации риска ССО. Нарушение фильтрационной функции почек и наличие альбуминурии являются доказанными предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, в то время как нарушение функции канальцевого аппарата при ОКС требует дополнительного изучения.

Известно, что одной из функций почек является поддержание гомеостаза. Исследование предикторной значимости показателей электролитного состава мочи и водного баланса у пациентов в разные сроки ОКС изучены недостаточно. В связи с этим целью исследования было изучение влияния изменения водно-электролитного баланса организма на прогноз развития ССО в позднем периоде после ОКС.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 105 пациентов с ОКС: 88 (83,8%) мужчин, 17 (16,2%) женщин. Средний

возраст исследуемых составил $57,9 \pm 8,6$ лет. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) был выявлен у 72 больных, нестабильная стенокардия (НС) — у 33 исследуемых. ОКС диагностировали согласно общепринятым стандартам выявления ОИМ и НС.

Одними из основных критериев включения пациентов в исследование были наличие ОКС и возможность проведения коронароангиографии (КАГ) со стентированием коронарных артерий (КА). Критериями невключения являлись наличие в анамнезе хронической болезни почек, эндокринной патологии, сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, мультифокальное атеросклеротическое повреждение коронарного русла. В связи с невключением пациентов с полисосудистым коронарным атеросклерозом, у всех больных включенных в исследование была выполнена полная реваскуляризация миокарда.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем включенным пациентам проводили клинико-инструментальное обследование согласно протоколу, установленному дизайном исследования. При включении в исследование (до выполнения КАГ со стентированием КА) проводили сбор анамнеза относительно традиционных факторов риска, определяли стадию острой сердечной недостаточности (Killip T), в сыворотке крови определяли уровни креатинина и мочевины, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (таблица 1). Необходимо отметить, что снижение фракции выброса левого желудочка $<50\%$ имели 59 больных, остальные пациенты имели нормальные показатели сократительной функции миокарда. Традиционные факторы, свидетельствующие о наличии острого почечного повреждения, ни у одного пациента из включенных в исследование не зарегистрированы. Более того, выполнялся анализ концентрации натрия и калия в моче, натрий- и калий-уреза. На основании полученных данных рассчитывались клиренс свободной мочи (КСВ) и клиренс свободной мочи от электролитов (КСВЭ) по формулам (Popli S, et al. 2014; Bhasin V, Velez JC 2016):

$$\text{КСВЭ} = V_{\text{мочи}} \times \left(1 - \frac{\text{Na м} + \text{K м}}{\text{Na кр}}\right),$$

где V — объем суточной мочи, Na м — натрий мочи, K м — калий мочи, Na кр — натрий крови,

$$\text{КСВ} = V_{\text{мочи}} \times \left(1 - \frac{\text{Осм м}}{\text{Осм кр}}\right),$$

где Осм м — осмолярность мочи, Осм кр — осмолярность крови.

Всем пациентам, включенным в исследование, до выполнения КАГ со стентированием КА проводилась биоимпедансоспектрометрия (“Диаманд”, Санкт-Петербург, 2014), с определением общего объема воды, общего объема жидкости, объема внутриклеточной жидкости (Овнуж), объема внеклеточной жидкости (Овнеж). В исследовании учитывались как самостоятельные значения данных показателей, так и отклонение от нормальных значений (Δ).

Спустя $6,2 \pm 0,2$ мес. после КАГ со стентированием КА был произведен повторный контакт с пациентом с

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемой группы пациентов

Клинический признак	Показатель — $M \pm SD$, Me [Q1;Q3]
Курение, абс. (%)	49 (46,7)
ИМТ, кг/м ²	$28,6 \pm 4,3$
САД, мм рт.ст.	130,0 [120;140]
ДАД, мм рт.ст.	80,0 [80;90]
ЧСС, уд./мин	67,0 [64;77]
Наличие АГ, абс. (%)	101 (96,2)
ОИМ в анамнезе, абс. (%)	25 (23,8)
Наличие СД, абс. (%)	14 (13,3)
Суточный диурез, мл	2150 ± 785
Мочевина, ммоль/л	$5,7 \pm 1,9$
Креатинин, мкмоль/л	$91,5 \pm 18,3$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$89,5 \pm 22,4$
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [4,9;6,0]
Натрий крови, ммоль/л	$140,7 \pm 2,9$
Калий крови, ммоль/л	$4,1 \pm 0,4$
КСВЭ, л/сут.	$-1,93 \pm 2,5$
КСВ, л/сут.	$-2,2 \pm 1,42$
Осм к, мосм/л	$301,3 \pm 6,3$
Осм м, мосм/л	$608,6 \pm 174,7$
ОХС, ммоль/л	$5,1 \pm 1,3$
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,3;2,1]
ФВ ЛЖ, %	$48,9 \pm 7,7$
ООВ, л	$46,9 \pm 6,7$
ООЖ, л	$36,9 \pm 5,1$
Овнуж, л	$24,8 \pm 3,1$
Овнеж, л	12,2 [11,1;13,5]

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, КСВ — клиренс свободной мочи, КСВЭ — клиренс свободной мочи от электролитов, Овнеж — объем внеклеточной жидкости, Овнуж — объем внутриклеточной жидкости, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ООВ — общий объем воды, ООЖ — общий объем жидкости, Осм к — осмолярность крови, Осм м — осмолярность мочи, ОХС — общий холестерин, САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений.

целью определения конечных точек исследования. Установлено, что 4 пациента умерли, у 4 больных развился повторный ОИМ, у 14 — НС, у 3 — транзиторная ишемическая атака (ТИА), у 3 — мозговой инсульт (МИ), у 21 пациента зарегистрированы эпизоды нарушения ритма, 13 пациентам была проведена повторная реваскуляризация миокарда (РМ). На основании полученных сведений были определены комбинированные конечные точки исследования — смерть+РМ, ОИМ+НС+РМ.

Необходимо отметить, что со всеми пациентами, первично включенными в исследование, был установлен повторный контакт (отклик 100%).

Статистический анализ данных был выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0, с использованием определения среднего значения выбранных параметров и ошибки среднего, вычисление критерия достоверности Стьюдента (p), а также осуществлялся анализ

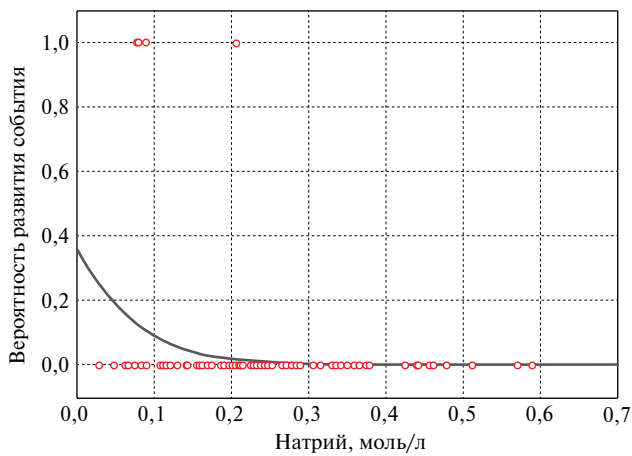


Рис. 1 Логистическая кривая риска смерти в зависимости от концентрации натрия в моче.

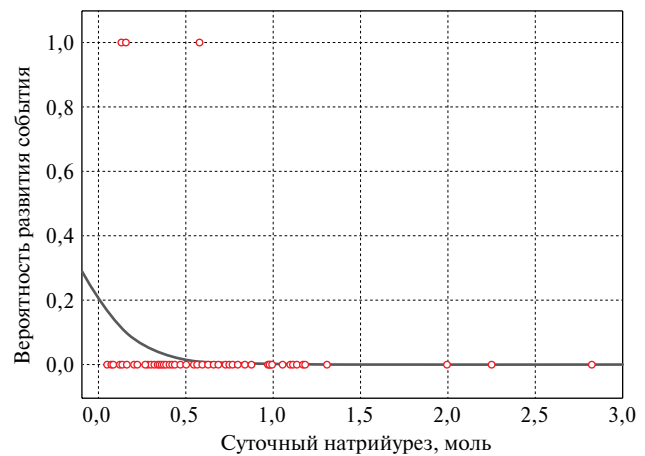


Рис. 2 Логистическая кривая риска смерти в зависимости от величины натрийуреза.

нелинейной оценки (логит-анализ), линейных связей (Спирмена — при распределении, отличном от нормального, Пирсона — при нормальном распределении признака). При регрессионном нелинейном анализе использовались критерии Constanta B0, (при отклонении полученного коэффициента от нуля (нулевой гипотезы), изучаемый предиктор считается значимым) и Estimate (коэффициент определения шанса развития изучаемого события при изменении значений независимой переменной на единицу). Использовался анализ выживаемости по Kaplan-Meier с подтверждением теста по оценке Gehan's Wilcoxon. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для оценки специфичности и чувствительности полученных данных был применен ROC-анализ, с определением коэффициента AUC (Area Under Curve — площадь под ROC кривой).

Результаты

Статистический анализ позволил установить, что концентрация натрия в моче и величина натрийуреза, установленные до КАГ со стентированием КА, влияют на риск смерти в позднем периоде после ОКС. Выявлено, что при снижении концентрации натрия в моче ($\chi^2=5,64$, $p=0,02$, Constanta B0 = -0,62, Estimate = -16,5) и величины натрийуреза ($\chi^2=4,1$, $p=0,044$, Constanta B0 = -1,38, Estimate = -5,2) риск смерти значительно возрастает (рисунки 1, 2).

Так, из представленного рисунка 1 видно, что концентрация натрия, равная 0,2 моль/л, является пороговой в отношении риска развития фатального события, т.е. уменьшение данного показателя характеризуется резким возрастанием изучаемого риска.

При изучении данного графика также можно определить величину натрийуреза, уменьшение которой является предиктором смерти в позднем периоде после ОКС — 0,5 моль. При проведении ROC-анализа величина AUC для суточного натрийуреза составила 0,71 (чувствительность — 68%, специфичность — 64%).

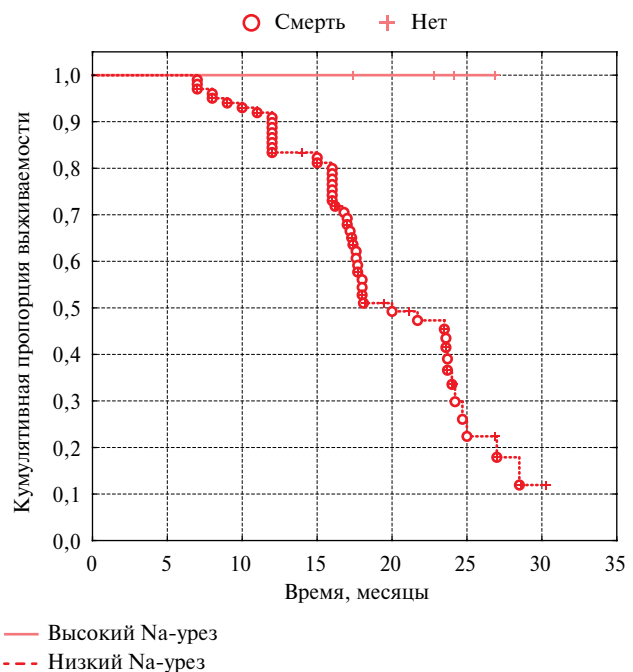


Рис. 3 Кумулятивная кривая выживаемости по сердечно-сосудистой смерти в течение 6 мес. после ОКС с учетом натрийуреза.

При изучении влияния на другие конечные точки исследования концентрации натрия в моче и суточного натрийуреза статистически достоверных данных получено не было ($p > 0,05$).

Применение анализа выживаемости по Kaplan-Meier позволило установить, что снижение величины натрийуреза менее медианных значений сопровождается повышением вероятности смерти с учетом длительности периода наблюдения (Gehan's Wilcoxon Test: WW = 173,00, Sum = 223900, Var = 8284,9, Test = 2,01, $p=0,04$) (рисунок 3).

Статистический анализ уровня калия в моче, определенного до РМ, также продемонстрировал прогностическую значимость в отношении сердечно-сосудистого риска (ССР). Так, уменьшение

Таблица 2

Стратификация риска развития
комбинированных конечных точек исследования
(смерть+РМ — а, ОИМ+НС+РМ — б)
с учетом КСВ и ΔОвнуж

		ΔОвнуж, л (а)					ΔОвнуж, л (б)				
		2	1	-1	-2	-4	2	1	-1	-2	-4
КСВ, л/сут.	-8	8	12	38	52	74	6	18	45	57	74
	-6	7	10	30	46	65	5	16	34	40	52
	-4	6	8	26	42	60	4	12	30	38	41
	-2	4	6	22	38	58	3	10	25	32	39
	1	1	3	15	21	42	1	8	17	21	25

Примечание: КСВ — клиренс свободной мочи, Овнуж — объем внутриклеточной жидкости.

концентрации калия в моче $<0,5$ моль/л сопровождается повышением риска смерти, при показателе $0,4$ моль/л указанный риск составляет $5,0\%$, при $0,2$ моль/л — $10,0\%$, $0,1$ моль/л — $20,0\%$ ($\chi^2=4,99$, $p=0,025$, Constanta B0 = -0,63, Estimate = -70,4). При проведении ROC-анализа оказалось, что величина AUC для калия в моче составляет $0,71$ (специфичность теста — 68% , чувствительность — 65%).

Снижение величины калия в моче $<0,06$ моль/л служит ранним свидетельством повышения риска развития ОИМ в позднем периоде после ОКС, при концентрации калия в моче $0,04$ моль/л вероятность ОИМ составляет $4,0\%$, $0,02$ моль/л — $11,0\%$ ($\chi^2=3,93$, $p=0,04$, Constanta B0 = -0,99, Estimate = -58,0). При проведении ROC-анализа величина AUC для калия в моче составила $0,69$ (специфичность — 64% , чувствительность — 60%).

Из других показателей канальцевой функции и осмотических характеристик мочи, таких как КСВ и КСВЭ, статистически значимое влияние на риск развития ТИА в позднем периоде после ОКС было установлено только для КСВЭ. Установлено, что КСВЭ (-) 1 л/сут. ассоциирована с вероятностью ТИА, равной $2,8\%$, 1 л/сут. — $11,8\%$, 3 л/сут. — $43,4\%$ ($\chi^2=4,61$, $p=0,03$, Constanta B0 = -2,95, Estimate = -1,0) (AUC — $0,90$, специфичность — 85% , чувствительность — 80%). Таким образом, задержка электролитов в организме с увеличением свободной воды является маркером неблагоприятного прогноза ССО.

При анализе взаимосвязей между параметрами водно-электролитного обмена и почечной дисфункции установлена большая частота снижения СКФ у пациентов с КСВ ≥ 0 л/сут. по сравнению с больными, имеющими меньшие значения ($\chi^2=5,39$, $p=0,02$).

Анализ показателей КСВ статистически значимых связей с изучаемыми конечными точками исследования не продемонстрировал ($p>0,05$). Однако установлено, что в условиях клеточной гипогидратации (ΔОвнуж) КСВ приобретает про-

Таблица 3

Стратификация риска развития ТИА (а),
смерть+РМ (б), ОИМ+НС+РМ (в)
в позднем периоде после ОКС
с учетом показателей КСВЭ и ΔОвнуж

		ΔОвнуж, л (а)								ΔОвнуж, л (б)							
		8	6	4	2	0	-2	-4		8	6	4	2	0	-2	-4	
КСВЭ, л/сут.	4	94	80	68	59	38	25	14		8	14	29	38	52	74	96	
	2	85	63	50	42	30	22	10		7	12	23	30	47	68	92	
	0	69	50	44	30	22	18	8		6	10	18	25	39	58	86	
	-2	52	42	36	24	18	14	6		4	8	12	20	32	49	84	
	-4	38	27	22	19	14	10	3		3	6	10	14	26	44	80	
	-6	10	9	8	7	6	4	2		1	3	6	10	20	41	78	
		ΔОвнуж, л (в)															
КСВЭ, л/сут.	4	8	6	4	2	0	-2	-4									
	2	4	9	14	20	35	67	96									
	0	4	7	9	12	27	58	92									
	-2	3	6	7	10	20	48	86									
	-4	3	5	6	9	17	43	80									
	-6	2	4	5	7	13	38	75									
	4	1	3	4	6	8	35	70									

Примечание: КСВЭ — клиренс свободной мочи от электролитов, Овнуж — объем внутриклеточной жидкости.

гностическую значимость в установлении риска ССО после ОКС, таких как смерть+РМ ($\chi^2=6,58$, $p=0,03$, Constanta B0 = -2,48, Estimate = -1,03/-0,25) и ОИМ+НС+РМ ($\chi^2=5,34$, $p=0,04$, Constanta B0 = -1,63, Estimate = -0,88/-0,04). На основании полученных данных была составлена таблица стратификации риска ССО в позднем периоде после ОКС с учетом КСВ и ΔОвнуж (таблица 2).

При изучении комбинированного влияния КСВЭ и показателей водного баланса организма установлено, что при повышении КСВЭ и ΔОвнуж увеличивается риск развития ТИА ($\chi^2=7,53$, $p=0,02$, Constanta B0 = -3,34, Estimate = 1,0/0,69) (AUC — $0,92$, специфичность — 68% , чувствительность — 93%) и комбинированных конечных точек исследования: повышения КСВЭ и снижении ΔОвнуж риск смерть+РМ ($\chi^2=5,19$, $p=0,04$, Constanta B0 = -1,74, Estimate = 0,07/-1,04) (AUC — $0,66$, специфичность — 65% , чувствительность — 60%), и ОИМ+НС+РМ возрастает ($\chi^2=6,19$, $p=0,04$, Constanta B0 = -1,36, Estimate = 0,11/-0,09) (AUC — $0,67$, специфичность — 63% , чувствительность — 60%). Стратификация риска развития конечных точек исследования на основании КСВЭ и ΔОвнуж приведена в виде таблицы (таблица 3).

Прогностическая значимость факторов оценивалась с поправкой на возраст. Статистически значимых различий получено не было.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что при оценке индивидуального ССР у пациента с ОКС необходимым является учет клинического статуса пациента, включающий статус внутриклеточной гидратации и осмолеморегуляции.

Обсуждение

Изучение особенностей водно-электролитного баланса организма крайне актуально, особенно у пациентов с ОКС в период острого нарушения нейрогуморального контроля. Повышение научного интереса к прогностической ценности электролитных нарушений в качестве маркера ССО объясняется противоречивостью данных при различных заболеваниях [5]. Известны рекомендации по снижению потребления поваренной соли с целью коррекции артериальной гипертензии и нивелирования декомпенсации хронической сердечной недостаточности [6]. Однако многими авторами подчеркивается наличие диапазона потребления натрия с пищей, при котором риск минимален, а превышение или, наоборот, снижение поступления хлорида натрия в организм приводит к значительному увеличению ССР [7]. Изучение влияния изменения уровня натрия в сыворотке крови на смертность при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и у здоровых лиц также демонстрирует U-образную зависимость [8]. Анализ взаимосвязи натрийурии со смертностью не до конца изучен в популяции больных с сердечно-сосудистой патологией, особенно при ОКС. В 2019г были опубликованы результаты исследования, в котором авторы указывают на наличие корреляционной зависимости между повышением экскреции натрия с мочой и низким ССР в группе здоровых добровольцев [9]. Анализ данной литературы позволил предположить, что чрезмерное поступление натрия в организм стимулирует, прежде всего, вазоконстрикцию и аккумуляцию жидкости в тканях, а недостаточный уровень натрия — активацию нейрогуморальных систем, прежде всего, симпатoadреналовой, имеющих ключевое воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Необходимо отметить крайне малое количество данных мировой литературы, посвященных изучению влияния поступления или выведения из организма натрия и калия на ССР в когорте пациентов с острым коронарным синдромом. Данные, продемонстрированные в настоящем исследовании, позволяют заключить, что нарушения выведения натрия и калия почками являются предикторами повышенного риска ССО в позднем периоде после ОКС со стентированием КА. Патологическим объяснением полученных сведений, вероятнее всего, можно считать нарушение работы почечного регуляторного контура, проявляющегося в дисфункции канальцевого аппарата. Подтверждением представленных суждений служат следующие данные. Средние значения осмолярности плазмы крови свидетельствуют о преобладающем количестве пациентов с гиперосмией на фоне отрицательных средних значений КСВ и КСВЭ. Таким образом, при нарушении канальцевого аппарата почек, почечный регуляторный контур не способен обеспечить опти-

мальный баланс гомеостаза. В то же время, повышение показателей КСВ и КСВЭ свидетельствует о выведении мочи гипоосмолярной, не влияющей на осмолярность плазмы, тем самым являющихся предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Вероятнее всего, нарушение канальцевого аппарата при ОКС со стентированием КА является следствием нескольких факторов — введением рентгенконтрастного вещества и некоторым снижением фракции выброса левого желудочка. При этом, важно отметить, что в исследовании не было зарегистрировано случаев острого почечного повреждения, выявляемого согласно стандартам. Таким образом, с помощью показателей электролитного остатка мочи можно выявить субклиническое повреждение канальцевого аппарата, которое является маркером развития ССО фатального и нефатального характера у пациентов с ОКС.

Определенный вклад в формирование данной клинической ситуации, заключающейся в наличии гиперосмолярности плазмы и задержке жидкости в организме (отрицательные значения КСВ и КСВЭ), возможно, вносит влияние вазопрессорного механизма в ответ на гиперосмию. Однако полученная статистически значимая зависимость по большей частоте снижения СКФ у пациентов с КСВ >0 л/сут. свидетельствует в пользу почечной дисфункции в формировании ССР. Таким образом, можно заключить, что, несмотря на преобладание у пациентов с ОКС реабсорбции свободной воды в почках, при наличии повреждения почечного регуляторного контура с формированием гипоосмолярной мочи и увеличением КСВ и КСВЭ, реализуется кардиоренальный синдром с повышением риска ССО в позднем периоде после ОКС.

Важно обратить внимание, что потенцирование риска ССО происходит при наличии клеточной гипогидратации. Данная связь реализуется, по видимому, за счет того, что при наличии сниженного Овнуж происходит повышение осмолярного давления плазмы. Ввиду наличия канальцевой дисфункции данный механизм является потенцирующим в реализации кардиоренального синдрома.

Данных, оценивающих предикторную роль изменения Овнуж в повышении риска ССО, достаточно мало. Kim E-J, et al. продемонстрировали, что на фоне увеличения Овнеж и уменьшения внутриклеточной риск ССО возрастает в группе пациентов, находящихся на гемодиализе [10]. Представленные сведения являются ярким примером нарушения гомеостаза при наличии крайнего проявления почечной дисфункции. Miller WL в обзоре, посвященном изменению баланса водных сред организма у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, отметил, что при наличии нарушения адекватной перфузии органов и тканей (периферическая вазоконстрикция, систолическая

дисфункция) происходит “стремление” повышения объема циркулирующей крови с повышением эффективного давления перфузии органов за счет многих факторов, в т.ч. посредством перехода внутриклеточного объема жидкости в сосудистое русло, что повышает риск ССО [11]. В связи с этим можно предположить, что в случае ОКС у части пациентов происходит уменьшение Овнуз по сравнению с нормальными величинами, а наличие канальцевой дисфункции потенцирует риск ССО в позднем периоде после ОКС.

Заключение

В результате исследования установлены маркеры развития фатальных и нефатальных ССО в позднем периоде после ОКС, к которым отно-

сятся: снижение концентрации натрия в моче $<0,2$ моль/л, калия в моче $<0,5$ моль/л, уменьшение КСВ и повышение КСВЭ с или без клеточной гипогидратации, с формированием стратификационных систем ССР. Установленные маркеры ССР могут дополнить существующие методы оценки у пациентов с ОКС. Представленные результаты исследования подчеркивают актуальность и значимость проведения дальнейшего научного поиска в определении предикторной значимости нарушения водно-электролитного баланса у пациентов с ОКС в риске ССО.

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

Литература/References

1. Golovinova EO, Batiushin MM, Levitskaya ES, et al. The prognostic value of renal dysfunction and imbalance of the body's aqueous media in patients with acute coronary pathology. *Nephrology*. 2017;21(1):39-45. (In Russ.) Головинова Е.О., Батюшин М.М., Левицкая Е.С. и др. Прогностическое значение дисфункции почек и дисбаланса водных сред организма у больных с острой коронарной патологией. *Нефрология*. 2017;21(1):39-45. doi:10.24884/1561-6274-2017-21-1-39-45.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.
3. Gulati R, Behfar A, Narula J, et al. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(1):136-56. doi:10.1016/j.mayocp.2019.05.001.
4. Levitskaya ES, Batiushin MM, Pasechnik DG, et al. Renal artery remodeling is the initiator and target of the cardiorenal continuum. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):90-6. (In Russ.) Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Пасечник Д.Г. и др. Ремоделирование почечных артерий — инициатор и мишень кардиоренального континуума. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):90-6. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-90-96.
5. Kong YW, Baqar S, Jerums G, Ekinci EI. Sodium and Its Role in Cardiovascular Disease — The Debate Continues. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:164. doi:10.3389/fendo.2016.00164.
6. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, et al. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013. 3;346:f1326. doi:10.1136/bmj.f1326.
7. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. Joint association of urinary sodium and potassium excretion with cardiovascular events and mortality: prospective cohort study. *BMJ*. 2019. 364:l772. doi:10.1136/bmj.l772.
8. Ma Q-Q, Fan X-D, Li T, et al. Short- and long-term prognostic value of hyponatremia in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193857. doi:10.1371/journal.pone.0193857.
9. Welsh CE, Welsh P, Jhund P, et al. Urinary Sodium Excretion, Blood Pressure, and Risk of Future Cardiovascular Disease and Mortality in Subjects Without Prior Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2019;73(6):1202-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12726.
10. Kim E-J, Choi M-J, Lee J-H, et al. Extracellular Fluid/Intracellular Fluid Volume Ratio as a Novel Risk Indicator for All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170272. doi:10.1371/journal.pone.0170272.
11. Miller WL. Assessment and Management of Volume Overload and Congestion in Chronic Heart Failure: Can Measuring Blood Volume Provide New Insights. *Kidney Dis*. 2016;2:164-9. doi:10.1159/000450526.

Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Столбова С. К., Русинов И. С.

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

Данные относительно уровня гепсидина при хронической сердечной недостаточности (ХСН) противоречивы и не позволяют однозначно оценить его вклад в прогрессирование полиорганной недостаточности. Остаются вопросы и о прогностической значимости N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) при ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ). Авторы предположили наличие взаимосвязей между данными маркерами при декомпенсации ХСН, а также их ассоциаций с другими клиническими и лабораторными показателями.

Цель. Выявить наличие ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. В исследование включено 68 пациентов (29 женщин, 39 мужчин; средний возраст $72,3 \pm 11,7$ лет), госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН. Больные были разделены на три группы: с низкой (ХСНнФВ) ($n=20$), промежуточной (ХСНпФВ) ($n=23$) и сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) ($n=24$). При поступлении у всех больных наряду с общеклиническим обследованием проведено определение в сыворотке крови уровня NT-proBNP методом иммуноферментного анализа и концентрации гепсидина-25 методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистическая оценка проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0.

Результаты. Уровень NT-proBNP во всей когорте больных, включенных в исследование, составил $315,9 [129,9; 576,1]$ пг/мл. Обнаружены значимо более высокие концентрации NT-proBNP при более низких значениях ФВ ЛЖ: при ХСНнФВ — $433,05 (346,8-892,6)$ пг/мл, при ХСНпФВ — $289,97 (185,9-345,3)$ пг/мл и при ХСНсФВ — $214,98 (207,37-562,31)$ пг/мл ($p<0,05$). При этом уровень гепсидина в группе ХСНнФВ ($31,63$ нг/мл [$22,0; 71,6$]) был значимо выше, чем при ХСНпФВ ($23,89$ нг/мл [$21,1; 27,9$]) ($p<0,05$) и ХСНсФВ ($26,91$ нг/мл [$18,6; 31,1$]) ($p<0,05$). При ХСНсФВ выявлены корреляции уровня гепсидина с индексом массы тела ($r=0,47, p<0,05$) и наличием хро-

нических бронхообструктивных заболеваний ($r=0,44, p<0,05$). В группе ХСНпФВ выявлена корреляция уровня гепсидина с наличием нарушений ритма сердца ($r=0,61, p<0,05$). В группе ХСНнФВ отмечено наличие корреляционных взаимосвязей значительно повышенного уровня NT-proBNP (медиана $433,05$; 95% доверительный интервал: $346,8-892,6$) с индикаторами тяжелого клинического состояния и полиорганной дисфункции: снижением систолического артериального давления, признаками кардиоренального синдрома, снижением уровня гемоглобина и средним содержанием гемоглобина в эритроците, характерных для железодефицитной анемии.

Заключение. У больных с более низкими значениями ФВ отмечены более высокие значения NT-proBNP, что сопровождалось тенденцией к более высокому уровню гепсидина. Обнаружены взаимосвязи уровней гепсидина и NT-proBNP с другими клиническими параметрами: индексом массы тела, наличием бронхообструктивных заболеваний, нарушениями ритма сердца, а также наличием синдрома малого выброса, кардиоренального и анемического синдромов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гепсидин, NT-proBNP, клинико-лабораторные ассоциации.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/05-2020

Рецензия получена 29/05-2020

Принята к публикации 05/06-2020



Для цитирования: Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Столбова С. К., Русинов И. С. Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2587. doi:10.15829/1728-8800-2020-2587

Associations of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with heart failure with various severity of left ventricular systolic dysfunction

Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Stolbova S. K., Rusinov I. S.

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

Data on hepcidin levels in patients with heart failure (HF) are contradictory and do not make clear its contribution to the progression of multiple organ failure. There remain a number of issues about the prognostic significance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide

(NT-proBNP) in HF with preserved ejection fraction (EF). The authors suggested the relationships between these markers in decompensated HF, as well as their associations with other clinical and laboratory parameters.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dragomiretskaya_natalia@mail.ru

Тел.: +7 (925) 519-56-50

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Драгомирецкая Н. А. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-6531-6255, Столбова С. К. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-6686-099X, Русинов И. С. — студент, ORCID 0000-0003-3414-9834].

Aim. To identify the association of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with HF with various severity of left ventricular (LV) systolic dysfunction.

Material and methods. The study included 68 patients (29 women, 39 men; mean age — 72,3±1,7 years) hospitalized due to decompensated HF. Patients were divided into three groups: reduced (HFrEF) (n=20), mid-range (HFmrEF) (n=23), and preserved EF (HFpEF) (n=24). Upon admission, along with standard diagnostic tests, all patients were examined for NT-proBNP and hepcidin levels by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical processing was carried out using the software package Statistica 8.0.

Results. NT-proBNP levels in the entire sample was 315,9 [129,9; 576,1] pg/ml. Significantly higher concentrations of NT-proBNP were found in patients with lower EF: 433,05 (346,8-892,6) pg/ml for HFrEF, 289,97 (185,9-345,3) pg/ml for HFmrEF pg/ml and 214,98 (207,37-562,31) pg/ml for HFpEF (p<0,05). At the same time, hepcidin levels in the HFrEF group (31,63 ng/ml [22,0; 71,6]) was significantly higher than in the HFmrEF (23,89 ng/ml [21,1; 27,9]) (p<0,05) and HFpEF (26,91 ng/ml [18,6; 31,1]) (p<0,05). In HFpEF patients, there was a correlation of hepcidin level with body mass index (r=0,47, p<0,05) and chronic obstructive airway diseases (r=0,44, p<0,05). A correlation of hepcidin level with cardiac arrhythmias (r=0,61, p<0,05) was revealed in the HFmrEF group. In the HFrEF group, there were correlations of a significantly increased level of NT-proBNP (median — 433,05; 95% confidence interval: 346,8-892,6) with indicators of disease severity and multiple organ dysfunction: decrease in systolic blood pressure, cardiorenal syndrome, decrease in hemoglobin level and mean corpuscular hemoglobin concentration, characteristic of iron-deficiency anemia.

Conclusion. Patients with lower EF showed higher NT-proBNP values and a trend towards higher hepcidin levels. Relationships of hepcidin and NT-proBNP levels with following clinical parameters were found: body mass index, presence of obstructive airway diseases, cardiac arrhythmias, as well as low cardiac output syndrome, cardiorenal syndrome and anemia.

Key words: heart failure, hepcidin, NT-proBNP, clinical and laboratory associations.

Relationships and Activities: not.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Dragomiretskaya N.A.* ORCID: 0000-0002-6531-6255, Stolbova S.K. ORCID: 0000-0002-6686-099X, Rusinov I.S. ORCID: 0000-0003-3414-9834.

*Corresponding author:

dragomiretskaya_natalia@mail.ru

Received: 20/05-2020

Revision Received: 29/05-2020

Accepted: 05/06-2020

For citation: Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Stolbova S.K., Rusinov I.S. Associations of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with heart failure with various severity of left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2587. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2587

ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МНО — международное нормализованное отношение, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (>50%), ХСНпФВ — ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (40-50%), ХСНсФВ — ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (<40%), NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В.

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН), несмотря на постоянно совершенствующуюся стратегию лечения и профилактики, неуклонно растет, достигая масштабов неинфекционной пандемии [1]. По данным отечественного популяционного исследования ЭПОХА-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной прАктике) на сегодняшний день не <8,5% населения европейской части Российской Федерации страдает ХСН [2]. Распространенность этой патологии диктует необходимость поиска новых методов и маркеров оценки состояния больных с целью формирования клинических фенотипов ХСН и определения персонифицированной тактики ведения пациентов с применением целевых подходов к терапии.

Роль мозгового натрийуретического пептида и N-концевого фрагмента его предшественника (NT-proBNP) в патогенезе ХСН хорошо известна с начала 2000-х гг., а определение уровня этих биомаркеров в сыворотке крови в настоящее время является “золотым стандартом” лабораторной диагностики ХСН [1, 3-4]. Однако до настоящего времени остается малоизученным вопрос прогностической значимости повышения этих маркеров, особенно у пациентов с сохраненной фракцией выброса

левого желудочка (ФВ ЛЖ) [5-6]. Продолжается изучение предикторной значимости снижения уровня NT-proBNP у больных, госпитализированных с явлениями декомпенсации сердечной недостаточности, а также поиск эффективной терапии, направленной на снижение уровня этого биомаркера [7].

Значение гепсидина — системного регулятора метаболизма железа в организме, хорошо изучено у больных ХСН и анемией [8-10]. В настоящее время этот пептид изучается с позиции его диагностической и прогностической роли в качестве нового маркера повреждения печени при ХСН [9]. Несмотря на то, что он вырабатывается множеством клеток организма, включая адипоциты, макрофаги, β-клетки поджелудочной железы, кардиомиоциты, основным местом его синтеза является печень, экспрессирующая в 15-1500 раз большее количество этого пептида, чем другие клетки организма [9-13]. Основным механизмом контроля метаболизма железа гепсидином заключается в его связывании с белком ферропортином — трансмембранным переносчиком железа, расположенным на поверхности энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов, и его инактивации. Это ведет к снижению всасываемости железа в тонком кишечнике и затруднению его высвобо-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Параметр, n (%)	ХСНсФВ (n=25)	ХСНпФВ (n=23)	ХСНнФВ (n=20)
Пол, М/Ж,	10/15 (40%/60%)	17/6 (74%/26%)	14/6 (70%/30%)
Возраст, лет	75,88±11,45	72,13±12,05	68,15±11,19
III-IV ФК NYHA	23 (92%)	19 (79,1%)	20 (100%)
Сахарный диабет 2 типа	10 (40%)	11 (45,8%)	4 (20%)
Постинфарктный кардиосклероз	9 (36%)	15 (62,5%)	13 (65%)
Анемия	3 (12%)	9 (37,5%)	6 (30%)
Пневмония	12 (48%)	15 (62,5%)	10 (50%)
ХБП с3-4 (СКФ по CKD-EPI <60 мл/мин/1,73 м ²)	15 (60%)	11 (45,8%)	12 (60%)

Примечание: М/Ж — мужчины/женщины.

ждения из макрофагов, в результате чего развивается железодефицитное состояние и анемический синдром. При недостатке гепсидина происходит неконтролируемое всасывание железа и его накопление в тканях, в первую очередь, в печени, где он оказывает цитотоксическое действие посредством реакций окислительного стресса [10].

Проведенные ранее исследования, направленные на изучение роли гепсидина в генезе анемических состояний у больных ХСН, не дали однозначного ответа об изменении данного показателя при прогрессировании заболевания, не определено место этого маркера в континууме сердечно-почечно-печеночного анемического синдрома при декомпенсации ХСН у больных с разной степенью выраженности систолической дисфункции [3, 9-13].

Противоречивость полученных результатов заставляет задуматься о сложности механизмов регуляции как уровня самого гепсидина, так и о наличии различных фенотипов ХСН, формирующихся под воздействием несколько отличных патогенетических механизмов и включающих активацию разнообразных нейрогормональных систем, в т.ч. системы натрийуретических пептидов.

Цель исследования — выявить наличие ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ.

Материал и методы

В нерандомизированное неконтролируемое исследование включено 68 пациентов (29 женщин, 39 мужчин), госпитализированных в терапевтическое и кардиологическое отделения УКБ № 4 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова по поводу декомпенсации ХСН на фоне ишемической болезни сердца и/или гипертонической болезни. Все пациенты предоставили письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. При проведении исследования были соблюдены положения Хельсинкской декларации и принципы “Надлежащей клинической практики” (Good Clinical Practice). Проведение исследования одобрено Этическим комитетом университета. Критериями включения стали возраст >18 лет,

наличие у больного ХСН II-IV функционального класса (ФК) на протяжении не <6 мес., уровень NT-proBNP >125 пг/мл при поступлении в стационар. Критериями исключения были первичная патология печени (вирусной, токсической и другой установленной этиологии, в т.ч. злоупотребление алкоголем) и желчевыводящих путей; злокачественные новообразования; почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа.

Всем пациентам наряду со стандартным общеклиническим обследованием проводилось определение уровня NT-proBNP методом иммуноферментного анализа BI-20852W Biomedica — мозговой натрийуретический пропептид (BNP-fragment (Austria)), и гепсидина-25 сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа CEB979Hu 96 Tests Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Hepcidin (Hepcidin ELISA) (Cloud-Clone Corp, USA). По результатам эхокардиографии больные, включенные в исследование, были разделены на 3 группы: с сохраненной ФВ ЛЖ (>50%) — 25 пациентов, промежуточной ФВ ЛЖ (40-50%) — 23 пациента и низкой ФВ ЛЖ (<40%) — 20 пациентов.

Статистическая оценка проводилась с помощью программ SPSS и Statistica 8.0. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка. Различия между группами проверялись с помощью параметрического t-критерия Стьюдента при нормальном распределении, а при отсутствии такового — с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни или непараметрического критерия Джонкхиера-Терпстра. Для проверки наличия корреляционной взаимосвязи между переменными использовали линейный коэффициент корреляции Пирсона при нормальном распределении и коэффициент корреляции Спирмена при распределении, отличном от нормального. Для сравнения частоты признака использовали критерий Хи-квадрат и точный критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Средний возраст обследованных пациентов составил 72,3±11,7 лет. ФВ ЛЖ — 46,3±11,3%. У всех больных имелись клинические проявления тяжелой ХСН, соответствующей III-IV ФК по NYHA (New York Heart Association). Наиболее частой причиной ХСН у больных с промежуточной и низкой ФВ

Таблица 2

Уровень NT-proBNP и гепсидина у больных с ХСНсФВ, ХСНпФВ и ХСНсФВ

Параметр	ХСНсФВ (n=25)	ХСНпФВ (n=23)	p ₁₋₂	ХСНнФВ (n=20)	p ₂₋₃	p ₁₋₃
NT-proBNP, пг/мл (медиана, [Q1; Q3])	214,98 (207,37-562,31)	289,97 (185,9-345,3)	нд	433,05 (346,8-892,6)	0,01	0,006
Гепсидин, нг/мл (медиана, 95% ДИ)	26,9 (20,8-28,9)	23,9 (21,7-27,0)	нд	31,6 (22,2-69,6)	нд	нд

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между уровнем NT-proBNP и клинико-лабораторными показателями, отражающими тяжесть состояния и степень полиорганной недостаточности в общей выборке больных с ХСН

Показатель	Пациенты с ХСН (n=68) Уровень NT-proBNP
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	-0,18
Азот мочевины, ммоль/л	0,29*
Креатинин, мкмоль/л	-0,02
Общий билирубин, мкмоль/л	0,3*
Альбумин, ммоль/л	-0,335
МНО	0,29*
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	0,29*
Гемоглобин, г/л	-0,22
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), пг	-0,21
ИМТ, кг/м ²	-0,38*
ФВ ЛЖ, %	-0,27*

Примечание: * — значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции Спирмена.

явился постинфарктный кардиосклероз. Общая клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Уровень NT-proBNP у всех больных, включенных в исследование, превышал 125 пг/мл — значение, рекомендованное в качестве “порогового” для лабораторной верификации диагноза ХСН [1], и составил 315,9 [129,9; 576,1] пг/мл. При этом у больных ФВ ЛЖ $< 40\%$ показатели NT-proBNP и гепсидина были выше, чем у больных с сохраненной и промежуточной ФВ (таблица 2).

Проведение корреляционного анализа в общей выборке пациентов с ХСН показало наличие отрицательных корреляций между уровнем NT-proBNP и такими важными клинико-антропометрическими и функциональными показателями, как ФВ ЛЖ ($r = -0,3$, $p < 0,05$) и индекс массы тела (ИМТ) ($r = -0,4$, $p < 0,05$), а также положительных его корреляций с лабораторными показателями, отражающими степень полиорганной недостаточности у больных с ХСН (таблица 3).

Выявленные корреляции между концентрацией NT-proBNP и уровнем общего билирубина ($r = 0,3$, $p < 0,05$), а также показателем международного нор-

мализованного отношения (МНО) позволяют рассматривать повышенный уровень NT-proBNP в качестве маркера сердечно-печеночного синдрома, протекающего с явлениями холестаза и печеночно-клеточной недостаточности. В то же время взаимосвязи NT-proBNP и уровня азота мочевины ($r = 0,3$, $p < 0,05$) служат маркерами кардиоренального синдрома.

С учетом того, что 95% ДИ для медианы гепсидина в группе ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) (40-50%) полностью укладывается в 95% ДИ для медианы гепсидина в группе ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) ($> 50\%$), можно предполагать, что само по себе снижение ФВ ЛЖ с развитием синдрома малого выброса и гипоперфузией печени и почек, оказывает стимулирующее влияние на его синтез. В то же время большой разброс значений уровня гепсидина в пределах одной группы, а также отсутствие значимых различий по этому показателю между группами с разными фенотипами ХСН ($p = 0,131$), может указывать на преобладание разных механизмов его регуляции у больных с различной степенью систолической дисфункции.

В связи с данной гипотезой были проанализированы взаимосвязи уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами внутри каждой из групп.

У пациентов группы с ХСНсФВ выявлены различия в уровне гепсидина при наличии хронических бронхообструктивных заболеваний — 50,34 нг/мл [46,66; 54,02] и при их отсутствии 25,99 нг/мл [17,93; 28,89] ($p < 0,05$), а также его положительные корреляции с ИМТ. В то же время обнаружена отрицательная корреляция между ИМТ и NT-proBNP ($r = -0,48$, $p < 0,05$).

В группе с ХСНпФВ уровень гепсидина у больных нарушениями ритма сердца (фибрилляция предсердий и желудочковые экстрасистолы высоких градаций) составил 26,55 нг/мл [23,03; 43,91], в то время как у пациентов без нарушений ритма — 21,06 нг/мл [18,56; 21,4], ($p < 0,05$), а значения NT-proBNP в соответствующих подгруппах составили 343,78 пг/мл [151,21; 504,20] и 381,41 пг/мл [217,89; 711,82] ($p = 0,181$). Корреляции же уровня NT-proBNP с МНО ($r = 0,6$, $p < 0,05$) могут рассматриваться как индикатор формирования сердечно-печеночного синдрома даже при умеренно низкой ФВ ЛЖ.

В группе ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) ($< 40\%$) отмечено наличие взаимосвязей между зна-

Таблица 4

Коэффициенты корреляции между уровнем NT-proBNP и клинико-лабораторными показателями, отражающими тяжесть состояния и степень полиорганной недостаточности у больных с ХСНнФВ

Показатель	Пациенты с ХСНнФВ (n=20) Уровень NT-proBNP
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	-0,34*
Азот мочевины, ммоль/л	0,55*
Креатинин, мкмоль/л	-0,015
Общий билирубин, мкмоль/л	0,026
Альбумин, ммоль/л	-0,5
МНО	0,19
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	0,32
Гемоглобин, г/л	-0,65*
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), пг	-0,44*

Примечание: * — значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции Спирмена.

чительно повышенным уровнем NT-proBNP (медиана 433,05; 95% ДИ 346,8-892,6 пг/мл) и индикаторами тяжелого клинического состояния и полиорганной дисфункции (таблица 4).

Обсуждение

В последнее время ведется не только активное изучение новых биохимических маркеров, являющихся звеньями патогенеза ХСН, но и проводится оценка их влияния на процессы ремоделирования внутренних органов и развитие полиорганной недостаточности, определяющей неблагоприятный прогноз больных.

Диагностическая и предикторная роль повышенного уровня NT-proBNP хорошо изучена у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, однако остаются еще вопросы о значении NT-proBNP у больных ХСН с сохраненной ФВ [6-7]. Более высокие значения NT-proBNP у больных со сниженной ФВ ЛЖ, выявленные у наших пациентов, являются самостоятельным маркером фенотипа ХСН, характеризующегося неблагоприятным прогнозом, и сочетается с другими прогностически неблагоприятными факторами, такими как артериальная гипотензия и снижение массы тела, а также анемия, кардиоренальный и сердечно-печеночный синдромы.

Изменение концентрации гепсидина в организме пациентов с ХСН определяется взаимоотношениями множества разнонаправленно действующих регуляторных механизмов. Согласно результатам ранее проведенных исследований, основными механизмами регуляции уровня гепсидина в организме являются железодефицит, подавляющий его синтез по механизму отрицательной обратной связи, и воспаление, индуцирующее его образова-

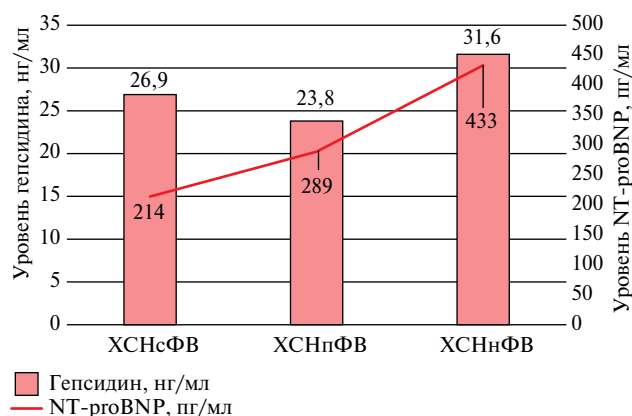


Рис. 1 Уровни NT-proBNP и гепсидина у больных с различными фенотипами ХСН.

ние в печени и в иммунокомпетентных клетках [6, 10]. У больных с ХСН наряду с указанными патогенетическими механизмами имеется ряд других факторов, способных оказывать существенное влияние на синтез гепсидина: гипоксия, нарушение синтетической функции печени различного генеза, сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек (ХБП) [6-9].

В настоящем исследовании, несмотря на отсутствие линейной корреляции уровней NT-proBNP и гепсидина, как в общей выборке, так и в группах больных с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ ($r < -0,14$, $p > 0,05$), отмечена тенденция к более высоким значениям уровня гепсидина у больных с ХСНнФВ, сопровождающаяся значимым повышением NT-proBNP (рисунок 1).

Выявленное влияние бронхообструктивной патологии на уровень гепсидина обусловлено двумя ключевыми факторами: с одной стороны, данная группа заболеваний сопровождается воспалительной реакцией, а с другой — вносит дополнительный вклад в прогрессирование правожелудочковой недостаточности, усиливая венозный застой по большому кругу кровообращения [14-16].

При повышении же ИМТ возрастает доля жировой гормонально активной ткани, которая не только способствует поддержанию высокого уровня провоспалительных цитокинов, усиливающих продукцию гепсидина, но и сама по себе непосредственно его синтезирует [10, 17]. В то же время известно, что повышение ИМТ у больных с тяжелой ХСН рассматривается некоторыми исследователями как фактор благоприятного прогноза, описанный как “парадокс ожирения” [18]. Однако в последние годы возобновилась полемика относительно правомочности рассмотрения ожирения как адаптивного механизма [19]. Наличие обратной корреляции ИМТ и уровня NT-proBNP в общей выборке больных в настоящем исследовании, особенно значимой у больных с ХСНнФВ, подтверждает наличие указанного феномена (рисунок 2).

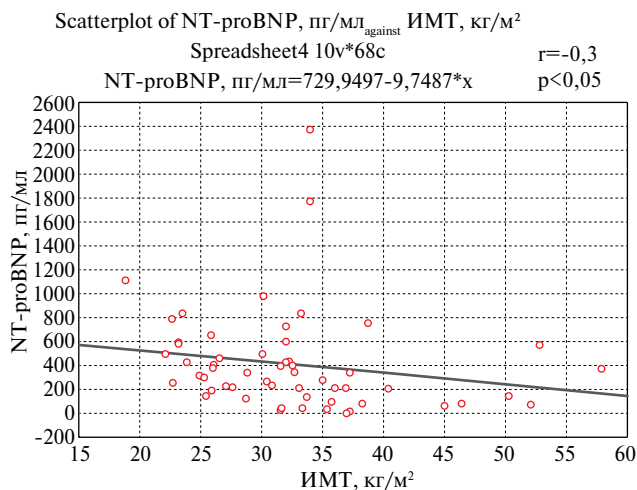


Рис. 2 Корреляции уровня NT-proBNP и ИМТ у больных с ХСН.

Известно, что наличие серьезных нарушений ритма, дополнительно ухудшает перфузию органов при ХСН, усугубляя гипоксию. Опытами *in vitro* показано, что гипоксия является фактором, угнетающим синтез гепсидина [3, 6], в связи с чем более ожидаемым было выявление отрицательной взаимосвязи между его уровнем и наличием аритмий. Обнаруженное авторами увеличение показателей гепсидина в группе больных с нарушениями ритма сердца позволяло рассматривать в качестве вероятной причины такового другие факторы, в т.ч. приводящие к увеличению уровня провоспалительных цитокинов, обладающих, как было показано предыдущими исследованиями, стимулирующим действием на синтез гепсидина [5, 7, 20].

Для подтверждения этой гипотезы был проведен более подробный анализ клинических характеристик данной группы, при котором было выявлено, что 15 (62,5%) пациентов перенесли острый инфаркт миокарда в анамнезе, 11 (45,8%) страдали сахарным диабетом 2 типа, у всех больных имелись признаки застойных явлений по обоим кругам кровообращения, со снижением толерантности к физическим нагрузкам, соответствующим III-IV ФК NYHA у 19 (79,1%), из них у 15 (62,5%) имелись клинические, инструментальные и лабораторные признаки пневмонии (старт парентеральной антибактериальной терапии в стационаре, после взятия анализов крови), а у 4 — клинические и инструментальные признаки асцита. Также у 11 (45,8%) отмечены явления ХБП со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) >60 мл/мин/1,73 м², а 9 (37,5%) страдали анемией. Таким образом, пациенты с ХСНпФВ представляли собой группу тяжелых больных, имеющих клинические признаки ХСН IIБ стадии, требовавших внутривенного применения диуретиков, с клинически значимыми явлениями полиорганной дисфункции.

У пациентов с ФВ ЛЖ $<40\%$ наряду с увеличением уровня NT-proBNP отмечалось нарастание явлений синдрома малого выброса, проявляющегося снижением систолического артериального давления, признаками кардиоренального и анемического синдромов.

Как известно, в развитии анемии при ХСН большую роль играет гепсидин, медиана уровня которого у больных с ХСНпФВ была выше, чем в других группах — 31,6 нг/мл (95% ДИ: 22,2-69,6). При этом не было выявлено значимых корреляционных взаимосвязей уровня гепсидина с другими клиническими параметрами, в т.ч. с уровнем креатинина, мочевины и величиной СКФ, что позволяет рассматривать повышение уровня гепсидина у больных со снижением ФВ ЛЖ $<40\%$ как один из маркеров полиорганной недостаточности при ХСН и дополнительный фактор неблагоприятного прогноза.

Заключение

У обследованных больных с разными фенотипами ХСН, выделенными на основании разной степени выраженности систолической дисфункции ЛЖ, выявлены различные ассоциации между уровнями NT-proBNP и гепсидина и клинико-лабораторными параметрами. У больных ХСНпФВ высокий уровень NT-proBNP коррелировал с низкой массой тела больных, наличием у них кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов, а также анемии.

Выявленная тенденция к увеличению уровня гепсидина при ХСНпФВ при отсутствии корреляций его уровня с другими клинико-лабораторными показателями не позволяет однозначно оценить его независимую роль в прогрессировании ХСН, т.к. регуляция уровня данного показателя у больных с ХСН во многом зависит от различных обменно-метаболических параметров и коморбидных состояний, что усложняет его оценку в качестве диагностического и прогностического маркера. Являясь острофазовым белком, гепсидин отражает и различную выраженность системного воспаления, характерного для ХСН, что также затрудняет интерпретацию получаемых результатов. Результаты настоящего исследования совпадают с результатами работы Jankowska EA, et al., которые при обследовании 321 пациента с ХСН не продемонстрировали наличия взаимосвязи уровня гепсидина ни с анемией, ни с воспалением [12]. Напротив, в работе Соломахиной Н. И. и др., у больных с ХСН и анемией высокий уровень гепсидина положительно коррелировал с высокими значениями провоспалительных цитокинов, и отрицательно — с уровнем гемоглобина, что позволило авторам рассматривать воспаление как причину повышения гепсидина у пациентов пожилого и старческого возраста [13].

Очевидно, что влияние различных факторов, участвующих в формировании фенотипов ХСН, требует дальнейшего изучения.

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

Литература/References

1. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
2. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what 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.
3. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):537-41. doi:10.1016/j.ejheart.2005.01.022.
4. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824-39. doi:10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
5. Leto L, Testa M, Feola M. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: role of plasma NT-proBNP. *Minerva Cardioangiol*. 2016; 64(2):157-64.
6. Govender AP, Rodseth RN, Biccand BM. Natriuretic peptide-directed medical therapy: a systematic review. *Perioper Med (Lond)*. 2020;9:5. doi:10.1186/s13741-019-0134-y.
7. Stienen S, Salah KCS, Moons AH, et al. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation*. 2018;137(16):1671-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029882.
8. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823:1434-43. doi:10.1016/j.bbamcr.2012.01.014.
9. Divakaran V. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *Am J Hematol*. 2011;86(1):107-9. doi:10.1002/ajh.21902.
10. Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(3):189-97. doi:10.097/MOH.0000000000000236.
11. Saprina VT, Zima AP, Musina NN, et al. Pathogenetic aspects of hepcidin metabolism and ferrokinetics dysregulation in carbohydrate metabolism disorders. *Diabetes mellitus*. 2018;6(21): 506-12. (In Russ.) Саприна Т.В., Зима А.П., Мусина Н.Н., Прохоренко Т.С. и др. Патогенетические аспекты нарушения метаболизма гепсидина и феррокинетики при патологии углеводного обмена. *Сахарный диабет*. 2018;21(6):506-12. doi:10.14341/DM9378.
12. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(11):827-34. doi:10.1093/eurheartj/ehs377.
13. Solomakhina NI, Nakhodnova ES, Gitel EP, Belenkov YN. Hepcidin and its relationship with inflammation in old and older patients with anemia of chronic disease associated with CHF. *Kardiologiya*. 2018;58(2S):4-11. (In Russ.) Соломакина Н.И., Находнова Е.С., Гитель Е.П., Беленков Ю.Н. Гепсидин и его связь с воспалением у больных с анемией хронических заболеваний на фоне ХСН в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология*. 2018;58(2S):4-11. doi:10.18087/cardio.2457.
14. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:367-70. doi:10.1513/pats.200504-026SR.
15. Karoli NA, Borodkin AV, Rebrov AP. Features of the clinic and diagnosis of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya*. 2019;59(2S):47-55. (In Russ.) Кароли Н.А., Бородин А.В., Ребров А.П. Особенности клиники и диагностики хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Кардиология*. 2019;59(2S):47-55. doi:10.18087/cardio.2486.
16. Ohno Y, Hanawa H, Jiao S, et al. Liver congestion in heart failure contributes to inappropriately increased serum hepcidin despite anemia. *J Exp Med*. 2015;235:69-79. doi:10.1620/tjem.235.69.
17. Vuppalanchi R, Troutt JS, Konrad RJ, Ghabril M. Serum hepcidin levels are associated with obesity but not liver disease. *Obesity*. 2014;22(3):836-41. doi:10.1002/oby.20403.
18. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):151-6. doi:10.1016/j.pcad.2018.05.005.
19. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):142-50. doi:10.1016/j.pcad.2018.07.003.
20. Jamali R, Razavizade M, Arj A, Aarabi MH. Serum adipokines might predict liver histology findings in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(21):5096-103. doi:10.3748/wjg.v22.i21.5096.

Гиполипидемическая фармакотерапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в практике первичного амбулаторного звена: что изменилось за 7 лет?

Зырянов С. К., Фитилев С. Б., Возжаев А. В., Шкребнева И. И., Ключев Д. А., Степанян Л. Н., Данилова А. А., Цай А. Т., Ландышев Н. Н., Воронько Я. Г.

ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Медицинский институт. Москва, Россия

Цель. Анализ изменений в структуре и интенсивности гиполипидемической терапии (ГЛТ) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (СИБС) в практике амбулаторно-поликлинического учреждения за 7-летний период наблюдения.

Материал и методы. В амбулаторном учреждении г. Москвы проведено фармакоэпидемиологическое, ретроспективное, двухэтапное исследование типа поперечного среза. В анализ включено 1834 и 805 амбулаторных карт пациентов с СИБС на первом (2011г) и втором (2018г) этапах, соответственно. Регистрировались данные демографии, анамнеза, липидного профиля, назначенной ГЛТ. Интенсивность ГЛТ оценивалась в соответствии с американскими клиническими рекомендациями по коррекции дислипидемий. Статистический анализ проводился с использованием SPSS Statistics 16.0 и MS Excel. Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Общая частота назначения ГЛТ амбулаторным пациентам с СИБС за 7-летний период возросла с 48,5% до 86,4% ($p < 0,05$). В структуре ГЛТ продолжала доминировать монотерапия статинами, частота назначения которой также возросла с 48,2% до 82,3% ($p < 0,05$) в общей группе больных СИБС. Применение комбинации статина с эзетимибом зафиксировано только в 2018г (2,4% в структуре ГЛТ). Среди препаратов статинов на обоих этапах чаще всего применялся аторвастатин — 51,5% vs 66,3% ($p < 0,05$), частота назначения симvastатина снизилась с 44,5% до 3,9% ($p < 0,05$), а розувастатин — увеличилась с 1,7% до 29,5% ($p < 0,05$). За изучаемый период возросла доля пациентов, получавших ГЛТ высокой интенсивности — 2,0% vs 41,8% ($p < 0,05$), а также выявлено досто-

верное увеличение доли больных, достигших целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности — 11,1% vs 23,3% ($p < 0,05$) и общего холестерина — 17,0% vs 33,0% ($p < 0,05$).

Заключение. Результаты данного исследования продемонстрированы существенные улучшения в проведении ГЛТ за 7-летний период у пациентов с СИБС в амбулаторных условиях. Доля больных, получавших статинотерапию, выросла за указанный период почти вдвое, а случаи назначения ГЛТ низкой интенсивности практически исчезли. Однако, несмотря на зафиксированные положительные сдвиги, контроль уровня липидов в изучаемой группе пациентов остается неудовлетворительным.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гиполипидемическая терапия, статины, фармакоэпидемиологическое исследование.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/06-2020

Рецензия получена 08/06-2020

Принята к публикации 18/06-2020



Для цитирования: Зырянов С. К., Фитилев С. Б., Возжаев А. В., Шкребнева И. И., Ключев Д. А., Степанян Л. Н., Данилова А. А., Цай А. Т., Ландышев Н. Н., Воронько Я. Г. Гиполипидемическая фармакотерапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в практике первичного амбулаторного звена: что изменилось за 7 лет? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2609. doi:10.15829/1728-8800-2020-2609

Lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease in primary care practices: what has changed over 7 years?

Zyryanov S. K., Fitilev S. B., Vozzhaev A. V., Shkrebnaya I. I., Klyuev D. A., Stepanyan L. N., Danilova A. A., Tsai A. T., Landyshev N. N., Voronko Ya. G. Peoples' Friendship University of Russia, Institute of Medicine. Moscow, Russia

Aim. To analyze changes in the pattern of lipid-lowering therapy (LLT) in outpatients with stable coronary artery disease (SCAD) over the 7-year period.

Material and methods. This pharmacoepidemiological, retrospective, cross-sectional, two-stage study was conducted on the basis of primary care facility of Moscow. We analyzed 1,834 and 805 medical records of patients with SCAD at the first (2011) and second (2018) stages, respectively. Data on demography, medical history, lipid profile, and administered LLT were collected. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics V16.0 and MS Excel. Differences were considered significant at $p < 0,05$.

Results. Overall LLT prescription rate in outpatients with SCAD increased from 48,5 up to 86,4% ($p < 0,05$) over the 7-year period. Statin monotherapy continued to prevail in the structure of LLT: its prescription rate increased from 48,2 up to 82,3% ($p < 0,05$) in total sample. Use of statin/ezetimibe combination was registered only in 2018 (2,4% in LLT structure). Atorvastatin was the most frequently recommended medication at both study stages (51,5 vs 66,3%; $p < 0,05$); prescription rate of simvastatin decreased from 44,5 to 3,9% ($p < 0,05$), rosuvastatin — increased from 1,7 to 29,5% ($p < 0,05$). Over the study period, the proportion of patients receiving high-intensity

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

Тел.: + 7 (910) 426-32-80

[Зырянов С. К. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-6348-6867, Фитилев С. Б. — д.м.н., профессор, академик РАЕН, профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-8395-419X, Возжаев А. В. — доцент кафедры, к.б.н., доцент, ORCID: 0000-0002-2687-5986, Шкребнева И. И. — доцент кафедры, к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-0070-3115, Ключев Д. А. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0003-2400-3938, Степанян Л. Н. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-6012-8917, Данилова А. А. — студент медицинского института, ORCID: 0000-0001-9569-7258, Цай А. Т. — студент медицинского института, ORCID: 0000-0002-0231-3719, Ландышев Н. Н. — студент медицинского института, ORCID: 0000-0002-9289-6849, Воронько Я. Г. — студент медицинского института, ORCID: 0000-0003-0779-5742].

LLT increased (2,0 vs 41,8%; $p < 0,05$). We also revealed a significant increase of patients who reached target levels of low-density lipoprotein cholesterol (11,1 vs 23,3%; $p < 0,05$) and total cholesterol (17,0 vs 33,0%; $p < 0,05$).

Conclusion. The results demonstrated significant improvements in the LLT pattern over the 7-year period in outpatients with SCAD. Number of patients receiving statins doubled, and the cases of prescribing low-intensity LLT have become very rare. However, control of blood lipids in the target group remained inadequate.

Key words: coronary artery disease, lipid-lowering therapy, statins, pharmacoepidemiological study.

Relationships and Activities: none.

Zyryanov S. K. ORCID: 0000-0002-6348-6867, Fitilev S. B. ORCID: 0000-0001-8395-419X, Vozzhaev A. V.* ORCID: 0000-0002-2687-5986, Shkrebnova I. I. ORCID: 0000-0002-0070-3115, Klyuev D. A. ORCID:

0000-0003-2400-3938, Stepanyan L. N. ORCID: 0000-0002-6012-8917, Danilova A. A. ORCID: 0000-0001-9569-7258, Tsai A. T. ORCID: 0000-0002-0231-3719, Landyshev N. N. ORCID: 0000-0002-9289-6849, Voronko Ya. G. ORCID: 0000-0003-0779-5742.

*Corresponding author: alex.vozzhaev@gmail.com

Received: 05/06-2020

Revision Received: 08/06-2020

Accepted: 18/06-2020

For citation: Zyryanov S. K., Fitilev S. B., Vozzhaev A. V., Shkrebnova I. I., Klyuev D. A., Stepanyan L. N., Danilova A. A., Tsai A. T., Landyshev N. N., Voronko Ya. G. Lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease in primary care practices: what has changed over 7 years? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2609. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2609.

ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СИБС — стабильная ишемическая болезнь сердца, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Введение

Необходимость в проведении гиполипидемической терапии (ГЛТ) в рамках вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) не подлежит сомнению и подтверждена результатами многочисленных рандомизированных, контролируемых исследований (РКИ). Согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям по лечению ИБС, ключевая роль в ГЛТ отводится препаратам статинов, назначение которых таким пациентам с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) является обязательным (класс 1 рекомендаций) и обоснованным с учетом внушительной доказательной базы относительно их эффективности и безопасности [1-3].

В контексте клинических рекомендаций анализ проводимой ГЛТ является важным компонентом контроля качества фармакотерапии в рутинной практике ведения больных ИБС. В рамках оценки качества ГЛТ можно выделить несколько аспектов. В первую очередь, это факт применения такой терапии, что характеризуется частотой назначения препаратов в определенной популяции пациентов. В последнее время данный подход совершенствуется посредством более индивидуализированной оценки с учетом наличия противопоказаний. Следует отметить, что за последние 15-20 лет частота использования ГЛТ статинами у пациентов с ИБС существенно возросла, что продемонстрировали как международные [4, 5], так и отечественные исследования [6, 7]. Не менее важным аспектом ГЛТ является выбор оптимальных доз препаратов. Несмотря на положительные тенденции в плане назначения ГЛТ, зачастую отмечается ее недостаточная интенсивность. При этом эффективность и безопасность высокоинтенсивной статинотера-

пии подтверждены результатами крупных РКИ [8, 9]. Кроме того, актуальной остается и проблема выбора препарата внутри класса, которая далеко не всегда находит отражение в клинических рекомендациях и требует анализа результатов прямых сравнительных РКИ (исследования “head-to-head”). Ряд таких исследований в отношении статинов продемонстрировал превосходство отдельных препаратов группы [10, 11].

Целью настоящего исследования стал анализ изменений в структуре и интенсивности гиполипидемической фармакотерапии у пациентов со стабильной ИБС (СИБС) в практике амбулаторно-поликлинического учреждения за 7-летний период наблюдения.

Материал и методы

Данное фармакоэпидемиологическое ретроспективное двухэтапное исследование типа поперечного среза было проведено на базе крупного амбулаторного учреждения г. Москвы. На первом этапе (2011г) объектом изучения стали 4 тыс. случайным образом отобранных амбулаторных карт пациентов, находившихся на наблюдении у врача-кардиолога, на втором этапе (2018г) — 2 тыс. карт. Из них в анализ включили документацию 1834 и 805 пациентов, соответственно, согласно следующим критериям: возраст > 30 лет, наличие подтвержденного диагноза СИБС, отсутствие участия в клиническом исследовании, посещение учреждения в анализируемом году. Регистрации подлежали основные демографические и анамнестические характеристики пациентов, данные параметров липидного спектра и частота их фиксации в амбулаторных картах, назначенная гиполипидемическая фармакотерапия.

Интенсивность назначенной ГЛТ статинами оценивалась в соответствии с американскими клиническими рекомендациями по коррекции дислипидемий. Терапия высокой интенсивности предусматривает применение

Таблица 1

Основные демографические и анамнестические характеристики пациентов с ИБС в когортах 2011г и 2018г

Характеристика	Этап 1 (2011г) n=1834	Этап 2 (2018г) n=805
Возраст (лет), M±SD (Q1, Q2, Q3)	66,0±9,7 (59, 66, 73)	68,9±9,9* (62, 69, 72)
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	1013 (55,2)	538 (66,8)*
Пол:		
Мужской, n (%)	845 (46,1)	414 (51,4)*
Женский, n (%)	989 (53,9)	391 (48,6)*
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	825 (45,0)	414 (51,4)*
Стабильная стенокардия, n (%)	1633 (89,0)	517 (64,2)*
Артериальная гипертензия, n (%)	1695 (92,4)	732 (90,9)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	1383 (75,4)	729 (90,6)*
Мерцательная аритмия, n (%)	369 (20,1)	249 (30,9)*
Сахарный диабет, n (%)	384 (20,9)	161 (20,0)
Дислипидемия, n (%)	580 (31,6)	156 (19,4)*
Хронические заболевания органов дыхания, n (%)	353 (19,2)	92 (11,4)*

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с 2011г.

40-80 мг аторвастатина и 20-40 мг розувастатина; умеренной — 10-20 мг аторвастатина, 5-10 мг розувастатина, 20-40 мг симвастатина, 40-80 мг правастатина, 40-80 мг лова-статина, 80 мг флувастатина и 1-4 мг питава-статина; низкой — 10 мг симвастатина, 10-20 мг правастатина, 20 мг лова-статина, 20-40 мг флувастатина [12].

Для определения доли пациентов, достигших целевых значений основных показателей липидного профиля, использовали целевые уровни, установленные актуальными на момент проведения каждого из этапов исследования клиническими рекомендациями: общий холестерин (ОХС) $< 4,5$ ммоль/л и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) $< 2,0$ ммоль/л для первого этапа [13]; ОХС — $< 4,0$ ммоль/л и ХС ЛНП — $< 1,8$ ммоль/л для второго этапа [3].

Информацию из медицинской документации переносили в индивидуальные регистрационные карты, а затем в базу данных MS Excel. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием IBM SPSS Statistics 16.0. Количественные переменные описывали с помощью следующих параметров: среднее (M), стандартное отклонение (SD), первый (Q1), второй (медиана, Q2) и третий квартили (Q3). Качественные переменные описывали абсолютной и относительной (в процентах) частотой принятия каждого из возможных значений. Достоверность различий между группами проверяли с использованием стандартных статистических критериев (все критерии двухсторонние). Для количественных переменных, распределенных примерно по нормальному закону, применяли t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок; для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, — U-критерий Манна-Уитни; для проверки нормальности распределения — критерий Колмогорова-Смирнова; для качественных переменных — критерий χ^2 Пирсона. Уровень значимости для всех используемых статистических критериев — $p < 0,05$.

Результаты

Согласно установленным критериям в исследование включено 1834 пациента в 2011г и 805 пациентов в 2018г. Демографические и анамнестические характеристики двух когорт представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов увеличился почти на 2 года, вместе с чем возросла на ~10% доля пожилых больных. Достоверно изменилось гендерное распределение — среди пациентов с ИБС стало больше мужчин. В качестве основных изменений кардиоваскулярного анамнеза больных за 7 лет следует выделить увеличение количества пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих сопутствующие хроническую сердечную недостаточность и мерцательную аритмию.

Анализируя произошедшие за 7-летний период изменения в отношении ГЛТ, в первую очередь, необходимо отметить увеличение частоты применения гиполипидемических препаратов с 48,5% до 86,4% ($p < 0,05$) у пациентов с СИБС на уровне первичного амбулаторного звена. При анализе структуры ГЛТ (рисунок 1) становится понятным, что рост обусловлен, прежде всего, увеличением назначения монотерапии статинами — с 48,2% до 82,3% ($p < 0,05$). Другие гиполипидемические средства по-прежнему практически не применялись. Внимания заслуживает только появление в структуре назначений 2-го этапа исследования препарата эзетимиб, который использовался в комбинации со статинами.

Далее сравнению подвергли структуру статино-терапии (рисунок 2). Наиболее часто рекомендуемым препаратом остался аторвастатин, который на 2-м этапе только упрочил лидирующую позицию

(+14,8%) среди других представителей группы. Важно отметить значительное снижение в частоте назначения симвастатина (-48,4%) и при этом столь же существенное увеличение — розувастатина (+40,6%), что, очевидно, явилось ключевым наблюдаемым изменением за изучаемый период. На 2-м этапе зафиксированы единичные случаи назначения питавастатина, который был зарегистрирован в России в 2015г. Кроме того, в 2018г не было зафиксировано ни одного назначения статина без указания конкретного препарата. Может показаться странным, что этот факт вообще упоминается, однако в 2011г в картах 20 пациентов действительно отсутствовало любое название препарата, а рекомендовалась лишь фармакологическая группа — “статины”.

Анализ изменений в области дозирования (рисунок 3) очевидно продемонстрировал, что в 2018г основные представители изучаемой группы стали использоваться в более высоких дозировках. Так, аторвастатин на 2 этапе исследования чаще назначался в дозе 40 мг (42,8% vs 3,0%; $p<0,05$) и сопоставимо реже — в дозе 10 мг (13,0% vs 52,6%; $p<0,05$). Зафиксировано 3 случая назначения данного препарата в максимальной терапевтической дозе 80 мг. В свою очередь, розувастатин на 2 этапе реже назначался в дозе 10 мг (43,6% vs 73,3%; $p<0,05$). Аналогично аторвастатину и для розувастатина были зарегистрированы единичные случаи назначе-

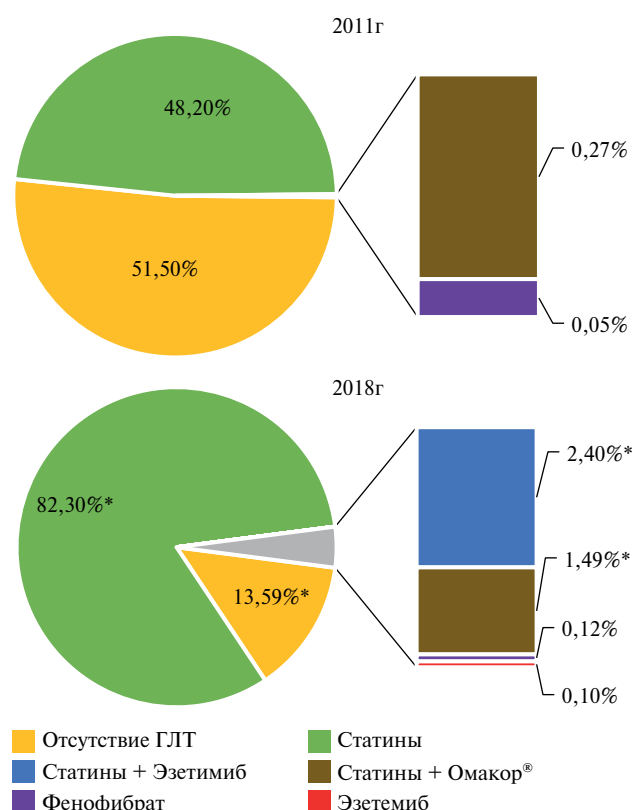


Рис. 1 Структура гиполипидемической терапии у пациентов с ИБС в 2011г и 2018г.

Примечание: * — $p<0,05$ по сравнению с 2011г. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

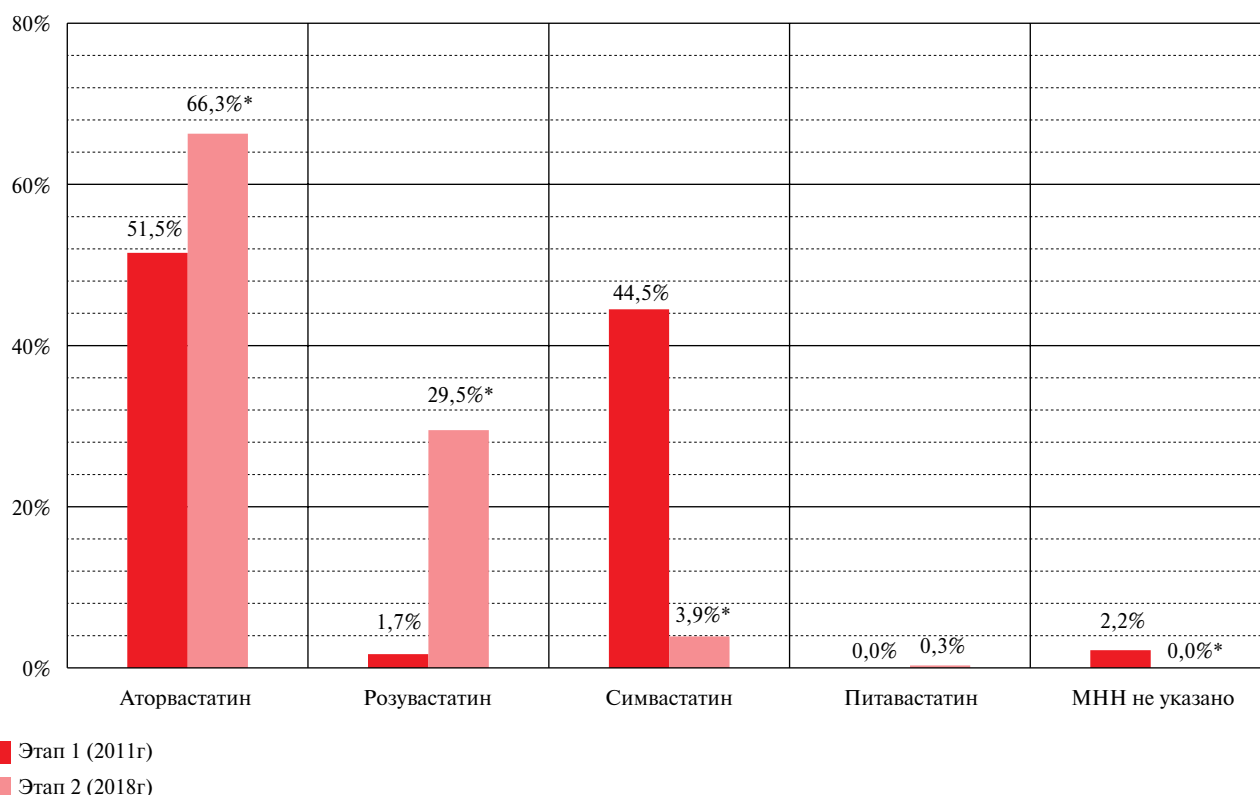


Рис. 2 Структура статинотерапии (частота назначения отдельных препаратов) в когортах пациентов с ИБС в 2011г и 2018г.

Примечание: * — $p<0,05$ по сравнению с 2011г.

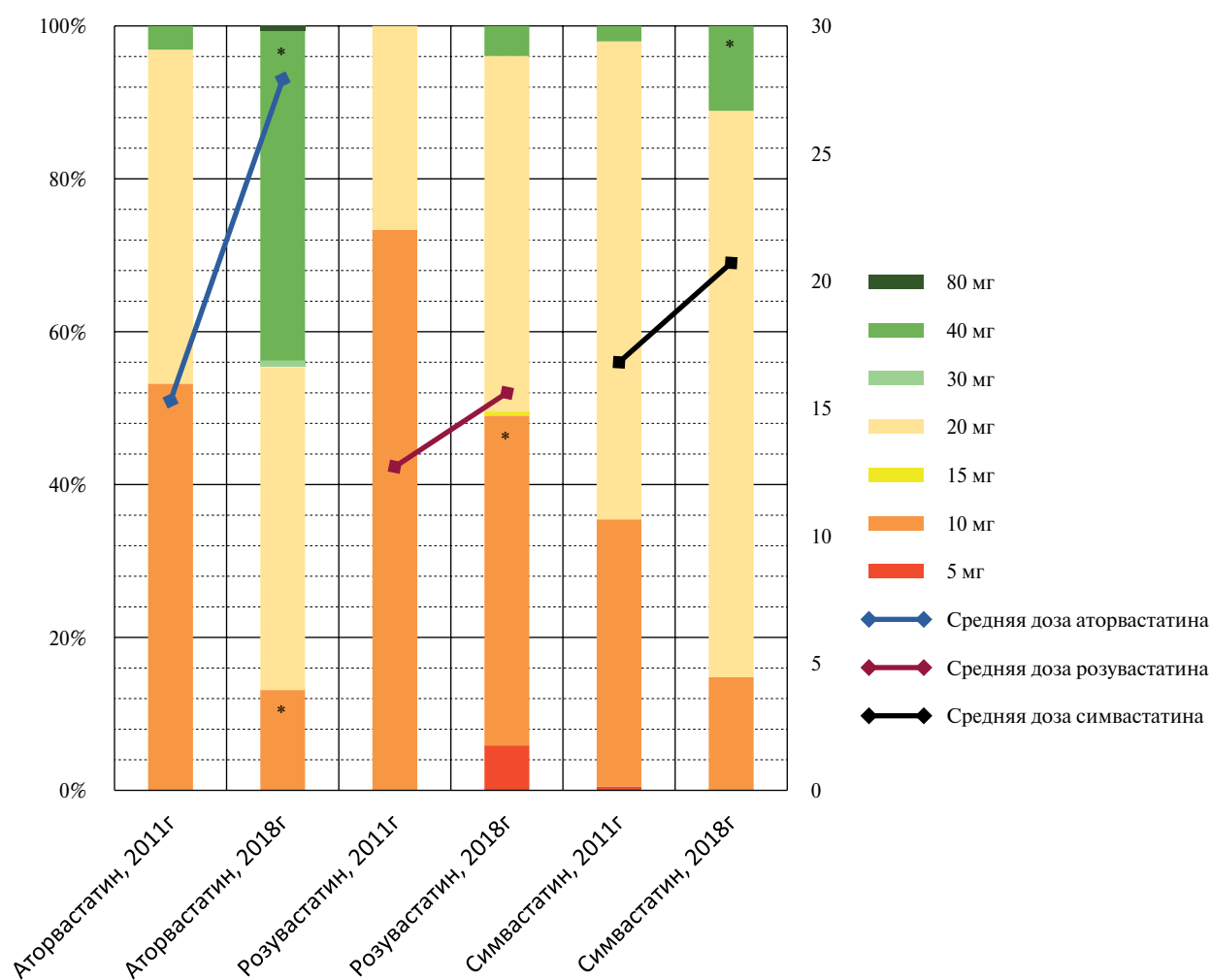


Рис. 3 Дозы отдельных препаратов статинов (частота назначения и динамика средних значений) в когортах пациентов с ИБС в 2011г и 2018г. Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с 2011г. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

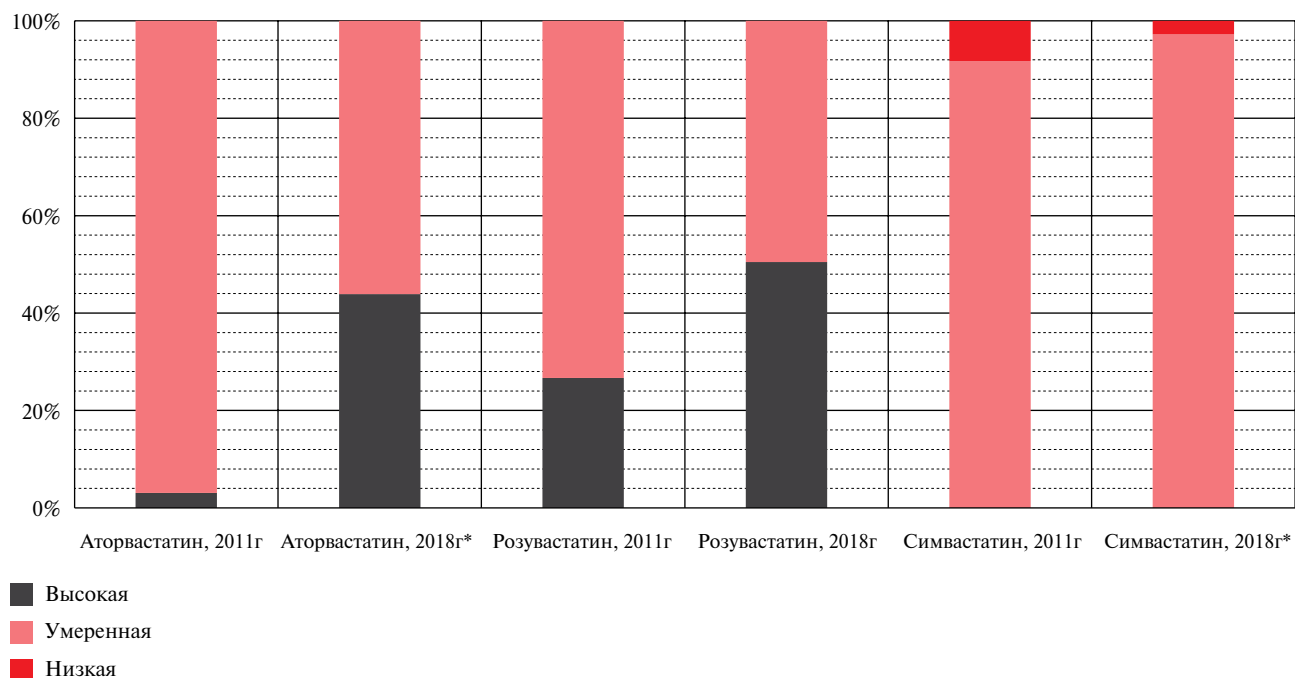


Рис. 4 Интенсивность терапии отдельными препаратами статинов (частота назначения) в когортах пациентов с ИБС в 2011г и 2018г. Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с 2011г.

ния в максимальной терапевтической дозе 40 мг, однако также выявлено 6,0% назначений в минимальной дозе 5 мг. Для симвастатина выявлено более частое применение в дозе 40 мг в 2018г (11,1% vs 2,0%; $p < 0,05$). Питавастатин назначался врачами только 2 этапе исследования в дозе 2 мг.

Дальнейший анализ дозирования статинов был проведен в контексте понятия об интенсивности ГЛТ в соответствии с американскими клиническими рекомендациями по коррекции дислипидемии [12]. За 7-летний период были выявлены значимые изменения интенсивности статинотерапии в сторону ее увеличения как по отдельным препаратам (рисунок 4), так и в целом по группе (рисунок 5). К 2018г достоверно выросла доля пациентов, находящихся на терапии высокой интенсивности (+41,8%), а процент пациентов на умеренно и низкоинтенсивной — достоверно снизился (-24,0% и -15,1%, соответственно). При этом увеличение доли высокоинтенсивной ГЛТ на 2 этапе исследования было обеспечено, прежде всего, за счет аторвастатина и в меньшей степени — розувастатина. Около половины больных получали указанные препараты в дозах, соответствующих данной категории. Статинотерапия низкой интенсивности регистрировалась в 2018г в единичных случаях ($n=4$) в виде назначений симвастатина в дозе 10 мг.

Анализируя произошедшие изменения в интенсивности ГЛТ, естественным было также оценить ее результативность по степени достижения целевых значений основных показателей липидного профиля в исследуемых когортах больных. Так, за изучаемый период было выявлено достоверное увеличение доли пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛНП (23,3% vs 11,1%; $p < 0,05$) и ОХС (33,0% vs 17,0%; $p < 0,05$). Несмотря на значимую положительную динамику, только у трети пациентов в 2018г эффективность ГЛТ можно признать удовлетворительной. Следует также отметить, что полноценный анализ этого аспекта ГЛТ был затруднен ввиду частичного отсутствия данных липидного спектра в амбулаторных картах пациентов на обоих этапах исследования, что само по себе вызывало вопросы. В частности, ОХС был зарегистрирован у 69,1% и 56,4% ($p < 0,05$) больных, ХС ЛНП — у 33,4% и 36,3% ($p > 0,05$) на 1 и 2 этапах, соответственно.

Обсуждение

В настоящем исследовании, проводившемся на базе поликлинического амбулаторного учреждения г. Москвы, были проанализированы изменения за 7-летний период (с 2011г по 2018г) в отношении назначения врачами-кардиологами ГЛТ больным СИБС. Разумеется, сам по себе рост применения данной терапии на 41,5% ($p < 0,05$) является обнадеживающим с позиции качества ведения таких пациентов в амбулаторных условиях. Крайне важным

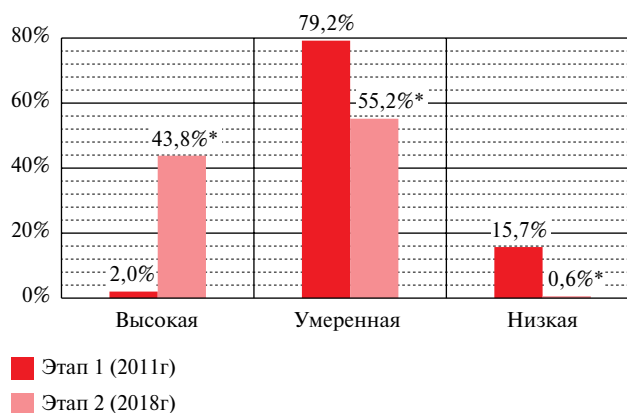


Рис. 5 Интенсивность статинотерапии (частота назначения) в когортах пациентов с ИБС в 2011г и 2018г.

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с 2011г.

является тот факт, что зафиксированная положительная динамика в использовании ГЛТ, прежде всего, обусловлена увеличением назначений статинотерапии на 37,7% (включая комбинации), которая является обязательным компонентом вторичной медикаментозной профилактики ССО и первой линией ГЛТ у пациентов с ИБС [3, 13].

Почти параллельно с настоящим исследованием было проведено 2 этапа проекта EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events), посвященного анализу вторичной профилактики в реальной клинической практике ведения пациентов, перенесших острый коронарный синдром и/или реваскуляризацию миокарда. В исследовании EUROASPIRE IV (2012–2013гг) частота применения статинов составила 85,9% [14] и значительно превысила таковую на 1 этапе настоящего исследования (49,1%). В исследовании EUROASPIRE V (2016–2018гг) статинотерапия была рекомендована примерно в том же объеме — 84,3% [15], что сопоставимо с частотой назначения статинов на 2 этапе представленного исследования (86,2%), достигшей международного уровня. Для сравнения, по данным исследования ALIGN (TherApy in stabLe Coronary Artery dIsease Patients According to Clinical GuideliNes) (2017–2019гг) гиполипидемические препараты принимали 74,6% амбулаторных больных СИБС в Москве [16]. Результаты другого исследования на основе регистра ПРОГНОЗ ИБС (Факторы, определяющие ПРОГНОЗ жизни больных стабильно протекающей Ишемической Болезнью Сердца) показали схожую частоту назначения статинов (70%) [6]. Примечательно, что в структуре ГЛТ 2018г зафиксированы назначения комбинации статина с эзетимибом (2,4%), которые полностью отсутствовали в 2011г, что может свидетельствовать о повышении внимания специалистов к случаям недостаточной эффективности монотерапии пре-

паратами статинов, либо об увеличении эпизодов плохой переносимости высокоинтенсивной статинотерапии у ряда пациентов, однако этого не было отмечено в картах больных. В исследовании EUROASPIRE V такая комбинированная ГЛТ также использовалась редко (2,7%) [15].

По данным многих РКИ установлено, что препараты статинов отличаются по своей гиполипидемической активности [17], что нашло отражение в предложенном американскими экспертами подходе к выделению 3 уровней интенсивности статинотерапии по отношению к снижению уровня ХС ЛНП. Только терапия высокой интенсивности обеспечивает снижение ХС ЛНП на 50% от исходного уровня [12]. Ретроспективный анализ данных >500 тыс. пациентов показал, что относительный риск смерти ниже у пациентов, получающих статинотерапию высокой интенсивности по сравнению с умеренной (отношение рисков 0,91; 95% доверительный интервал: 0,88-0,93) [18]. Таким образом, выявленное авторами в 2018г более частое применение статинотерапии высокой интенсивности является, несомненно, положительным моментом с позиций оценки качества фармакотерапии ИБС. Представлялось интересным сопоставить полученные данные по интенсивности терапии с результатами исследований EUROASPIRE. Следует отметить, что методология оценки интенсивности в данном проекте подразумевала умеренно интенсивную статинотерапию оценивать, как высоко интенсивную, при условии совместного назначения статина с эзетимибом. В настоящем исследовании, таким образом, могла быть переоценена интенсивность ГЛТ только одного пациента. В остальном подход к оценке интенсивности ГЛТ европейскими коллегами совпадал с американским и, соответственно, с использованным нами. При сравнении полученных результатов можно наблюдать схожую с частотой назначения статинов ситуацию. Если в 2011г доля терапии высокой интенсивности значительно ниже таковой в EUROASPIRE IV (2,0% и 32,7%), то в 2018г данный показатель существенно приблизился к среднеевропейскому по данным EUROASPIRE V (43,8% и 49,9%). Среди причин, по которым врачи чаще всего избегают назначать статинотерапию высокой интенсивности, когда это необходимо, в первую очередь выделяют опасения развития нежелательных реакций [19]. При этом превосходство пользы от такой терапии над риском не вызывает сомнений, исходя из результатов РКИ [9].

Резюмируя проведенный сравнительный анализ по частоте назначения и интенсивности ГЛТ, нельзя не отметить существенные положительные сдвиги, однако результативность лечения по данным достижения у пациентов целевых значений ХС ЛНП остается неудовлетворительной и уступает европейским показателям, которые, справедливо отметить, также

далеко не оптимальны. Частота достижения целевых значений ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) в исследовании EUROASPIRE V составила 30,0% [15], превысив аналогичный показатель 2 этапа настоящего исследования — 23,3%. Следует также учитывать, что показатель ХС ЛНП фиксировался врачами не более чем у трети пациентов в течение всего периода наблюдения, иными словами, можно констатировать сохраняющееся недостаточное внимание специалистов к необходимости регистрировать изменения показателей липидного профиля, что могло служить одной из возможных причин недостаточной результативности ГЛТ.

Еще одной возможной причиной недостаточного контроля липидного профиля пациентов мог быть неверный выбор конкретного препарата из группы статинов. Анализируя изменения, выявленные в структуре статинотерапии, следует, прежде всего, обратить внимание на значительный рост назначений розувастатина, который получала треть пациентов на 2 этапе исследования. Однако такую частоту назначения этого препарата можно признать недостаточной с учетом результатов исследований, выявивших ряд значимых преимуществ розувастатина по сравнению с аторвастатином и симвастатином. Так, метаанализ VOYAGER (An individual patient data metaanalysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin) (n=32258, 37 РКИ) продемонстрировал более высокую эффективность в плане снижения уровня ХС ЛНП при ГЛТ высокой интенсивности розувастатином (дозы 20 и 40 мг) по сравнению с аналогичной терапией аторвастатином (дозы 40 и 80 мг). В подгруппах больных ИБС, получавших розувастатин, было в среднем на 15% больше пациентов, достигших снижения уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ [10]. В нескольких крупных метаанализах показаны более выраженные плеiotропные эффекты розувастатина в сравнении с аторвастатином, прежде всего в отношении регрессии атеросклеротических бляшек (на 34-36% большее уменьшение в объеме на розувастатине) и, как следствие, снижения риска ССО осложнений у пациентов с ИБС [11, 20].

В заключение необходимо упомянуть и “относительно новую” проблему, которая могла также послужить причиной плохого достижения целевых уровней в изучаемой группе больных, — недостаточная приверженность пациентов назначенному лечению. При целенаправленном изучении данного вопроса, чему посвящена отдельная публикация, неприверженность фармакотерапии была выявлена у половины пациентов в когорте 2018г. По результатам ряда отечественных исследований, посвященных данной проблеме, высоко приверженными лечению были не >60% амбулаторных пациентов с ИБС [21, 22]. Важно отметить, что в данных иссле-

дованиях оценивалась общая приверженность пациентов фармакотерапии, а не по отношению только к гиполипидемическим средствам. Таким образом, на горизонте встает еще одна задача в рамках контроля качества ГЛТ, а именно: оценка и повышение приверженности пациентов рекомендациям по приему липидснижающих препаратов.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали существенные улучшения за 7-летний период в отношении частоты назначения и интенсивности ГЛТ у пациентов со стабильно протекающей ИБС в амбулаторных условиях. К 2018г количество больных, получавших статинотерапию, возросло почти вдвое, при этом ГЛТ низкой интенсивности практически

не использовалась. Следствием этого явилось двукратное увеличение доли пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛНП. Тем не менее, это составило только треть больных, что нельзя признать удовлетворительным, как и сохраняющееся недостаточное внимание специалистов к необходимости мониторинга показателей липидного профиля. Проведенное исследование позволило также обратить внимание на две важные проблемы, требующие дальнейшего изучения: рациональный выбор конкретного препарата из группы статинов и приверженность пациентов ГЛТ.

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

Литература/References

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(3):e5-23. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.11.002.
3. Clinical recommendations "Stable coronary heart disease". Ministry of Health of Russia; 2016. (In Russ.) Клинические рекомендации "Стабильная ишемическая болезнь сердца". Минздрав России; 2016.
4. Murphy A, Palafox B, O'Donnell O, et al. Inequalities in the use of secondary prevention of cardiovascular disease by socioeconomic status: evidence from the PURE observational study. Lancet Glob Health. 2018;6(3):e292-e301. doi:10.1016/S2214-109X(18)30031-7.
5. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. Eur Heart J. 2020;41(3):347-56. doi:10.1093/eurheartj/ehz660.
6. Tolpygina SN, Marcevic SYu. Study FORECAST IHD. New data on remote monitoring. Profilakticheskaja medicina. 2016;19(1):30-6. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Исследование ПРОГНОЗ ИБС. Новые данные по отдаленному наблюдению. Профилактическая медицина. 2016;19(1):30-6. doi:10.17116/profmed201619130-36.
7. Fitilev SB, Shkrebnova II, Vozzhaev AV, et al. Lipid-lowering therapy in patients after myocardial infarction (pharmacoepidemiological study). Klin farmakol Ter. 2017;26(1):88-92. (In Russ.) Фитилев С.Б., Шкребнева И.И., Возжаев А.В. и др. Гиполипидемическая терапия у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (фармакоэпидемиологическое исследование). Клин. фармакол. тер. 2017;26(1):88-92.
8. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol. 2006;48(3):438-45. doi:10.1016/j.jacc.2006.04.070.
9. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet. 2015;385(9976):1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
10. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. To what extent do high-intensity statins reduce low-density lipoprotein cholesterol in each of the four statin benefit groups identified by the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines? A VOYAGER meta-analysis. Atherosclerosis. 2015;241(2):450-4. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.029.
11. Kumar A, Shariff M, Doshi R. Impact of rosuvastatin versus atorvastatin on coronary atherosclerotic plaque volume — a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized control trials. Eur J Prev Cardiol. 2019;2047487319868035. doi:10.1177/2047487319868035.
12. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73(24):3168-209. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
13. Diagnosis and treatment of stable angina pectoris. Russian recommendations by RSC. Supplement 4 of Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(6):1-40. (In Russ.) Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации ВНОК. Приложение 4 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" 2008;7(6):1-40.
14. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries — Findings from the EUROASPIRE IV survey. Atherosclerosis. 2016;246:243-50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
15. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. Atherosclerosis. 2019;285:135-46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
16. Martsevich SYu, Zharkova ED, Kutishenko NP, et al. An Attempt to Accord the Quality of Therapy of Stable Coronary Heart Disease Patients with Current Clinical Guidelines (ALIGN

- study): Design and the First Results. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(1):75-81. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Жаркова Е. Д., Кутишенко Н. П. и др. Попытка привести качество терапии больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца в соответствие с современными клиническими рекомендациями (исследование ALIGN): дизайн и первые результаты. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(1):75-81. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-08.
17. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7404):1423. doi:10.1136/bmj.326.7404.1423
18. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, et al. Association Between Intensity of Statin Therapy and Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2(1):47-54. doi:10.1001/jamacardio.2016.4052.
19. Šimić I, Reiner Ž. Adverse effects of statins — myths and reality. *Curr Pharm Des*. 2015;21(9):1220-6. doi:10.2174/1381612820666141013134447.
20. Qian C, Wei B, Ding J, et al. Meta-analysis comparing the effects of rosuvastatin versus atorvastatin on regression of coronary atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol*. 2015;116(10):1521-6. doi:10.1016/j.amjcard.2015.08.010.
21. Lukina YV, Dmitrieva NA, Kutishenko NP, et al. The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry "PROFILE"). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):72-8. (In Russ.) Лукина Ю. В., Дмитриева Н. А., Кутишенко Н. П. и др. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ"). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):72-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-72-78.
22. Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, et al. Adherence to Therapy in the Outpatient Setting: the Ability to Identify and Assess the Effectiveness of Therapy. *Kardiologiya*. 2017;57(7):35-42. (In Russ.) Фофанова Т. В., Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д. и др. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. Кардиология. 2017;57(7):35-42. doi:10.18087/cardio.2017.7.10004.

Современный взгляд на проблему фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами микронизированной очищенной флавоноидной фракции

Кургинян Х. М.¹, Раскин В. В.²

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²Медицинский инновационный флебологический центр. Москва, Россия

Высокая распространенность варикозной болезни отмечена в многочисленных популяционных исследованиях. В настоящее время разработаны протоколы лечения пациентов с варикозной болезнью для различных стадий хронической венозной недостаточности. Тем не менее, у значительного числа пациентов не удается полностью купировать симптомы венозной недостаточности, несмотря на применение современных лекарственных средств, компрессионных изделий, хирургических и иных вмешательств. Статья посвящена анализу современных клинических эффектов и исследований препаратов микронизированной флавоноидной очищенной фракции. Разработка современных препаратов для лечения хронических заболеваний вен представляет собой важное направление в развитии медицины. Формирование пула отечественных лекарственных средств является приоритетным направлением развития фармацевтической промышленности Российской Федерации. В обзоре представлены данные по исследованию препарата Детравенол, который представляет собой российский комбинированный препа-

рат диосмина и гесперидина (в составе микронизированной очищенной флавоноидной фракции).

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, варикозная болезнь, венотоники, флеботоники, микронизированная очищенная флавоноидная фракция, Детравенол.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/07-2020

Рецензия получена 07/07-2020

Принята к публикации 17/07-2020



Для цитирования: Кургинян Х. М., Раскин В. В. Современный взгляд на проблему фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами микронизированной очищенной флавоноидной фракции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2592. doi:10.15829/1728-8800-2020-2592

Modern view on the therapy of chronic venous insufficiency with micronized purified flavonoid fraction

Kurginyan H. M.¹, Raskin V. V.²

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Medical innovative phlebological center. Moscow, Russia

The high prevalence of varicose veins has been established in numerous population studies. Currently, guidelines have been developed for the treatment of patients with varicose veins for various stages of chronic venous insufficiency. Nevertheless, despite the use of modern drugs, leg compression, surgical and other interventions, it is not possible to completely reverse the symptoms of venous insufficiency. The article is devoted to the analysis of micronized flavonoid purified fraction. The development of modern drugs for chronic venous diseases is an important direction in medicine. The creation of a drug pool manufactured in Russia is a priority in the development of the country's pharmaceutical industry. The review presents data on the study of Detravenol (Russia), which is a combination of diosmin and hesperidin (micronized purified flavonoid fraction).

Key words: chronic venous insufficiency, varicose veins, venotonic agents, phlebotonics, micronized purified flavonoid fraction, Detravenol.

Relationships and Activities: none.

Kurginyan H. M.* ORCID: 0000-0002-5990-8561, Raskin V. V. ORCID: 0000-0001-8295-9458.

*Corresponding author: bzhishk@list.ru

Received: 02/07-2020

Revision Received: 07/07-2020

Accepted: 17/07-2020

For citation: Kurginyan H. M., Raskin V. V. Modern view on the therapy of chronic venous insufficiency with micronized purified flavonoid fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2592. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2592

БПВ — большая полая вена, ХВН — хроническая венозная недостаточность, ХЗВ — хронические заболевания вен, МОФФ — микронизированная очищенная флавоноидная фракция, CEAP — международная классификация ХЗВ, созданная в 1994г группой экспертов американского флебологического форума (первая буква С — клинический класс заболевания, вторая буква Е — этиология заболевания, третья буква А — анатомическая локализация заболевания, четвертая буква Р — патофизиология, обозначает тип расстройства), VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: bzhishk@list.ru

[Кургинян Х. М.* — заместитель главного врача КДЦ по хирургии, ORCID: 0000-0002-5990-8561, Раскин В. В. — ведущий флеболог, ORCID: 0000-0001-8295-9458].

Высокая распространенность в популяции венозной недостаточности продемонстрирована в большом количестве исследований [1-3]. Наиболее частой причиной хронической венозной недостаточности (ХВН) является варикозная болезнь, которая приводит к появлению симптомов и специфических жалоб. Варикозные изменения вен проявляются не только расширением, но и ремоделированием венозной стенки. Гипертрофия венозной стенки при морфологических исследованиях проявляется повышенным содержанием коллагена [4] фрагментацией волокон эластина [5], а также деградацией внеклеточного матрикса в стенке вены [6].

По данным современных исследований, объемная перегрузка венозной системы ног приводит к нарушению гемодинамики внутри вены и патологическому взаимодействию эндотелиоцитов венозной стенки и лейкоцитов плазмы крови. Взаимодействие активированных лейкоцитов с эндотелиальными клетками приводит в итоге к повреждению эндотелиального слоя и морфологическим изменениям венозного сосуда. Во время воспаления в стенке вены накапливаются моноциты и макрофаги, вызывая дальнейшее повреждение вены и формирование клеточных инфильтратов с замещением их соединительной тканью [7].

Все эти патологические изменения в конечном итоге приводят к ухудшению эластических свойств венозной стенки и дальнейшей дилатации вены при сохранении рефлюкса или симптомов обструкции венозного русла. Такой же процесс, по-видимому, происходит и в структуре венозных клапанов, которые представляют собой дубликатуру эндотелиального слоя венозной стенки.

Венозная недостаточность приводит к различным воспалительным реакциям в тканях нижних конечностей. Вначале возникает липодерматосклероз с инфильтрацией сосочкового слоя кожи провоспалительными клетками (макрофагами, моноцитами), а также фибрином и увеличение площади капиллярного русла в результате удлинения и извитости мелких венул. При сохранении венозного полнокровия возникают более тяжелые трофические нарушения, такие как трофическая экзема, гиперпигментация кожи и венозная язва.

Таким образом, при прогрессировании варикозной болезни пациент проходит стадии венозной недостаточности, отмеченные в классификации CEAP (международная классификация ХЗВ, созданная в 1994г группой экспертов американского флебологического форума. Первая буква С — клинический класс заболевания, вторая буква E — этиология заболевания, третья буква A — анатомическая локализация заболевания, четвертая буква P — патофизиология, обозначает тип расстройства).

Для исследования нарушений микрогемодинамики при венозной недостаточности применяются

такие методы как лазерный доплер, чрескожное измерение PO_2 [8], капилляроскопия [9], микролимфография [10], а также биопсия кожи [11], на основании данных которых сформирована современная концепция патогенеза ХВН. При изучении микроциркуляторного русла наблюдаются такие эффекты, как увеличение венозного кровотока при снижении доставки кислорода к тканям, ацидоз, провоспалительные реакции. Повышенное гидростатическое давление в капиллярах ухудшает газообмен в тканях. В большинстве исследований также показана связь нарушений микровенозного и микролимфатического русла, что позволяет отнести патогенез тяжелых форм ХВН к лимфовенозной недостаточности [12].

Для лечения варикозной болезни предложены различные методики, которые применимы на определенных стадиях варикоза, в т.ч. флебэктомия, термооблитерация, склерооблитерация, компрессионные методы. Однако применение этих методов возможно далеко не для всех форм ХВН. Кроме того, уже понятно, что устранение только магистрального рефлюкса или варикозных притоков далеко не всегда останавливает прогрессирование варикозной болезни, и появление новых варикозных вен возникает с высокой частотой и увеличивается с течением времени, прошедшего с момента инвазивного лечения [13].

Важным компонентом лечения венозной недостаточности продолжают оставаться веноактивные (венотонизирующие) препараты. Различные эффекты венотоников продолжают изучаться как в условиях *In vivo*, так и *in vitro*. Спектр препаратов, оказывающих венотонизирующее действие, на сегодняшний день очень широк. Существует не менее 5 основных категорий веноактивных препаратов. Часть из них являются синтетическими, но большинство получено из растительного сырья. В некоторых странах венотоники внесены в реестр лекарственных средств, в других — относятся к пищевым добавкам. Большинство веноактивных препаратов воздействует на макро- и микроциркуляторное русло, препятствуя развитию микроангиопатии, обусловленной венозной гипертензией.

Традиционно считалось, что венозная гипертензия возникает преимущественно в результате клапанной недостаточности, связанной с чрезмерным расширением вен вследствие слабости венозной стенки и/или низкого венозного тонуса. В связи с этим большая часть ранних исследований веноактивных препаратов была сосредоточена на анализе их влияния на венозный тонус. В последнее время исследовательский интерес сместился к изучению действия веноактивных препаратов на хронические воспалительные процессы. Большинство веноактивных препаратов обладают противовоспалительной активностью. Одним из наиболее изученных

препаратов для лечения хронических заболеваний вен (ХЗВ) и ХВН является диосмин — полусинтетический и входящий в состав микронизированной очищенной микрофлавоноидной фракции (МОФФ). На сегодняшний день МОФФ обладает самым широким спектром действия в отношении ХВН. Доказано ее положительное воздействие на венозный тонус, стенку вены и венозные клапаны, проницаемость капилляров, лимфатический дренаж, нарушения реологии, а также снижение выработки свободных радикалов [12]. Флавоноиды обладают мощными антиоксидантными свойствами, которые были исследованы при различных заболеваниях, включая рак, артрит, сердечно-сосудистые заболевания. Препараты, содержащие МОФФ, обладают антиоксидантными свойствами и ускоряют элиминацию свободных радикалов, а также снижают экспрессию молекул адгезии нейтрофилов и моноцитов у пациентов с ХВН [14].

МОФФ обладают вентонизирующим действием на вены и лимфатические сосуды, оказывая влияние на норадреналовые пути за счет повышения и пролонгации тропности венозной стенки к адреналину и норадреналину [7].

Важную роль в профилактике негативного влияния венозной гипертензии играет контроль микрососудистой проницаемости. Это сложный процесс, который является широким полем для исследований. Тем не менее, ясно, что гиперпроницаемость и отек вызваны не только повышенным давлением в микрососудистом русле. Исследования показывают важность воспалительных механизмов в формировании повышенной проницаемости микроциркуляторного русла в результате взаимодействия нейтрофилов с эндотелием, включающего активацию, адгезию, миграцию и высвобождение активных форм кислорода [15]. Большинство вентоников, в т.ч. МОФФ, уменьшают проницаемость капилляров, что обусловлено их антиоксидантным и противовоспалительным действием [16].

МОФФ также влияют на выработку различных белковых фракций, в т.ч. фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который представляет собой белковую макромолекулу, продуцируемую клетками для стимуляции роста сосудов и ангиогенеза при тканевой гипоксии. Концентрация VEGF повышена при сахарном диабете, бронхиальной астме, а также при ХВН, особенно при наличии трофических изменений кожи. Кроме того, VEGF играет важную роль в регуляции проницаемости микроциркуляторного русла [17]. Применение МОФФ значительно снижает концентрацию VEGF в плазме крови и может служить маркером успешности веноактивной терапии [18].

Хроническое воспаление, которое развивается в результате длительной венозной гипертензии, является ключевым звеном и в цепи патогенеза тро-

фических нарушений кожи [19]. Экспрессия эндотелиальных молекул адгезии приводит к перивазальной инфильтрации лейкоцитами, фибробластному ремоделированию и повреждению тканей кожи, в т.ч. пролиферации капилляров и фиброзу [20]. Длительный окислительный стресс, развивающийся, в первую очередь, за счет продукции активных радикалов нейтрофилами и макрофагами, играет ведущую роль в формировании и поддержании венозных трофических изменений [19].

Присутствующая при тяжелых формах ХВН лимфатическая недостаточность усугубляет негативные эффекты венозной гипертензии. Часто на фоне хронического воспаления в микроциркуляторном русле отмечают снижение количества лимфатических капилляров и нарушение их функционирования. Некоторые веноактивные препараты, включая МОФФ, улучшают лимфовенозный дренаж.

Нарушения гемореологии при ХВН проявляются, в основном, агрегацией тромбоцитов и повышением вязкости крови, что обусловлено венозным застоем и гипертензией на уровне микроциркуляторного русла. МОФФ способствует уменьшению проявлений этих нарушений [21].

Показанием к назначению фармакотерапии при венозной недостаточности в настоящее время является любая симптоматическая форма заболевания с C0 по C6 по классификации CEAP. Кроме того, в Рекомендациях по лечению ХВН от 2018г фармакотерапия показана при формах заболевания с C3-C6 по CEAP, при симптомах тазового венозного полнокровия, а также для профилактики предменструальных отеков и с профилактической целью после хирургических вмешательств на венах ног.

Эпидемиологические исследования показывают, что доля пациентов с C0S среди пациентов с ХВН может достигать достаточно значительного количества. В исследовании San Diego Vein Study [22], 15% пациентов с C0 имели жалобы на симптомы ХВН, 13-23% в исследовании в Польше [23] и 20% в Vein Consult Program [24]. Несмотря на то, что распространенность заболевания в целом достаточно изучена, его анатомические и патофизиологические причины остаются неясными. При изучении циркуляторного русла малого диаметра (мелких притоков сафенных вен) было обнаружено, что у пациентов C0S в ветвях 2-6 порядка часто лоцируется клапанная недостаточность, несмотря на отсутствие рефлюкса по большой полой вене (БПВ) [25]. Эти находки позволяют сделать предположение о том, что в механизме возникновения симптомов ХВН могут участвовать мелкие несафенные вены. Это наблюдение частично подтверждает исследование 2018г [26], где показана более высокая частота лоцирования двустороннего кровотока по мелким

ветвям несифенных вен у пациентов с симптоматическим С0 в отличие от асимптомных пациентов.

Состояние здоровья большинства пациентов с ранней стадией венозной недостаточности (С0-С1 СЕАР) будет ухудшаться с течением времени, и это прогрессирование увеличивает расходы на лечение и снижает качество жизни пациента, что указывает на важность и вероятную экономическую эффективность лечения пациентов с ранней стадией ХВН. Одним из вариантов коррекции этих нарушений на ранних стадиях является назначение веноактивных препаратов, которые могут быть использованы отдельно или в сочетании с интервенционным лечением варикозного расширения вен, таким как склеротерапия, хирургия или эндовенозное лечение [27].

В исследовании [28] показано, что применение МОФФ также может быть эффективным у пациентов с начальной стадией ХВН и функциональным (вечерним) рефлюксом по БПВ. У этих пациентов при использовании 1000 мг МОФФ в течение 90 сут. отмечено отсутствие рефлюкса у 76%, а также достоверное уменьшение диаметра БПВ ($p < 0,0001$).

В Edinburgh Vein Study в 2015г [29] у приблизительно половины больных с ХЗВ из наблюдаемой в течение 13 лет популяционной выборки имело место ухудшение симптоматики, а у $\sim 1/3$ с варикозным расширением вен развились кожные изменения, характерные для тяжелых стадий ХВН, что увеличивало риск появления язвенного дефекта. По данным исследования на риск прогрессирования влияли возраст, семейный анамнез варикозного расширения вен, анамнез глубоких венозных тромбозов, избыточный вес и поверхностный рефлюкс, особенно в малых подкожных венах, а также рефлюкс в глубокой венозной системе.

Лечение пациентов с С3-С6 по СЕАР является непростой проблемой, т.к. несмотря даже на успешное хирургическое вмешательство по поводу рефлюкса в магистральных венах, нарушения микроциркуляции и лимфодренажа продолжают сохраняться еще длительное время. Компрессионная терапия дает положительный эффект, однако не может воздействовать на все патогенетические звенья ХВН. В ряде случаев изменения настолько тяжелые, что становятся необратимыми.

Наиболее распространенными симптомами ХВН являются боль, тяжесть и чувство дискомфорта в ногах. К чуть менее распространенным симптомам относятся ощущение пульсации, давления, усталости, чувство отека, судороги, зуд, симптомы беспокойных ног, покалывание и жжение. Однако эти симптомы являются достаточно широко распространенными, особенно в пожилом возрасте и могут наблюдаться во многих других клинических ситуациях, поэтому они не являются специфичными для ХВН. Болевая чувствительность реализу-

ется через активацию ноцицептивных рецепторов, которые оказываются в зоне повышенного давления и отека микроциркуляторного русла. Чувство распирания в ногах — через локальную отечность депонирующих компартментов. Зуд может сочетаться с внешними проявлениями на коже, хотя это не является обязательным условием.

Лечение варикозной болезни в настоящее время сфокусировано преимущественно на устранении венозного рефлюкса. В ряде исследований [30, 31] показано ускорение реабилитации, меньший болевой синдром и потребность в обезболивающих препаратах при применении МОФФ у пациентов после хирургических процедур по поводу варикозной болезни [13].

В современных клинических рекомендациях по лечению ХЗВ и ХВН МОФФ продолжает удерживать пальму первенства. МОФФ рекомендована к применению European Venous Forum, the Cardiovascular Disease Educational and Research Trust (UK), the Union Internationale de Phlebologie, the International Union of Angiology, а также Российскими клиническими рекомендациями 2018г. На основании недавнего метаанализа [32], где оценивался такой показатель, как NNT (number needed to treat, т.е. количество пролеченных пациентов для достижения одного благоприятного исхода или предотвращения неблагоприятного) в сравнении с контрольной группой, МОФФ показывает самую высокую эффективность по сравнению с другими веноактивными препаратами. Для венозной боли показатель NNT у МОФФ составляет 4,2; (среднее отклонение — 0,25), для тяжести в ногах 2,9 (среднее отклонение — 0,80); высокие показатели получены и для таких симптомов как дискомфорт, судороги, изменения кожи, а также при оценке улучшения качества жизни.

Таким образом, современные препараты МОФФ являются универсальными, наиболее изученными веноактивными лекарственными средствами для лечения всех стадий ХВН.

Разработка современных препаратов для лечения ХЗВ представляет собой важное направление в развитии медицины. Формирование пула отечественных лекарственных средств является приоритетным направлением развития фармацевтической промышленности РФ.

Детравенол представляет собой российский комбинированный препарат диосмина и гесперидина (в составе МОФФ). Это таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства ООО «Озон» (Россия). В проспективном, рандомизированном исследовании [33] проведен сравнительный анализ препарата Детравенол 500, производства ООО «Озон» (Россия), при лечении пациентов с ХВН нижних конечностей и препарата Детралекс, производства Лаборатории Сервье Индастри (Франция).

Детравенол

Очищенная микронизированная
флавоноидная фракция 500 | 1000 мг

**Терапия заболеваний вен
нижних конечностей
без лишних расходов**



В исследование было включено 106 пациентов с ХВН, обусловленной варикозной болезнью, которые принимали препарат в течение 60 сут. 2 раза/сут. Показана высокая эффективность и безопасность Детравенола в лечении ХВН. Отмечено уменьшение отечности (маллеоларный объем уменьшился, в среднем, на 4,2% — с 24,0 до 23,0 см). Суммарная оценка тяжести заболевания по клинической шкале VCSS (Venous Clinical Severity Score) снизилась, в среднем, на 50% (с 4 до 2 баллов), субъективная оценка качества жизни повысилась — суммарный балл по стандартному опроснику CIVIQ-2 снизился, в среднем, на 40% (с 56,3 до 33,8 балла). Кроме клинической симптоматики авторы исследования отмечают улучшение ультразвуковых показателей, таких как диаметр общей бедренной вены при пробе Вальсальвы, снижение рефлюкса по глубоким венам нижних конечностей, уменьшение диаметров большой подкожной и суральных вен в ортостазе, а также диаметров крупных перфорантных вен. При этом отмечено увеличение контрастности нижней полой вены.

Для оценки безопасности использовался такой показатель, как частота нежелательных явлений и их возможная связь с приемом препарата, изменение основных жизненно важных показателей, лабораторных показателей крови и мочи, электрокардиограмма в 12 отведениях. Серьезных побочных эффектов отмечено не было. Все нежелательные явления были выражены в легкой степени и проявлялись в виде незначительных изменений со стороны лабораторных показателей, нервной системы, сердца и сосудов, желудочно-кишечного тракта. При этом нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и нервной системы были ожидаемыми, т.к. описаны в инструкции по медицинскому применению препарата сравнения, а частота побочных явлений в контрольной группе не отличалась от исследуемой. Применение препарата Детравенол (МОФФ) в течение 60 сут. не оказало негативного

влияния на морфологический состав периферической крови и уровни биохимических показателей крови и не отразилось на показателях сердечной деятельности.

Несмотря на имеющиеся данные по прогрессированию ХВН [29], к сожалению, до сих пор не предложена четкая модель валидации пациентов, которым необходима профилактика ХВН для исключения прогрессирования венозной недостаточности и развития осложнений. Надежные методы профилактики прогрессирования ХВН на сегодняшний день также отсутствуют. По данным Nicolaidis AN (2020), интервенционные методики могут уменьшить проявление симптомов ХВН на некоторый срок, однако пациент по-прежнему нуждается в тщательном и регулярном наблюдении и повторном лечении при появлении новых варикозных вен [34]. В случае развития посттромбофлебитической болезни после тромбоза глубоких вен наблюдение и лечение таких пациентов растягивается на неопределенный срок. Однако в исследовании [35] было обнаружено, что частота развития посттромбофлебитической болезни после тромбоза глубоких вен ниже при использовании комбинации антикоагулянта с МОФФ по сравнению с группой, где применялся только антикоагулянт. Кроме того, при использовании МОФФ увеличивалась скорость реканализации тромба.

Таким образом, применение венотонизирующих препаратов возможно на любых стадиях ХВН: у симптоматических пациентов с C0, в качестве препаратов поддерживающей терапии у пациентов с C1-C2 после хирургических, эндоатермических процедур или склерооблитерации, а у пациентов с тяжелыми формами ХВН C3-C6 для ускорения заживления трофических язв.

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

Литература/References

1. Kirienko AI, Bogachev VYu, Gavrillov SG, et al. Chronic diseases of lower limb veins in employees of industrial enterprises in Moscow (results of epidemiological research). *Angiology and vascular surgery*. 1995;10(1):77-86. (In Russ.) Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Гаврилов С.Г. и др. Хронические заболевания вен нижних конечностей у работников промышленных предприятий Москвы (результаты эпидемиологического исследования). *Ангиология и сосудистая хирургия*. 1995;10(1):77-86.
2. Mazaishvili KV, Chen VI. Prevalence of chronic diseases of lower limb veins in Petropavlovsk-Kamchatsky. *Phlebology*. 2008;2(4):52-4. (In Russ.) Мазайшвили К.В., Чен В.И. Распространенность хронических заболеваний вен нижних конечностей в Петропавловске-Камчатском. *Флебология*. 2008;2(4):52-4.
3. Savelev VS, Kirienko AI, Zolotukhin IA, Seliverstov SE. Prospective observational study SPECTRUM: register of patients with chronic lower limb vein diseases. *Phlebology*. 2012;6(1):4-9. (In Russ.) Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Селиверстов С.Е. Проспективное обсервационное исследование СПЕКТР: регистр пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. *Флебология*. 2012;6(1):4-9.
4. Travers JP, Brookes CE, Evans J, et al. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11:230-7. doi:10.1016/S1078-5884(96)80058-X.
5. Wali MA, Eid RA. Changes of elastic and collagen fibers in varicose veins. *Int Angiol*. 2002;21:337-43.
6. Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, et al. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. *Pathol Biol (Paris)*. 2001;49:326-32. doi:10.1016/S0369-8114(01)00151-1.
7. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous diseases. *Phlebology*. 2018;3:146-240. (In Russ.)

- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2018;3:146-240. doi:10.17116/flebo20187031146.
8. Sindrup JH, Avnstorp C, Steenfoss HH, Kristensen JK. Transcutaneous PO₂ and laser Doppler blood flow measurements in 40 patients with venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol*. 1987;67:160-3.
9. Bollinger A, Fagrell B. Clinical capillaroscopy: a guide to its use in clinical research and practice. Bern, Switzerland.: Hogrefe and Huber. 1990.
10. Bollinger A, Jager K, Sgier F, Seglias J. Fluorescence microlymphography. *Circulation*. 1981;64:1195-200.
11. Higley HR, Ksander GA, Gerhardt CO, Falanga V. Extravasation of macromolecules and possible trapping of transforming growth factor-beta in venous ulceration. *Br J Dermatol*. 1995;132:79-85. doi:10.1111/j.1365-2133.1995.tb08629.x.
12. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol*. 2018;37(3):181-254. doi:10.23736/S0392-9590.18.03999-8.
13. Lurie F. Advanced Stages of Chronic Venous Disease: Evolution of Surgical Techniques and Advantages of Associated Medical Treatment. *Adv Ther*. 2020;37(Suppl 1):6-12. doi:10.1007/s12325-019-01216-w.
14. Shoab SS, Porter JB, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. *J Vasc Surg*. 2000;31:456-61.
15. He P. Leucocyte/endothelium interactions and microvessel permeability: coupled or uncoupled? *Cardiovasc Res*. 2010;87:281-90. doi:10.1093/cvr/cvq140.
16. Bouskela E, Donyo KA. Effects of oral administration of purified micronized flavonoid fraction on increased microvascular permeability induced by various agents and on ischemia/reperfusion in the hamster cheek pouch. *Angiology*. 1997;48:391-9. doi:10.1177/000331979704800503.
17. Bates DO. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. *Cardiovasc Res*. 2010;87:262-71. doi:10.1093/cvr/cvq105.
18. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Plasma VEGF as a marker of therapy in patients with chronic venous disease treated with oral micronised flavonoid fraction — a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;18:334-8. doi:10.1053/ejvs.1999.0890.
19. Chen WY, Rogers AA. Recent insights into the causes of chronic leg ulceration in venous diseases and implications on other types of chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2007;15:434-49. doi:10.1111/j.1524-475X.2007.00250.x.
20. Pappas PJ, You R, Rameshwar P, et al. Dermal tissue fibrosis in patients with chronic venous insufficiency is associated with increased transforming growth factor-beta1 gene expression and protein production. *J Vasc Surg*. 1999;30:1129-45. doi:10.1016/s0741-5214(99)70054-6.
21. Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M, Kempf C. Evaluation of haemorheological and microcirculatory disturbances in chronic venous insufficiency: activity of Daflon 500 mg. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1997;17(Suppl 1):27-33. doi:10.1159/000179264.
22. Langer RD, Ho E, Denenberg JO, et al. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1420-4. doi:10.1001/archinte.165.12.1420.
23. Jawien A, Grzela T, Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40,095 patients. *Phlebology*. 2003;18:110-22. doi:10.1258/026835503322381315.
24. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol*. 2012;31:105-15.
25. Vincent JR, Jones GT, Hill GB, van Rij AM. Failure of microvenous valves in small superficial veins is a key to the skin changes of venous insufficiency. *J Vasc Surg*. 2011;54:62S-9S. doi:10.1016/j.jvs.2011.06.085.
26. Lugli M, Maleti O, Iabichella ML, Perrin M. Investigation of non-saphenous veins in C0S patients. *Int Angiol*. 2018;37(2):169-75. doi:10.23736/S0392-9590.18.03901-9.
27. Mansilha A. Early Stages of Chronic Venous Disease: Medical Treatment Alone or in Addition to Endovenous Treatments. *Adv Ther*. 2020;37(S1):13-8. doi:10.1007/s12325-019-01217-9.
28. Tsukanov YT, Tsukanov AY. Diagnosis and treatment of situational great saphenous vein reflux in daily medical practice. *Phlebology*. 2017;24(3):144-51.
29. Lee AJ, Robertson LA, Boghossian SM, et al. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2015;3(1):18-26. doi:10.1016/j.jvsv.2014.09.008.
30. Veverková L, Kalač J, Jedlička V, Wechsler J. Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500 mg to postoperative symptoms. *Phlebology*. 2006;13(4):193-9.
31. Saveljev VS, Pokrovsky AV, Kirienko AI, et al. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). *Phlebology*. 2008;15(2):45-51.
32. Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol*. 2018;37(2):143-54. doi:10.23736/S0392-9590.18.03975-5.
33. Ponomarev EA, Strepetov NN, Sotnikov IE, et al. Use of detraivenol in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Angiology and vascular surgery*. 2020;26(2):95-102. (In Russ.) Пономарев Э.А., Стрепетов Н.Н., Сотников И.Е. и др. Применение препарата детравенол при лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(2):95-102. doi:10.33529/ANGIO2020201.
34. Nicolaides AN. The Benefits of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) Throughout the Progression of Chronic Venous Disease. *Adv Ther*. 2020; doi:10.1007/s12325-019-01218-8.
35. Lobastov K, Schastlivtsev I, Barinov V. Use of Micronized Purified Flavonoid Fraction Together with Rivaroxaban Improves Clinical and Ultrasound Outcomes in Femoropopliteal Venous Thrombosis: Results of a Pilot Clinical Trial. *Adv Ther*. 2018; doi:10.1007/s12325-018-0849-z.

Кальциноз артерий молочной железы и остеопороз у женщины в постменопаузе (клинический случай и мнение по проблеме)

Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Савин А. С., Драпкина О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»

Минздрава России. Москва, Россия

Маммография является одним из наиболее распространенных видов профилактического обследования в женской популяции. Помимо выявления рака молочной железы, на маммограмме отчетливо визуализируется сосудистый кальциноз, который ассоциируется с увеличенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклерозом различной локализации и рядом других хронических неинфекционных заболеваний. В статье представлен клинический случай пациентки в постменопаузе с сочетанием кальциноза артерий молочной железы и остеопороза. Возможность выявления женщин с риском заболеваний не-онкологического генеза существенно расширяет перспективы использования маммографии, как скрининговой методики.

Ключевые слова: маммография, сосудистый кальциноз, артерии молочной железы, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/05-2020

Получена рецензия 31/05-2020

Принята к публикации 08/06-2020



Для цитирования: Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Савин А. С., Драпкина О. М. Кальциноз артерий молочной железы и остеопороз у женщины в постменопаузе (клинический случай и мнение по проблеме). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2574. doi:10.15829/1728-8800-2020-2574

Breast artery calcification and osteoporosis in postmenopausal woman: a case report and opinion on the problem

Bochkareva E. V., Butina E. K., Savin A. S., Drapkina O. M.

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

Mammography is one of the most common screening test in the female population. In addition to identifying breast cancer, vascular calcification is clearly visualized on the mammogram, which is associated with an increased risk of cardiovascular disease, atherosclerosis, and a number of other chronic non-communicable diseases. The article presents a case report of a postmenopausal woman with breast artery calcification and osteoporosis. Identification of women at risk of non-cancer diseases significantly expands the prospects of using mammography for screening.

Key words: mammography, vascular calcification, breast arteries, cardiovascular diseases, osteoporosis.

Relationships and Activities: none.

Bochkareva E. V.* ORCID: 0000-0003-0836-7539, Butina E. K. ORCID: 0000-0003-2960-7044, Savin A. S. ORCID: 0000-0003-2413-7311,

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
ebochkareva@gnicpm.ru

Received: 04/05-2020

Revision Received: 31/05-2020

Accepted: 08/06-2020

For citation: Bochkareva E. V., Butina E. K., Savin A. S., Drapkina O. M. Breast artery calcification and osteoporosis in postmenopausal woman: a case report and opinion on the problem. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2574. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2574

КАМЖ — кальциноз артерий молочной железы, МПК — минеральная плотность кости, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин.

Кальциноз артерий молочной железы (КАМЖ) представляет собой форму кальциноза медиальной оболочки средних и мелких артерий, или кальциноз Менкеберга, чем отличается от кальциноза интимы,

связанного с атеросклеротическим процессом. КАМЖ легко визуализируется на маммограмме в виде бесструктурных участков кальциноза, связанных в 2 параллельные линии — так называемые

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ebochkareva@gnicpm.ru

[Бочкарева Е. В.* — д.м.н., руководитель лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0003-0836-7539, Бутина Е. К. — к.м.н., с.н.с. лаборатория, ORCID: 0000-0003-2960-7044, Савин А. С. — аспирант лаборатории, ORCID: 0000-0003-2413-7311, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

“трамвайные пути” [1]. Наличие КАМЖ на маммограмме ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — ишемической болезни сердца, инсульта, атеросклероза периферических артерий, а также сахарного диабета (СД) и других патологических состояний и рассматривается в качестве их суррогатного маркера [2, 3].

В ряде исследований показана связь КАМЖ и других проявлений сосудистого кальциноза со снижением костной массы и остеопорозом [4, 5]. В статье представлен клинический случай сочетания КАМЖ и остеопороза у женщины в период менопаузы.

Клинический случай

Пациентка А., 54 лет, обратилась в 2019 г. для проведения скрининговой (профилактической) маммографии.

На маммограмме фиброзно-жировая инволюция, узловых образований не выявлено. В правой молочной железе определяются участки кальциноза в 4 артериях, захватывающих обе тангенциальные стенки сосуда с “помутнением” его просвета, максимальная протяженность кальциноза $>1/3$, но $<2/3$ длины артерии, что в сумме соответствует 8 баллам по 12-балльной шкале и относится к тяжелой степени кальциноза [6, 7]. В левой молочной железе определяются участки слабо выраженного кальциноза — только одной стенки сосуда, локализованного в 3 артериях, с максимальной протяженностью $<1/3$ длины артерии, что в сумме составляет 5 баллов и соответствует легкой степени тяжести (рисунок 1).

Жалоб не предъявляет. При физикальном осмотре без особенностей (без видимой патологии). Артериальное давление — 115/75 мм рт.ст., частота сердечных сокращений — 63 уд./мин. При пальпации щитовидной железы в правой доле узловое образование около 1 см. Глазные симптомы отрицательные. Рост — 165 см, вес — 56 кг, индекс массы тела — 20,6 кг/м². Не курит, алкоголь не употребляет. Беременностей — 2, роды — 2. Менопауза с 52 лет, гормонозаместительная терапия и терапия глюкокортикостероидами не проводилась. Наличие низкотравматичных переломов у себя и родственников отрицает. 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов по шкале FRAX — 7,4%, переломов бедра — 0,7%.

УЗИ щитовидной железы: признаки узловых образований правой доли щитовидной железы.

Гематологические показатели в пределах референсных значений.

Тиреотропный гормон — 0,82 (0,27-4,2) мМЕ/л, Т4 связанный — 10,7 (12,0-22,0) пмоль/л, паратиреоидный гормон — 29,6 (15-65) пг/мл, кальций общий — 2,44 (2,15-2,50) ммоль/л, 25(ОН)витамин D — 55 (50-125) нмоль/л, кальцитонин $< 2,0$ (5,5-28) пмоль/л, глюкоза — 5,2 ммоль/л (3,7-6,1), креатинин — 66,9 (53-97) мкмоль/л, щелочная фосфатаза — 238 (136-435) Ед./л. Скорость клубочковой фильтрации — 85 мл/мин/1,73 м². Липидограмма: уровень общего холестерина (ХС) — 6,5 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности — 4,38 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности — 1,87 ммоль/л, триглицеридов — 0,54 ммоль/л.



Рис. 1 Кальциноз артерий молочной железы на маммограмме пациентки А, 54 лет. А. Правая косая проекция. Кальциноз стенок в 4-х артериях (стрелки). В. Левая косая проекция. Кальциноз артериальной стенки в 3-х артериях (стрелки).

Денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости: T-score L1-L4 = -2,6, T-score neck = -2,3.

Заключение: постменопаузальный остеопороз без переломов с преимущественной потерей костной массы в поясничных позвонках и остеопения в шейке бедра.

Рекомендованы: золедроновая кислота (Акласта) 5 мг 1 раз в год; препараты кальция; витамин Д3.

Таким образом, у женщины постменопаузального возраста без сопутствующих ССЗ при маммографии были выявлены участки КАМЖ, соответствующие тяжелой степени поражения. При денситометрии впервые обнаружен остеопороз с преимущественной потерей костной массы в поясничных позвонках. В анализах крови — гиперлипидемия 2а типа с повышенным уровнем ХС ЛНП (4,38 ммоль/л), Пациентка не наблюдается у кардиолога или терапевта по поводу гиперлипидемии; для выбора дальнейшей тактики лечения ей рекомендовано дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Несмотря на низкий риск по шкале SCORE — <1%, у пациентки на маммограмме визуализируется сосудистый кальциноз, который ассоциируется с увеличенным риском ССЗ; для исключения субклинических форм атеросклероза коронарных и брахиоцефальных артерий необходимо дополнительное обследование.

Обсуждение

Маммография является одним из наиболее распространённых видов массового профилактического обследования населения, которое в России ежегодно проходят миллионы женщин. В настоящее время за рубежом активно обсуждается вопрос о возможности использования маммографии для решения более широких задач по профилактике заболеваний среди женского населения — не только онкологических (рака молочной железы), но и ряда хронических неинфекционных заболеваний (ССЗ, СД), что может существенно повысить роль/значимость маммографии, как скрининговой методики.

Эти перспективы основаны на результатах крупных проспективных исследований, свидетельствующих о том, что женщины с КАМЖ имеют значительно более высокую вероятность развития различных сердечно-сосудистых осложнений, в частности инфаркта миокарда и инсульта [2, 3]. Высказывается точка зрения, что маммографический скрининг позволяет выявлять женщин с высокой вероятностью СД, поскольку у женщин с КАМЖ частота данного заболевания увеличена более чем в 3 раза [8]. Имеются данные о связи КАМЖ со сниженной костной массой и остеопорозом [4, 5], высказывается предположение о том, что по результатам маммографии могут быть выявлены жен-

щины с вероятностью остеопороза и представленный клинический случай подтверждает данную гипотезу.

В настоящее время сочетание сосудистого кальциноза различной локализации (аорта, коронарные, сонные артерии) и сниженной минеральной плотности костной ткани (МПК) является хорошо документированным феноменом, проявлением коморбидности [9-14]. В частности, в исследовании [15] отмечена достоверная взаимосвязь кальциноза аорты со сниженной МПК, ускоренной потерей костной ткани и переломами проксимального отдела бедренной кости.

По данным исследования MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) наличие и степень тяжести кальциноза коронарных артерий и брюшной аорты достоверно коррелирует со снижением МПК [16].

По данным исследования OSTPRE-BBA (Osteoporosis Risk Factor and Prevention — Bone, Brain, and Atherosclerosis) было отмечено, что риск кальциноза сонных артерий у женщин с остеопорозом примерно в 4 раза превышает таковой при нормальном показателе МПК шейки бедра [17].

Показано, что наличие обратной взаимосвязи между рентгенологическими параметрами, характеризующими степень тяжести кальциноза брюшной аорты и МПК, у женщин в постменопаузе имеет устойчивый характер и не зависит от возраста [18]. При этом более высокая степень кальциноза аорты ассоциируется с более выраженным снижением МПК [12].

Реципрокный характер взаимосвязи между процессами редукции костной ткани и сосудистым кальцинозом подтверждается результатами клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что бисфосфонаты, используемые для лечения остеопороза в качестве ингибиторов костной резорбции и увеличивающие МПК, достоверно снижают степень кальцификации сосудов [19].

Остеопороз и сосудистый кальциноз являются широко распространёнными полиэтиологическими патологическими состояниями, имеющими определенное сходство в механизмах развития. В частности, в сосудистой стенке идентифицированы типы клеток, способные при определённых условиях трансформироваться в остеобластоподобные клетки, что сопровождается локальным накоплением гидроксиапатита — основной минеральной составляющей костной ткани [20].

К общим факторам, регулирующим процессы минерализации костной ткани и сосудов, относится также цитокиновая система RANKL/RANK/OPG (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand/receptor activator of nuclear factor kappa-B/osteoprotegerin), оказывающая влияние как на процессы

костного ремоделирования и накопления костной массы [21, 22], так и на развитие медиального кальциноза артерий [23].

Имеются публикации, непосредственно подтверждающие наличие взаимосвязи между КАМЖ и остеопорозом. В исследовании, включавшем женщин ≥ 40 лет, независимо от менопаузы, отмечена сильная связь между КАМЖ и остеопенией — относительный риск 3,0 ($p < 0,01$) и остеопорозом — относительный риск 3,5 ($p < 0,01$), выявляемых с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [4].

Аналогичная закономерность отмечена в исследовании [5] у женщин в постменопаузе, где частота остеопороза при наличии и отсутствии КАМЖ составляла 48,7 и 17,9%, соответственно ($p < 0,001$).

На наличии взаимосвязи между остеопенией/остеопорозом и КАМЖ основан дизайн крупного корейского исследования (регистра), включающего большую когорту относительно молодых асимптомных женщин (медиана возраста 52 года), среди которых 37% не достигли периода менопаузы. Исследование продемонстрировало высокую информативность обоих показателей, как КАМЖ, так и сниженной МПК, в отношении субклинических форм ишемической болезни сердца и кальциноза коронарных артерий [7].

Вместе с тем, в ряде работ наличие взаимосвязи КАМЖ и остеопороза не нашло подтверждения [24, 25], что, по мнению авторов исследования [25], могло быть обусловлено включением в эти исследования только женщин старшей возрастной группы (≥ 60 лет в постменопаузе).

Возможность оценки вероятности остеопороза в зависимости от наличия КАМЖ у женщин разных возрастных групп (от 40 до 80 лет и старше), требует дополнительного изучения. Однако уже сегодня выявление КАМЖ на маммограмме у женщин 40–59 лет является основанием для того, чтобы оценить риск остеопении/остеопороза и других нарушений минерального обмена. У таких женщин следует более детально изучить данные анамнеза на предмет факторов риска остеопороза: переломов у самой женщины и её родителей, курения, приема алкоголя, лечения глюкокортикоидами, и при наличии показаний направить на проведение специального обследования.

Литература/References

1. Lai KC, Slanetz PJ, Eisenberg RL. Linear breast calcifications. Am J Roentgenol. 2012;199:W151-7. doi:10.2214/AJR.11.7153.
2. Bochkareva EV, Kim IV, Butina EK, et al. Mammographic Screening as a Tool for Cardiovascular Risk Assessing. Part 1. Breast Arterial Calcification: Pathomorphology, Prevalence and Risk Factors. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(2):244-50. (In Russ.) Бочкарева Е.В., Ким И.В., Бутина Е.К. и др.

Заключение

Остеопороз является широко распространённым, патологическим состоянием, имеющим весьма неблагоприятное клиническое и медико-социальное значение, особенно в женской популяции [26], приводящим к утрате трудоспособности, стойкой или временной, инвалидизации, требующих расходования значительных ресурсов здравоохранения и личных средств граждан. В связи с этим выявление данного заболевания на ранних стадиях развития относится к актуальным практическим задачам медицины, что позволяет вовремя начать профилактическое лечение и снизить риск серьёзных осложнений.

Вместе с тем, до настоящего времени отсутствует согласованное экспертное мнение относительно возможности и целесообразности проведения рутинного скрининга на предмет выявления остеопороза, в первую очередь, в связи с недостаточной оснащённостью лечебных учреждений соответствующим оборудованием, а также с дополнительной лучевой нагрузкой на пациента.

Выявление женщин с вероятностью остеопороза на основе оценки КАМЖ на маммограмме открывает дополнительные возможности для ранней диагностики этого заболевания на базе уже существующей развитой инфраструктуры маммографического скрининга, без увеличения лучевой нагрузки на пациента, при минимальных дополнительных расходах и более рациональном использовании ресурсов здравоохранения.

Ключевые моменты:

- Кальциноз артерий и снижение МПК имеют сходные физиологические и патофизиологические механизмы.
- КАМЖ, выявляемый при маммографии у женщин ≤ 59 лет, может служить суррогатным маркёром сниженной МПК.
- У женщин младших возрастных групп при наличии КАМЖ целесообразно оценить вероятность остеопении/остеопороза и других нарушений минерального обмена, и в случае необходимости, назначить дополнительное обследование.

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

Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Часть 1. Кальциноз артерий молочной железы: патоморфология, распространенность, факторы риска. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(2):244-50. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-2-244-250.

3. Bochkareva EV, Kim IV, Butina EK, et al. Mammographic Screening as a Tool for Cardiovascular Risk Assessing. Part 2.

- Association of Breast Arterial Calcification and Cardiovascular Diseases. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(3):424-30. (In Russ.) Бочкарева Е.В., Ким И.В., Бутина Е.К. и др. Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Часть 2. Кальциноз артерий молочной железы — связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(3):424-30. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-3-424-430.
4. Reddy J, Bilezikian JP, Smith SJ, Mosca L. Reduced bone mineral density is associated with breast arterial calcification. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(1):208-11. doi:10.1210/jc.2007-0693.
5. Atci N, Elverici E, Kurt RK, et al. Association of breast arterial calcification and osteoporosis in Turkish women. Pak J Med Sci. 2015;31(2):444-7. doi:10.12669/pjms.312.6120.
6. Margolies L, Salvatore M, Hecht HS, et al. Digital Mammography and Screening for Coronary Artery Disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9:350-60. doi:10.1016/j.jcmg.2015.10.022.
7. Yoon YE, Kim KM, Han JS, et al. Prediction of Subclinical Coronary Artery Disease With Breast Arterial Calcification and Low Bone Mass in Asymptomatic Women Registry for the Women Health Cohort for Breast, Bone, and Coronary Artery Disease Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(7 Pt 1):1202-11. doi:10.1016/j.jcmg.2018.07.004.
8. Dale PS, Mascarenhas CR, Richards M, Mackie G. Mammography as a Screening Tool for Diabetes. J Surg Res. 2010;159:528-31. doi:10.1016/j.jss.2008.11.837.
9. Farhat GN, Cauley JA, Matthews KA, et al. Volumetric BMD and vascular calcification in middle-aged women: the Study of Women's Health Across the Nation. J Bone Miner Res. 2006;21:1839-46. doi:10.1359/jbmr.060903.
10. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, et al. Bone Loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. Calcif Tissue Int. 2001;68(5):271-6. doi:10.1007/bf02390833.
11. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM, et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(8):1926-31. doi:10.1161/01.atv.20.8.1926.
12. Schulz E, Arfai K, Liu X, et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:4246-53. doi:10.1210/jc.2003-030964.
13. Zhang Y, Feng B. Systematic review and meta-analysis for the association of bone mineral density and osteoporosis/osteopenia with vascular calcification in women. Int J Rheum Dis. 2017;20:154-60. doi:10.1111/1756-185X.12842.
14. Lampropoulos CE, Kalamara P, Konsta M, et al. Osteoporosis and vascular calcification in postmenopausal women: a cross-sectional study. Climacteric. 2016;19(3):303-7. doi:10.3109/13697137.2016.1164134.
15. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, et al. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. J Intern Med. 2006;259(6):598-605. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01640.x.
16. Hyder JA, Allison MA, Wong N, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. Am J Epidemiol. 2009;169(2):186-94. doi:10.1093/aje/kwn303.
17. Värri M, Tuomainen TP, Honkanen R, et al. Carotid intima-media thickness and calcification in relation to bone mineral density in postmenopausal women—the OSTPRE-BBA study. Maturitas. 2014;78(4):304-9. doi:10.1016/j.maturitas.2014.05.017.
18. Simon SP, Fodor D, Muntean L, et al. Bone mineral density, vertebral fractures and body mass index in postmenopausal women with abdominal aortic calcification. Endocr Res. 2014;39(1):1-6. doi:10.3109/07435800.2013.794425.
19. Caffarelli C, Montagnani A, Nuti R, et al. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies. Clin Interv Aging. 2017;12:1819-28. doi:10.2147/CIA.S138002.
20. Lampropoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP. Osteoporosis—a risk factor for cardiovascular disease? Nat Rev Rheumatol. 2012;8(10):587-98. doi:10.1038/nrrheum.2012.120.
21. Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, et al. Vascular calcification and osteoporosis — from clinical observation towards molecular understanding. Osteoporos Int. 2007;18:251-9. doi:10.1007/s00198-006-0282-z.
22. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.; BINOM, 2003. p.523. (In Russ.) Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ, 2003. стр. 523. ISBN: 5-94774-056-7.
23. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21(10):1610-6. doi:10.1161/hq1001.097102.
24. Adibi A, Rabani F, Hovsepian S. Bone density in postmenopausal women with or without breast arterial calcification. Adv Biomed Res. 2017;6:36. doi:10.4103/2277-9175.203161.
25. Iribarren C, Chandra M, Molloy S, et al. No Association between Bone Mineral Density and Breast Arterial Calcification Among Postmenopausal Women. J Endocr Soc. 2019;4(2):bvz026. doi:10.1210/endo/bvz026.
26. Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KYu, et al. Osteoporosis in Russian Federation: Epidemiology, Socio-Medical and Economical Aspects (Review). Traumatology and orthopedics of Russia. 2018;24(1):155-68. (In Russ.) Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018;24(1):155-68. doi:10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.

Эмболии периферических артерий у пациентки с миксомой левого предсердия: случай из практики

Дакалова Т. А., Абдураманов Р. А., Захарьян Е. А.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского. Симферополь, Россия

Ключевые слова: миксома, эмболии периферических артерий.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/04-2020

Рецензия получена 29/04-2020

Принята к публикации 12/05-2020



Для цитирования: Дакалова Т. А., Абдураманов Р. А., Захарьян Е. А. Эмболии периферических артерий у пациентки с миксомой левого предсердия: случай из практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2565. doi:10.15829/1728-8800-2020-2565

Peripheral arterial embolism in a patient with left atrial myxoma: a case report

Dakalova T. A., Abduramanov R. A., Zakharyan E. A.

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, S. I. Georgievsky Medical Academy. Simferopol, Russia

Key words: myxoma, peripheral artery embolism.

Relationships and Activities: not.

Received: 22/04-2020

Revision Received: 29/04-2020

Accepted: 12/05-2020

Dakalova T. A. ORCID: 0000-0003-3045-0363, Abduramanov R. A. ORCID: 0000-0001-9418-9382, Zakharyan E. A.* ORCID: 0000-0002-7384-9705.

For citation: Dakalova T. A., Abduramanov R. A., Zakharyan E. A. Peripheral arterial embolism in a patient with left atrial myxoma: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2565. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2565

*Corresponding author: locren@yandex.ru

ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МПП — межпредсердная перегородка, ФВ — фракция выброса.

Миксома — это первичная внутриполостная, гистологически доброкачественная опухоль сердца, которая может быть злокачественной по клиническому течению; это связано с частым развитием таких осложнений как эмболии, недостаточность кровообращения, внезапная сердечная смерть. Первичные опухоли сердца являются редкой нозологией и, согласно статистическим данным, составляют 0,001-0,03% в структуре кардиальной патологии [1, 2].

Средний возраст обнаружения миксом колеблется в пределах 30-60 лет, хотя описаны случаи этого заболевания во всех возрастных категориях. Соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [2].

Как правило, до 90% миксом располагается в левом предсердии (ЛП), реже — в правом предсердии (15-20%); биатриально — до 2,5%. В 65% случаев поверхность опухоли гладкая, в 35% — ворсин-

чатая. Локализация в желудочках и на клапанах встречается крайне редко [1, 3].

Эмболические осложнения при миксомах встречаются в 40-50% случаев, и характеризуются поражением артерий как малого, так и большого кругов кровообращения с частым вовлечением внутриорганых, мозговых артерий, сосудов конечностей [4].

Наличие у больных клинически гетерогенных экстракардиальных проявлений затрудняет своевременную диагностику и, как следствие, приводит к позднему лечению данного новообразования.

Приводим клинический случай наблюдения миксомы ЛП.

Больная К., 63 лет, госпитализирована в кардиохирургическое отделение Республиканской клинической больницы им. Н. А. Семашко 29.10.2019г с диагнозом: Новообразование левого предсердия

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: locren@yandex.ru

[Дакалова Т. А. — студентка 6 курса Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ORCID: 0000-0003-3045-0363, Абдураманов Р. А. — студент 6 курса Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ORCID: 0000-0001-9418-9382, Захарьян Е. А.* — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ORCID: 0000-0002-7384-9705].

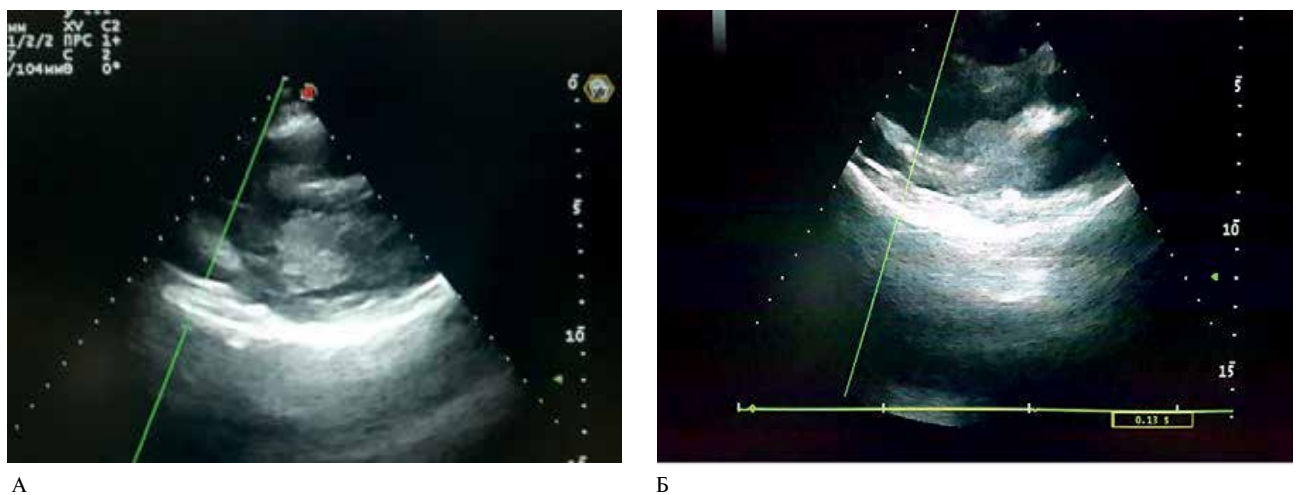


Рис. 1 Объемное слабоподвижное образование в полости левого предсердия (сонографические признаки миксомы левого предсердия).

(миксома?). Относительный стеноз митрального клапана 1 степени. Недостаточность аортального клапана 2 степени. Осложнения: сердечная недостаточность IIА стадии с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), III функциональный класс. Сопутствующее заболевание: острое нарушение мозгового кровообращения (04.2019). Посттромбофлебитический синдром обеих нижних конечностей, отечно-болевая форма, хроническая венозная недостаточность 2 степени. Оклюзия правой лучевой артерии; краевые некрозы ногтевых фаланг 1-2-3 пальцев правой кисти. При поступлении предъявляет жалобы на сердцебиение в покое, отеки нижних конечностей. Из анамнеза: считает себя больной с 11.04.2019, когда после перенесенного ишемического инсульта было проведено ультразвуковое исследование сердца, по данным которого выявлено образование в полости левого предсердия, пролабирующее в полость ЛЖ в систолу, создающее относительный митральный стеноз. Была рекомендована консультация кардиохирурга, на которую пациентка не явилась. В октябре 2019г находилась в отделении сосудистой хирургии с диагнозом: окклюзия правой лучевой артерии, краевые некрозы 1-3 ногтевых фаланг пальцев кисти; попытка реканализации тромба. Консультирована кардиохирургом, определены показания для оперативного лечения. Учитывая возраст пациентки, перед удалением миксомы проведена коронарография: выявлены признаки атеросклероза коронарных артерий без гемодинамически значимых поражений.

При поступлении состояние пациентки средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски. Правая кисть прохладная на ощупь; 1-2-3 пальцы цианотичны с краевыми некрозами. Пульсация на локтевой артерии справа не определяется, слева сохранена. При аускультации

легких: дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены. Ритм сердца правильный; выслушивается диастолический шум на верхушке сердца и над аортой. Частота сердечных сокращений 64 уд./мин. Артериальное давление 110/60 мм рт.ст. на обеих руках.

По данным ангиографии правой верхней конечности: окклюзия правой лучевой артерии. Артерия визуализируется в дистальной трети, наполняется через коллатерали ладонных дуг. Реканализировать окклюзию не удалось.

По данным ультразвукового исследования правой верхней конечности: сонографические признаки атеротромбоза лучевой артерии правой верхней конечности.

По данным эхокардиографии при поступлении (рисунок 1): размеры ЛП — 4,3 см; правого предсердия — 3,5 см; выходной тракт правого желудочка — 2,6 см; конечно-диастолический размер ЛЖ — 4,6 см; конечно-систолический размер ЛЖ — 3,1 см; толщина межжелудочковой перегородки — 1,2 см; задняя стенка ЛЖ — 1,2 см; легочная артерия — 2,4 см; ФВ — 59%, аортальная регургитация 2 степени, ускорен трансмитральный диастолический поток со скоростью 1,6 м/с, градиент давления — 11 мм рт.ст. В полости ЛП визуализируется эхоплотное, фиксированное к межпредсердной перегородке (МПП) образование размерами 5,0×2,5 см, пролабирующее в полость ЛЖ в сторону его выходного тракта, с формированием функционального стеноза митрального и аортального клапанов (миксома?).

Интраоперационно: доступом через правое предсердие была вскрыта МПП, в полости ЛП — рыхлое образование неправильной формы, желеобразной консистенции, размерами 5,0×2,5 см, крепящееся к МПП ближе к передней створке митрального клапана. Новообразование удалено.

Выполнен шов МПП и правого предсердия. Восстановление сердечной деятельности самостоятельно — ритм синусовый. По протоколу патолого-анатомического исследования операционного материала, определяются структуры миксомы эндокарда.

В ходе послеоперационного лечения исчезли жалобы на сердцебиение, отеки нижних конечностей. Пациентка выписана на 13 сут. в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства.

Данный клинический случай свидетельствует о важности своевременного проведения эхокардиографического исследования после перенесенного нарушения мозгового кровообращения с обязательной последующей консультацией кардиохирурга

в случае обнаружения объемных образований в полостях сердца, которые могут явиться источником эмболизации артерий мозга. Это же касается пациентов с дистрофическими изменениями в конечностях ишемического характера, которые возникли, несмотря на молодой возраст и отсутствие нарушений ритма в анамнезе. В данном случае морфологическое исследование фрагментов эмбола не проводилось, однако это может явиться одним из факторов своевременной диагностики и может помочь в установлении источника эмболии.

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

Литература/References

1. Zakharian E. Myxoma of the heart: history of development, modern methods of diagnosis and treatment. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012;2(19):27-33. (In Russ.) Захарьян Е. А. Миксомы сердца: история развития, современные методы диагностики и лечения. *Крымский терапевтический журнал*. 2012;2(19):27-33.
2. Shrestha S, Raut A, Jayswal A, et al. Atrial myxoma with cerebellar signs: a case report. *J Med Case Reports*. 2020;14:29. doi:10.1186/s13256-020-2356-5.
3. Rios R, Burmeister D, Bean E. Complications of atrial myxoma. *Am J Emerg Med*. 2016;34(12):2465. doi:10.1016/j.ajem.2016.05.079.
4. Thyagarajan B, Kumar M, Patel S, et al. Extracardiac manifestations of atrial myxomas. *J Saudi Heart Assoc*. 2017;29(1):37-43. doi:10.1016/j.jsha.2016.07.003.
5. Zhang R, Zeng Z, Zheng J, et al. Left atrial myxoma complicated with multi-system embolization. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):76. doi:10.1186/s13019-017-0640-2.

Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации

Бубнова М. Г., Персиянова-Дуброва А. Л.

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

Тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) — это простой и безопасный инструмент определения физической работоспособности у различных категорий пациентов в клинической практике и научных исследованиях. ТШХ используется для оценки функционального статуса больного и определения тактики расширения режима физической активности, в первую очередь, у больных со сниженной толерантностью к физической нагрузке, с противопоказаниями для проведения кардиопульмонального нагрузочного теста. Представлены основные требования к протоколу проведения ТШХ с учетом факторов, влияющих на его информативность и точность, интерпретация его результатов. Обсуждается диагностическая ценность теста, прогностическая значимость у разных категорий пациентов. Рассматриваются возможности применения результатов ТШХ в кардиореабилитации для планирования реабилитационных мероприятий, назначения физических тренировок, определения риска осложнений и оценки эффективности реабилитационных меропри-

ятий. Представляются ограничения ТШХ, пути их преодоления, а также направления дальнейших научных исследований.

Ключевые слова: тест с шестиминутной ходьбой, кардиологическая реабилитация, нагрузочный тест, физические тренировки, физическая работоспособность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/04-2020

Получена рецензия 12/05-2020

Принята к публикации 23/05-2020



Для цитирования: Бубнова М. Г., Персиянова-Дуброва А. Л. Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2561. doi:10.15829/1728-8800-2020-2561

Six-minute walk test in cardiac rehabilitation

Bubnova M. G., Persyanova-Dubrova A. L.

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

Six-minute walk test (6MWT) is a simple and safe tool for assessing exercise tolerance in various categories of patients. Currently, 6MWT is used to assess the functional status of a patient and determine the strategy of increasing physical activity, primarily in patients with reduced exercise tolerance and contraindications for cardiopulmonary exercise test. The basic requirements for the 6MWT are presented, taking into account the factors affecting its informativeness and accuracy, as well as the interpretation of results. The diagnostic and prognostic value of 6MWT in different categories of patients are discussed. The prospects for 6MWT use in cardiac rehabilitation for planning rehabilitation program, prescribing exercises, determining the risk of complications, and evaluating the effectiveness are considered. The limitations of 6MWT and ways to overcome it, as well as directions for further research are presented.

Key words: six-minute walk test, cardiac rehabilitation, exercise test, exercises, physical performance.

Relationships and Activities: none.

Bubnova M. G.* ORCID: 0000-0003-2250-5942, Persyanova-Dubrova A. L. ORCID: 0000-0002-8508-5327.

*Corresponding author: mbubnova@gnicpm.ru

Received: 30/04-2020

Revision Received: 12/05-2020

Accepted: 23/05-2020

For citation: Bubnova M. G., Persyanova-Dubrova A. L. Six-minute walk test in cardiac rehabilitation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2561. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2561

ВЭМ — велоэргометр, ДИ — доверительный интервал, ДТШХ — дистанция, пройденная за шесть минут ходьбы, ИМТ — индекс массы тела, КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, КР — кардиореабилитация, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, МПК — максимальное потребление кислорода, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФА — физическая активность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФН — физическая нагрузка, ФРС — физическая работоспособность, ФТ — физические тренировки, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧССмакс. — максимальная ЧСС.

Пробы с дозированной физической нагрузкой (ФН) широко применяются в кардиологии для разнообразных целей, т.к. ФН — идеальный и самый естественный метод провокации, позволяющий оце-

нивать полноценность физиологических компенсаторно-приспособительных механизмов организма, а при наличии явной или скрытой патологии — степень функциональной неполноценности кардиоре-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

[Бубнова М. Г.* — д. м. н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Персиянова-Дуброва А. Л. — к. м. н., с. н. с. отдела, ORCID: 0000-0002-8508-5327].

спираторной системы [1]. Нагрузочное тестирование — ключевой момент в оценке физической работоспособности (ФРС) больного в системе кардиореабилитации (КР). Проведение нагрузочной пробы перед включением в программу физических тренировок (ФТ) позволяет определить реакцию больного на ФН, осуществить подбор интенсивности тренирующей нагрузки, основанный на максимальной пользе и безопасности, и корректировать нагрузку по мере роста тренированности. Оценка изменений ФРС после завершения программы физической реабилитации дает информацию о ее клинической эффективности для больного.

Традиционно для оценки переносимости ФН используются нагрузочные пробы, проводимые по ступенеобразно возрастающей методике, на велоэргометре (ВЭМ) или тредмиле (протокол R. Bruce), а также кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ) с определением максимального потребления кислорода (МПК), служащий золотым стандартом в установлении ФРС больного [1-3]. Однако в рутинной практике перечисленные нагрузочные тесты выполняются не часто, в т.ч. перед включением больного в программу КР. Анализ реальной практики 56 реабилитационных клиник в 6 штатах США показал выполнение нагрузочного теста (ВЭМ или тредмиле) перед началом КР только у 34% больных [4]. Снижение частоты применения нагрузочных проб объясняли разными причинами: сокращением сроков госпитализации, совершенствованием методов диагностики, достижением полной реваскуляризации миокарда, противопоказаниями больного и даже личными предпочтениями врачей. К тому же это требовало специализированного оборудования и наличия квалифицированного персонала.

В последние годы для оценки ФРС больных более широко используется тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) [5-8]. Впервые ТШХ был применен для оценки функционального состояния больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и дыхательной недостаточностью, далее стал использоваться у больных с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) для оценки ФРС, эффективности терапии и в качестве предиктора смертности, например, у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [9-11].

ТШХ прост, безопасен, хорошо переносится, не требует дорогостоящего оборудования и участия высококвалифицированного персонала. Тест отражает общую реакцию всех систем организма на ФН, включая дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную и кроветворную, периферическую циркуляцию, метаболические процессы в мышцах, в отличие от КПНТ не выявляет причины/механизмы, лимитирующие выполнение нагрузки.

ТШХ оценивает только субмаксимальный уровень ФРС больного. Поскольку большинство активностей в повседневной жизни выполняется на уровне субмаксимального напряжения, ТШХ достаточно хорошо отражает уровень переносимой больной нагрузки в реальной жизни. Результаты собственного исследования (Бубнова М.Г., Аронов Д.М., 2019г) наглядно продемонстрировали у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий хорошую корреляцию уровня ежедневной физической активности (ФА) с пройденной дистанцией ТШХ (ДТШХ) ($r=0,57$, $p=0,009$).

ТШХ обычно рекомендуется при невозможности выполнения классического нагрузочного теста (ВЭМ-пробы или на тредмиле) или наличии к нему противопоказаний [2]. Это касается больных со сниженной ФРС: среднего/старшего возраста, с серьезными ССЗ и коморбидными состояниями, после операций на сердце и сосудах и т.п. Доля таких, например, среди вовлекаемых в программы КР после коронарного шунтирования (КШ), составляет от 25% до 50%, и по прогнозам будет увеличиваться [5, 12]. С этим связан повышенный интерес к ТШХ, оценке его возможностей и ограничений, выработке единых методологических подходов к применению в области КР.

Протокол проведения ТШХ

Цель ТШХ — определить, какое расстояние (в метрах) может пройти испытуемый по ровной твердой поверхности в течение 6 мин. Протокол проведения ТШХ подробно описан в рекомендациях Американского Торакального общества (American Thoracic Society, ATS) [13]. Для его выполнения необходим отрезок коридора длиной не менее 30 м с разметкой поверхности через каждые 3 м. Протокол ATS подразумевает использование стандартных подбадривающих фраз, но некоторые исследователи предлагают отказаться от них для нивелирования их влияния на результаты теста [14, 15].

В ходе ТШХ оценивается частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление, субъективное восприятие уровня нагрузки по шкале Борга, выраженность одышки по модифицированной шкале Борга, при необходимости — уровень сатурации кислорода [16]. В период проведения теста подсчитывается количество остановок, фиксируются причины его прекращения (развитие болевого синдрома в грудной клетке или выраженной одышки, потоотделение, нарушение устойчивости, судороги в ногах, резкая бледность кожных покровов, головокружение). Вариации в протоколе и инструктировании пациента существенно влияют на результаты ТШХ. Для повышения информативности и точности ТШХ необходима строгая стандартизация протокола, которую особенно важно соблюдать при оценке эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий, решении научных задач в мультицентровых исследованиях.

Таблица 1

Факторы, влияющие на результаты ТШХ [13]

Факторы, занижающие результаты ТШХ	Факторы, завышающие результаты ТШХ
— Маленький рост — Пожилой возраст — Избыточный вес/ожирение — Женский пол — Нарушение когнитивных функций — Короткий коридор (больше поворотов) — Хронические заболевания легких (ХОБЛ, бронхиальная астма, интерстициальный легочный фиброз) — ССЗ (стенокардия, инфаркт миокарда, ХСН, инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферический атеросклероз и т.д.) — Нарушения опорно-двигательного аппарата (артриты, травмы тазобедренных, коленных суставов)	— Высокий рост — Мужской пол — Высокий уровень мотивации — Прохождение тестирования в прошлом — Прием лекарственных препаратов до начала теста

Повторные ТШХ

Повторное проведение ТШХ через короткое время улучшает его результаты, развивается тренировочный эффект — “эффект повторения” [10, 13, 17]. Разница между результатами повторных тестов составляет от 2% до 8% [14]. Рекомендуется проводить пробный ознакомительный тест без учета его результатов, либо фиксировать результаты среднего или лучшего значения двух последовательных попыток [14, 18]. Во многих клинических ситуациях единственная попытка лучше переносится больным, и более оправдана с практической точки зрения. Важно, чтобы повторные тестирование проводилось одним и тем же инструктором, в одно и то же время суток и с определенным паттерном произнесения фраз одобрения — ровным голосом и по определенной схеме.

Факторы, влияющие на результаты ТШХ

Результаты ТШХ зависят от разных факторов (таблица 1). ДТШХ уменьшается с возрастом; она меньше у женщин, чем у мужчин [19]. Роль играют антропометрические характеристики, выраженность патологии и даже тип лечебного вмешательства. Последнее отражено в исследовании на больных (n=1370), подвергнутых хирургическому лечению: больные после операции на клапанах сердца проходили меньшую дистанцию, чем после КШ — 285±91 м vs 303±84 м (p<0,001) [20].

Влияние тяжести болезни на результаты ТШХ хорошо продемонстрировано у больных с ХСН, у которых результаты теста соотносятся с функциональным классом (ФК) ХСН по Нью-Йоркской классификации (NYHA — New-York Heart Association) [21]. Так, больных с ДТШХ <150 м следует относить к IV ФК, в пределах 151–300 м — к III ФК, в пределах 301–425 м — к II ФК, в пределах 426–550 м — к I ФК, а >551 м указывает на отсутствие сердечно недостаточности.

Интерпретация результатов ТШХ

ДТШХ у здоровых людей разного возраста варьирует от 400 м до 700 м [22]. Выражение ДТШХ в абсолютных единицах (метрах) не всегда отражает

реальность, поэтому результаты ТШХ рекомендуется представлять в процентах (%) от должной нормы для здорового человека, рассчитанной по формуле с учетом возраста, пола, роста и веса [19]. Наибольшее распространение получили формулы Enright PL и Sherrill D (1998) и Troosters T (1999). По ним сначала вычисляют должную ДТШХ здорового с такими же значениями возраста, пола, роста и веса, как у тестируемого больного, а далее результаты ТШХ тестируемого больного сравнивают с должной ДТШХ здорового и выражают в % от полученной должной величины.

Формула Enright PL и Sherrill D [23]:

— Для мужчин:

Должная ДТШХ (м) = (7,57 × рост в см) — (5,02 × возраст) — (1,76 × вес в кг) — 309 м, если в формулу вводится параметр “индекс массы тела” (ИМТ), то

Должная ДТШХ (м) = 1 140 м — (5,61 × ИМТ в кг/м²) — (6,94 × возраст),

где для определения нижней границы нормы из полученного значения вычитают 153 м.

— Для женщин:

Должная ДТШХ (м) = (2,11 × рост в см) — (2,29 × вес в кг) — (5,78 × возраст) + 667 м, если в формулу вводится параметр ИМТ, то

Должная ДТШХ (м) = 1 017 м — (6,24 × ИМТ в кг/м²) — (5,83 × возраст),

где для определения нижней границы нормы из полученного значения вычитают 139 м.

Формула Troosters T [24]:

Должная ДТШХ (м) = 218 м — (5,32 × возраст) + (51,31 × пол (м=1; ж=0)) + (5,14 × рост в см) — (1,80 × вес в кг).

Для пациентов одной нозологии при оценке результатов ТШХ более эффективно использовать референсные значения, с которыми сравнивают значения тестируемого больного. При этом учитывается ряд показателей, влияющих на ДТШХ: пол, возраст, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), наличие коморбидных состояний — сахарного диабета, цереброваскулярных заболеваний,

Таблица 2

Референсные значения результатов ТШХ у мужчин, перенесших КШ и стратифицированных по возрасту, ФВ ЛЖ и наличию коморбидности [20]

Пройденная дистанция, м	Возраст					
	≤60 лет		61-70 лет		≥71 лет	
	ФВ ЛЖ					
	>50%	<50%	>50%	<50%	>50%	<50%
Отсутствие коморбидности						
Число больных, n	205	119	191	108	113	79
M±SD	369±92	360±90	330±98	302±101	310±113	369±102
Медиана	370	360	340	309	300	270
Нижний квартиль	310	310	260	241	220	180
Верхний квартиль	427	420	400	377	390	340
Наличие коморбидности						
Число больных, n	109	63	156	105	124	85
M±SD	346±102	341±89	326±109	282±100	287±122	254±119
Медиана	350	344	334	286	284	248
Нижний квартиль	292	282	250	220	200	175
Верхний квартиль	416	400	400	360	371	325

Примечание: M±SD — среднее ± стандартное отклонение.

Таблица 3

Корреляция результатов ТШХ с показателями КПНТ по данным разных исследований

Показатель ТШХ	Показатель КПНТ	R	p	Исследование
ДПШХ	МПК	0,56	<0,05	Gayda M, et al., 2004 [25]
	МПК	0,69	<0,001	Uszko-Lencer NHMK, et al., 2017 [26]
	МПК	0,73	<0,001	der Wiel BA, et al., 2002 [31]
	МПК	0,45	0,01	Бубнова М. Г., Аронов Д. М., 2019*
	Общий объем физической работы	0,63	0,001	
	МЕ	0,687	<0,001	Hamilton DM, Haennel RG, 2000 [27]
	МЕ	0,59	<0,05	Gremeaux M, et al, 2011 [32]
	Мощность нагрузки	0,93	<0,001	Kristjánsdóttir Á, et al., 2004 [33]
ЧССмакс.	ЧССмакс.	0,64	0,009	
САДмакс.	САДмакс.	0,52	0,038	

Примечание: МЕ — метаболические единицы, САДмакс. — максимальное систолическое артериальное давление, p — достоверность; R — коэффициент корреляции; * — собственные неопубликованные данные.

почечной недостаточности (уровень креатинина >1,5 мг/дл), ХОБЛ (таблица 2) [15, 20].

Диагностическая ценность ТШХ

ТШХ обладает высокой воспроизводимостью (коэффициент корреляции между парными тестами для кардиологических больных колеблется от 0,90 до 0,97; для пульмонологических больных — от 0,72 до 0,99) [16, 25-28].

Клинически значимым результатом лечения считается увеличение ДТШХ на 44 м и более [28], однако в некоторых исследованиях критерий достоверности достигался при удлинении ДТШХ на 70 м и более [29]. Прирост ДТШХ на <10% в ответ на лечение рассматривается как следствие вариабельности ТШХ [20].

Для оценки валидности ТШХ важны сравнения с показателями КПНТ [30]. ТШХ не заменяет

КПНТ, хотя между показателями тестов выявлены корреляционные связи от умеренной до высокой степени выраженности (таблица 3).

Результаты ТШХ представляют интерес с позиции их взаимосвязи с другими тестами, оценивающими клиническое состояние больного, например, с показателями качества жизни. В группах больных, вовлеченных в КР, сообщается об умеренной корреляционной связи ДТШХ с показателями качества жизни по опросникам: DASI (Duke Activity Status Index, $r=0,502$, $p<0,001$) и Physical Function subscale SF36 ($r=0,624$, $p<0,001$; $r=0,54$, $p<0,001$) [27, 34]. Вместе с тем, подобных взаимоотношений не найдено с non Physical Function subscale опросника SF36 и опросником QOLI (Ferrans and Powers Quality of Life Index — Cardiac Version III) [34, 35]. Противоречивость таких данных обосновывает необходимость



Рис. 1 Алгоритм оценки ФРС у больных после ЧКВ перед началом программы КР и ФТ (адаптировано из [50]).

Примечание: * — критерии прекращения субмаксимального ТШХ: степень испытываемой нагрузки больным по шкале Борга 11-13/20 или ЧСС_{макс.} = ЧСС_{покоя} (в положении больного стоя) + 20-30 уд./мин; § — критерий прекращения субмаксимального нагрузочного теста: ЧСС_{макс.} = 70% резерва ЧСС или 85% ЧСС_{макс.} для данного возраста.

продолжения научных исследований в этой области с увеличением числа обследуемых.

Изучения требует и вопрос о возможности применения результатов ТШХ для прогнозирования исходов ССЗ, поскольку количество подобных исследований ограничено. Больше данных опубликовано о взаимосвязи низких значений ТШХ с повышенной смертностью и/или госпитализацией больных с хроническими заболеваниями легких [16]. Предсказательная ценность ДТШХ продемонстрирована для больных ХСН: по данным метаанализа (13 исследований, $n=6076$) уменьшение ДТШХ на каждые 50 м повышает риск общей смертности на 18% (95% доверительный интервал (ДИ): 1,07-1,29, $p=0,11$) и повторной госпитализации на 43% (95% ДИ: 1,10-1,86, $p<0,001$) [36].

La Rovere MT, et al. (2015) определили, что у больных, перенесших КШ ($n=284$), ДТШХ (ТШХ выполнялся через 9 ± 6 сут. после операции — до начала КР) — предиктор смерти в ближайшие 2 года: увеличение на 1% прогнозируемой ДТШХ сопровождается снижением риска общей смерти на 3% [37]. В другом исследовании [38], у больных >65 лет ($n=882$), перенесших КШ, ДТШХ ≥ 300 м до начала КР была связана с низкой смертностью в последующие 5 лет. Chen Y-C, et al. (2018) высказались о необходимости проведения ТШХ при выписке больного после кардиохирургической операции и подтвердили связь ДТШХ >300 м с меньшим риском повторных госпитализаций и смерти в течение 2 лет после вмешательства [34].

Имеются единичные сообщения о предсказательной значимости ТШХ в развитии сердечно-сосудистых событий у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), перенесших хирургическую операцию на аортальном клапане, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) [39-42].

Не ясны возможности использования ТШХ для идентификации больных с высоким риском осложнений, которым, например, требуется интенсификация лекарственной терапии и направление на II этап стационарной КР. Vitale G, et al. (2018) на примере больных, перенесших операцию на клапанах сердца, по результатам ТШХ определили отрезные точки, соотносимые с сердечно-сосудистой смертью: ДТШХ <170 м — худшая выживаемость в течение года и <215 м — в течение 3 лет [43]. Можно полагать, что низкий результат ТШХ при выписке больного может быть маркером высокого риска осложнений в будущем и предиктором более продолжительной КР, особенно на стационарном II этапе [15, 20].

Необходимы дальнейшие исследования по оценке прогностической значимости ТШХ у разных больных с ССЗ. Требуется подтверждения и возможность применения ТШХ для предсказания риска смерти, госпитализации и других сердечно-сосудистых осложнений у больных, прошедших КР. В дальнейшей разработке нуждается вопрос использования ТШХ для обоснования сроков и длительности КР.

Возможности ТШХ в КР

Количество данных о применении ТШХ с целью расчета уровня и объема тренирующей нагрузки в КР



Рис. 2 Алгоритм оценки ФРС у больных после КШ перед началом программы КР и ФТ (адаптировано из [50]).

Примечание: * — критерии прекращения субмаксимального ТШХ: степень испытываемой нагрузки больным по шкале Борга 11-13/20 или ЧСС_{макс.} = ЧСС_{покоя} (в положении больного стоя) + 20-30 уд./мин; § — критерий прекращения субмаксимального нагрузочного теста: ЧСС_{макс.} = 70% резерва ЧСС или 85% ЧСС_{макс.} для данного возраста; НЬ — гемоглобин.

ограничено. Активно обсуждается вопрос: может ли ДТШХ быть первичной конечной точкой в научных исследованиях и маркером эффективности КР?

В ряде рекомендаций, посвященных КР больных ССЗ, указывается на применение ТШХ в некоторых ситуациях как альтернативы КПНТ. В то же время специализированные рекомендации по этому вопросу отсутствуют, в отличие от таковых для реабилитации больных с хроническими заболеваниями легких. ТШХ, безусловно, может более широко применяться в КР для оценки функционального статуса больного, планирования реабилитационных мероприятий, в первую очередь, у сложных по клиническому статусу больных и с противопоказаниями для КПНТ. Сообщается, что результат ТШХ может служить независимым предиктором приверженности и даже прекращения участия больного в программе реабилитации [44].

Указывается на возможность выполнения ТШХ в срок от 4 до 15 дней после перенесенного ОИМ или кардиохирургической операции [45]. Широко обсуждался вопрос повторных тестов при КР. Большинство исследователей пришли к выводу, что перед началом КР достаточно проведения одиночных тестов [15, 20, 35, 46, 47]. Adsett J, et al. указали на отсутствие необходимости повторного ТШХ у больных с ДТШХ < 300 м [48]. Если точность измерений критична для исследователей и ими принимается

решение о проведении двух тестов, временная разница между ними должна составлять не менее 30 мин [14, 49]. Bellet RN, et al. показали, что разница между парными ТШХ перед началом ФТ до 5% ($p < 0,001$) не влияет на выбор интенсивности тренирующей нагрузки [46].

Европейским обществом кардиологов совместно с Европейской ассоциацией кардио-торакальных хирургов был предложен алгоритм оценки ФРС перед началом КР и программы ФТ у больных после ЧКВ и КШ (рисунки 1, 2) [50]. В алгоритме учитываются следующие критерии: стабильность клинических и гемодинамических параметров, отсутствие аритмий, ишемии и стенокардии (из-за неполной реваскуляризации миокарда), выраженность дисфункции ЛЖ, уровень ФА больного и дополнительные факторы (нарушения опорно-двигательного аппарата, бытовые и профессиональные потребности). У больных после КШ помимо выше обозначенных критериев в алгоритм включены оценка уровня гемоглобина, состояние мышечно-скелетной системы и послеоперационных ран, длительность госпитализации, гиподинамия.

В то же время европейские эксперты подчеркивают, что у больных высокого риска симптом-лимитированный нагрузочный тест перед началом КР и ФТ является методом первого выбора. Прежде всего, это относится к больным с полной реваскуля-

Таблица 4

Объем ФН в зависимости от ФК больного с ХСН и результатов ТШХ

ФК ХСН			
I	II	III	IV
Результаты ТШХ			
426-550 м	301-425 м	151-300 м	<150 м
Упражнения: дыхательные, упражнения на велотренажере и беговой дорожке умеренной интенсивности, возможны комбинированные нагрузки	Упражнения: дыхательные, для мелких и крупных групп мышц (возможно с утяжелением), разрешаются упражнения на велотренажере и беговой дорожке, ходьба	Упражнения: дыхательные, для мелких и крупных групп мышц (и.п. — чередовать сидя на стуле и стоя), режим малых нагрузок, ходьба	Упражнения: дыхательные, для мелких мышц (и.п. — сидя)

Примечание: и.п. — исходное положение.

ризации миокарда и/или ФВЛЖ $>40\%$ при исходно (до ЧКВ/КШ) хорошем уровне ФА.

Выбор интенсивности ФТ на основе ТШХ. Дискутабельным остается вопрос выбора процента тренирующей нагрузки по результатам ТШХ. По данным разных исследований он может составлять от 65-75% [46, 47] до 100% [51, 52].

Один из способов — это дозирование тренирующей нагрузки по средней скорости ходьбы при ТШХ (скорость ходьбы, м/мин = количество метров, пройденных больным, разделенное на 6 мин) [2]. Например, при ХОБЛ интенсивность (скорость) тренировочной ходьбы вычисляется из расчета 80% от скорости ходьбы при ТШХ (это умеренная интенсивность) и далее определяется то расстояние (в м), которое больной проходит за установленное время тренировки [52].

Другой способ дозирования ФТ основан на максимальной ЧСС (ЧССмакс.) при ТШХ. Установлено, что у больных ишемической болезнью сердца ЧССмакс. при ТШХ соответствует ЧСС на первом вентилиционном пороге при КПНТ [25, 53]. Этот порог сопряжен со стартовым ростом концентрации лактата в крови и соотносится с уровнем 50-60% от МПК или 60-70% от ЧССмакс. при КПНТ [54]. В пилотном исследовании Gremeaux V, et al. (2011) выбор интенсивности тренирующей нагрузки как на основе результатов ТШХ, так и результатов КПНТ обеспечивал одинаковый эффект в повышении параметров ФРС больных, перенесших ОИМ [32].

Сообщается, что у тяжелых больных, например, с ХСН или сильно детренированных, ТШХ эквивалентен симптом-лимитированному нагрузочному тесту [55]. У больных с ХСН результаты ТШХ являются основой для выбора режима ФН (таблица 4) [56]. Больным, прошедшим <150 м (IV ФК), при выраженном дефиците массы тела, кахексии общепринятые ФТ не показаны, при ДТШХ >200 м целесообразно рекомендовать тренировочную ходьбу.

Очевидна необходимость дальнейших исследований по разработке более точных методов расчета интенсивности тренирующих нагрузок по результатам ТШХ на основе персонифицированного под-

хода к больному. Решению этой задачи будут содействовать новые возможности мониторинга ТШХ посредством носимых беспроводных устройств, позволяющих более полно оценить клиническое состояние больного и изучить динамику его физиологических реакций.

ТШХ в оценке эффектов КР. Пройденная дистанция ТШХ — чувствительный показатель изменения функционального статуса больного на фоне физической реабилитации [46]. Регулярное повторение ТШХ, позволяющее планомерно увеличивать больному тренировочную нагрузку с учетом его индивидуальных потребностей, — одно из преимуществ этого теста [5].

Для оценки влияния КР на ФРС предложена концепция минимального клинически значимого улучшения — величины, варьирующей в зависимости от нозологии заболевания и его тяжести. Так, у больных, перенесших ОИМ, минимальным клинически значимым улучшением после КР считается прирост ДТШХ не менее чем на 25 м [51]. У пациентов после кардиохирургических операций с низкой ДТШХ (<300 м) ее прирост после КР может быть до 30% [15]. По данным метаанализа 15 исследований ($n=3410$) средняя разница в результатах ТШХ до и после КР составляла 60,43 м (95% ДИ: 54,57-66,30; $p<0,001$), что соответствовало улучшению на 10-26% от исходных значений [30].

Результаты ТШХ могут быть одним из инструментов в определении реабилитационного потенциала больного, обеспечивающего его маршрутизацию внутри трехэтапной системы КР и оценку эффективности реабилитационных программ.

Ограничения ТШХ. Из-за относительно частого изменения условий проведения ТШХ остается проблема его воспроизводимости. Ограничением ТШХ является зависимость его выполнения от психологических факторов и мотивации больного. Интенсивность выполнения ТШХ зависит от класса тяжести больного и варьирует от субмаксимальной до максимальной, что требует индивидуальной интерпретации результатов теста для разных категорий пациентов.

Заключение

ТШХ — простой инструмент для оценки ФРС кардиологического больного. Он может применяться в КР для контроля физиологических изменений, оценки эффективности реабилитации, выбора интенсивности тренирующей нагрузки, особенно у тяжелых больных со сниженной ФРС — пожилых, после ОИМ и кардиохирургических операций, с нарушениями ритма сердца, мултиморбидностью и т.д. ТШХ полезен для идентификации детренированных пациентов, которые могут получить пользу от КР, но требуют особого подхода. Интерес представляет использование теста для прогнозирования риска развития осложнений ССЗ. Однако ТШХ дает точные и воспроизводимые данные, если прово-

дится по стандартизированному протоколу. Хорошая переносимость и безопасность ТШХ позволяют повторять его с целью коррекции объема тренирующей ФН и оптимизации процесса ФТ.

Современные демографические тенденции, свидетельствующие об увеличении количества пожилых больных, пациентов с коморбидностью, а также более широкая доступность хирургических и инвазивных вмешательств, позволяют полагать, что актуальность применения ТШХ в КР и других областях медицины будет возрастать.

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

Литература/References

1. Aronov DM, Lupanov VP. Cardiac Functional Test. M.: MEDpress-inform, 2002. p. 296. (In Russ.) Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ, 2002. с. 296. ISBN 5-901712-16-1.
2. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 9 th ed. Baltimor, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2014: p. 482. ISBN: 978-1-60913-605-5.
3. Aronov DM, Bubnova MG, Barbarash OL, et al. Acute st elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. National Russian Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2015;(1):6-52. (In Russ.) Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российский кардиологический журнал. 2015;(1):6-52. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
4. O'Neil S, Thomas A, Ryan PM, et al. Exercise Prescription Techniques in Cardiac Rehabilitation Centers in Midwest States. J Clin Exercise Physiol. 2018;7(1):8-14. doi:10.31189/2165-6193-71.8.
5. Reeves GR, Gupta S, Forman DE. Evolving Role of Exercise Testing in Contemporary Cardiac Rehabilitation. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2016;36(5):309-19. doi:10.1097/HCR.000000000000176.
6. Roberts E, Li F, Sykes K. Validity of the 6-minute walk test for assessing heart rate recovery after an exercise-based cardiac rehabilitation programme. Physiotherapy. 2006;92:116-21. doi:10.1016/j.physio.2005.06.005.
7. Aleksandrov PV, Perepetch NB, Misiura OF. Tolerance to physical activity and mental performance of patients in the second stage of rehabilitation after aortocoronary bypass surgery. Cardiosomatics. 2017;8(3):16-21. (In Russ.) Александров П.В., Перепеч Н.Б., Мисюра О.Ф. Толерантность к физической нагрузке и умственная работоспособность пациентов на втором этапе реабилитации после операции аортокоронарного шунтирования. Кардиосоматика. 2017;3;16-21. doi:10.26442/2221-7185-8.3.16-21.
8. Pomeshkina SA, Loktionova EB, Eremina OA, et al. Long physical trainings in patients who underwent coronary artery bypass grafting: problems and prospects. Siberian Medical Journal. 2014;4:39-44. (In Russ.) Помешкина С.А., Локтионова Е.Б., Еремина О.А. и др. Длительные физические тренировки у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию: проблемы и перспективы. Сибирский медицинский журнал. 2014;4:39-44.
9. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 1997;16:313-9.
10. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J. 1985;132:919-23.
11. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, et al. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. Eur J Heart Fail. 2004;6:687-91. doi:10.1016/j.ejheart.2003.11.024.
12. Balsam LB. Psoas muscle area: a new standard for frailty assessment in cardiac surgery? J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 33):S3846-9. doi:10.21037/jtd.2018.10.96.
13. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:111-7. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
14. Casillas JM, Hannequin A, Besson D, et al. Walking tests during the exercise training: specific use for the cardiac rehabilitation. Ann Phys Rehabil Med. 2013;56(7-8):561-75. doi:10.1016/j.rehab.2013.09.003.
15. Fiorina C, Vizzardi E, Lorusso R, et al. The 6-min walking test early after cardiac surgery. Reference values and the effects of rehabilitation program. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;32(5):724-9. doi:10.1016/j.ejcts.2007.08.013.
16. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J. 2014;44(6):1447-78. doi:10.1183/09031936.00150414.
17. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, et al. Assessment of oxygen uptake during the 6-minute walking test in patients with heart failure: preliminary experience with a portable device. Am Heart J. 1997;134:203-6. doi:10.1016/s0002-8703(97)70125-x.
18. Wu G, Sanderson B, Bittner V. The 6-minute walk test: how important is the learning effect? Am Heart J. 2003;146(1):129-33. doi:10.1016/S0002-8703(03)00119.
19. Salbach NM, O'Brien KK, Brooks D, et al. Reference values for standardized tests of walking speed and distance: a systematic review. GaitPosture. 2015;41(2):341-60. doi:10.1016/j.gaitpost.2014.10.002.
20. Opasich C, De Feo S, Pinna GD, et al. Distance walked in the 6-minute test soon after cardiac surgery: toward an efficient use in the individual patient. Chest. 2004;126(6):1796-801. doi:10.1378/chest.126.6.1796.
21. Yap J, Lim FY, Gao F, et al. Correlation of the New York heart association classification and the 6-minute walk distance:

- a systematic review. *ClinCardiol.* 2015;38:621-8. doi:10.1002/clc.22468.
22. Bohannon RW. Six-minute walk test. A meta-analysis of data from apparently healthy Elders. *Top Geriatr Rehabil.* 2007;23(2):155-60. doi:10.1097/01.TGR.0000270184.98402.ef.
23. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1384-7. doi:10.1164/ajrccm.158.5.9710086.
24. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six-minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999;1:270-4. doi:10.1034/j.1399-3003.1999.14b06.x.
25. Gayda M, Temfemo A, Choquet D, Ahmaidi S. Cardiorespiratory requirements and reproducibility of the six-minute walk test in elderly patients with coronary artery disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004; 85:1538-43. doi:10.1016/j.apmr.2003.11.037.
26. Uszko-Lencer NHMK, Mesquita R, Janssen E, et al. Reliability, construct validity and determinants of 6-minute walk test performance in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2017;240:285-90. doi:10.1016/j.ijcard.2017.02.109.
27. Hamilton DM, Haennel RG. Validity and reliability of the 6-minute walk test in a cardiac rehabilitation population. *J Cardiopulm Rehabil.* 2000;20(3):156-64. doi:10.1097/00008483-200005000-00003.
28. Hanson LC, McBurney H, Taylor NF. The retest reliability of the six-minute walk test in patients referred to a cardiac rehabilitation programme. *Physiother Res Int.* 2012;17(1):55-61. doi:10.1002/pri.513.
29. Enright PL. The Six-Minute Walk Test. *Respir Care.* 2003;48(8):783-5.
30. Bellet RN, Adams L, Morris NR. The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: validity, reliability and responsiveness—a systematic review. *Physiotherapy.* 2012;98(4):277-86. doi:10.1016/j.physio.2011.11.003.
31. der Wiel BA, Gussekloo J, De Craen AJ, et al. Common chronic diseases and general impairments as determinants of walking disability in the oldest-old population. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1405-10. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50363.x.
32. Gremeaux M, Hannequin A, Laurent Y, et al. Usefulness of the 6-minute walk test and the 200-metre fast walk test to individualize high-intensity interval and continuous exercise training in coronary artery disease patients after acute coronary syndrome: a pilot controlled clinical study. *Clin Rehabil.* 2011;25:844-55. doi:10.1177/0269215511403942.
33. Kristjánsdóttir Á, Ragnarsdóttir M, Einarsson M, Torfason BA. Comparison of the 6-Minute Walk Test and Symptom Limited Graded Exercise Test for Phase II Cardiac Rehabilitation of Older Adults. *J Geriatr Phys Ther.* 2004;27(2):65-9. doi:10.1519/00139143-200408000-00005.
34. Chen Y-C, Chen K-C, Lu L-H, et al. Validating the 6-minute walk test as an indicator of recovery in patients undergoing cardiac surgery. A prospective cohort study. *Medicine.* 2018;97:42(e12925). doi:10.1097/MD.00000000000012925.
35. Verrill DE, Barton C, Beasley W, et al. Six-minute walk performance and quality of life comparisons in North Carolina cardiac rehabilitation programs. *Heart Lung.* 2003;32(1):41-51. doi:10.1067/mhl.2003.7.
36. Fan Y, Gu X, Zhang H. Prognostic value of six-minute walk distance in patients with heart failure: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(6):664-7. doi:10.1177/2047487318797400.
37. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R. The 6-minute walking test and all-cause mortality in patients undergoing a post-cardiac surgery rehabilitation program. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(1):20-6. doi:10.1177/2047487313502405.
38. Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, et al. Six-minute walking test but not ejection fraction predicts mortality in elderly patients undergoing cardiac rehabilitation following coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2012;19:1401-09. doi:10.1177/1741826711422991.
39. de Arenaza DP, Pepper J, Lees B, et al. Preoperative 6-minute walk test adds prognostic information to Euroscore in patients undergoing aortic valve replacement. *Heart.* 2010;96(2):113-7. doi:10.1136/hrt.2008.161174.
40. Mok M, Nombela-Franco L, Urena M, et al. Prognostic value of exercise capacity as evaluated by the 6-minute walk test in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(8):897-8. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.050.
41. Hassan AK, Dimitry SR, Agban GW. Can exercise capacity assessed by the 6-minute walk test predict the development of major adverse cardiac events in patients with STEMI after fibrinolysis? *PLoS One.* 2014;9(6):e99035. doi:10.1371/journal.pone.0099035.
42. Dasari TW, Patel B, Wayangankar SA, et al. Prognostic Value of 6-Minute Walk Distance in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: a Veterans Affairs Prospective Study. *Tex Heart Inst J.* 2020;47(1):10-4. doi:10.14503/THIJ-17-6471.
43. Vitale G, Sarullo S, Vassallo L, et al. Prognostic Value of the 6-Min Walk Test After Open-Heart Valve Surgery. Experience of a cardiovascular rehabilitation program. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention.* 2018;38:304-8. doi:10.1097/HCR.0000000000000340.
44. Sanderson BK, Phillips MM, Gerald L, et al. Factors Associated with the Failure of Patients to Complete Cardiac Rehabilitation for Medical or Non-Medical Reasons. *J Cardiopulm Rehabil.* 2003;23:281-9. doi:10.1097/00008483-200307000-00005.
45. Diniz LS, Neves VR, Starke AC, et al. Safety of early performance of the six-minute walk test following acute myocardial infarction: a cross-sectional study. *Braz J Phys Ther.* 2017;21(3):167-74. doi:10.1016/j.bjpt.2017.03.013.
46. Bellet RN, Francis RL, Jacob JS, et al. Repeated six-minute walk tests for outcome measurement and exercise prescription in outpatient cardiac rehabilitation: a longitudinal study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(9):1388-94. doi:10.1016/j.apmr.2011.04.014.
47. Bittner V, Sanderson B, Breland J, et al. Assessing functional capacity as an outcome in cardiac rehabilitation: role of the 6-minute walk test. *Clin Exerc Physiol.* 2000;2:19-26. doi:10.1097/00008483-200007000-00010.
48. Adsett J, Mullins R, Hwang R, et al. Repeat six-minute walk tests in patients with chronic heart failure: are they clinically necessary? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(4):601-6. doi:10.1177/1741826710389403.
49. De Feo S, Tramarin R, Faggiano P, et al. The inability to perform a 6 minute walking test after cardio-thoracic surgery is a marker of clinical severity and poor outcome. Data from the ISYDE 2008 Italian survey. *Int J Cardiol.* 2011;151:115-6. doi:10.1016/j.ijcard.2011.06.024.
50. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. ESC /EACTS Guidelines. *Eur Heart J.* 2010;31:2501-55. doi:10.1093/eurheartj/ehq277.
51. Tallaj J, Sanderson B, Breland J, et al. Assessment of functional outcomes using the 6-minute walk test in cardiac rehabilitation: comparison of patients with and without left ventricular dysfunction. *J Cardiopulm Rehabil.* 2001;21:221-4. doi:10.1097/00008483-200107000-00005.
52. Zainuldin R, Mackey MG, Alison JA. Prescription of Walking Exercise Intensity From the 6-Minute Walk Test in People With

- Chronic Obstructive Pulmonary Disease. JCRP. 2015;35:65-9. doi:10.1097/HCR.0000000000000074.
53. Gremeaux V, Deley G, Duclay J, et al. The 200-m fast-walk test compared with the 6-min walk test and the maximal cardiopulmonary test: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88:571-8. doi:10.1097/PHM.0b013e3181aa416b.
54. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(3):442-67. doi:10.1177/2047487312460484.
55. Morard MD, Bosquet L, Laroche D, et al. Are first ventilatory threshold and 6-minute walk test heart rate interchangeable? A pilot study in healthy elderly and cardiac patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(5):724-9. doi:10.1016/j.rehab.2014.07.001.
56. Arutyunov GP, Kolesnikova EA, Begrambekova YuL, et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society. *Heart Failure Journal*. 2017;18(1):41-66. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграмбекова Ю.Л. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2017;18(1):41-66. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2339.

Послеоперационная фибрилляция предсердий как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах

Джиоева О. Н., Драпкина О. М.

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

Проблема снижения смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) после внесердечных хирургических вмешательств является одной из приоритетных задач современного здравоохранения. Согласно данным как национальных, так и международных исследований, именно ССО являются ведущими в структуре периоперационной смертности при экстракардиальной хирургии. Фибрилляция предсердий (ФП) является частым осложнением после хирургических вмешательств. Считается, что в большинстве случаев развитие ФП потенцируется сочетанием множества механизмов и факторов. Именно интраоперационные триггеры, такие как управляемая гипотензия, анемия, травма и боль, могут оказывать непосредственное влияние на формирование патологического аритмогенного субстрата. Однако мониторингирование сердечного ритма после внесердечной операции проводится лишь у небольшого числа пациентов, поэтому в большинстве случаев нарушения ритма остаются незарегистрированными. Актуальными международными градациями увеличения периоперационного риска ССО являются пересмотренный индекс сердечного риска (RCRI) и калькулятор серьезных кардиальных осложнений Национального плана улучшения качества хирургических операций Американского колледжа хирургов (NSQIP). Ни в одну систему стратификации риска ССО послеоперационная ФП не входит. В представленном обзоре сис-

тематизированы данные о том, что послеоперационная ФП тесно связана с периоперационными осложнениями и в некоторых случаях она может быть единственным маркером этих осложнений. Показано, что выявление ФП имеет важное клиническое значение у пациентов как с высоким риском, так и, особенно, у пациентов с предварительно определенным низким риском потенциальных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. **Ключевые слова:** внесердечные хирургические вмешательства, послеоперационная фибрилляция предсердий, стратификация сердечно-сосудистого риска, кардиальные осложнения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/04-2020

Получена рецензия 15/04-2020

Принята к публикации 01/06-2020



Для цитирования: Джиоева О. Н., Драпкина О. М. Послеоперационная фибрилляция предсердий как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2540. doi:10.15829/1728-8800-2020-2540

Postoperative atrial fibrillation as a risk factor for cardiovascular complications in non-cardiac surgery

Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.

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

Reducing mortality due to cardiovascular complications (CVC) after non-cardiac surgery is one of the priority tasks of modern healthcare. According to the literature data, it is the CVC that are leading cause of perioperative mortality in non-cardiac surgery. Atrial fibrillation (AF) is a common complication after surgery. It is believed that in most cases the AF is potentiated by a combination of factors. It is intraoperative triggers, such as deliberate hypotension, anemia, injury, and pain, that can directly contribute to development of arrhythmia. However, heart rate monitoring after non-cardiac surgery is performed in only a small number of patients, so in most cases, arrhythmias remain unreported. The Revised Cardiac Risk Index (RCRI) and the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) Surgical Risk Calculator are the current tools for assessing perioperative cardiovascular risk. Postoperative AF is not included in any CVC risk stratification system. The presented review systematizes the data that postoperative AF is closely associated with perioperative complications and in some cases it may be the only marker of these complications.

It has been shown that AF detection is of great clinical importance in both high-risk patients and, especially, in patients with a low risk of potential complications in non-cardiac surgery.

Key words: non-cardiac surgery, postoperative atrial fibrillation, cardiovascular risk stratification, cardiac complications.

Relationships and Activities: none.

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

*Corresponding author:
dzhioevaon@gmail.com

Received: 07/04-2020

Revision Received: 15/04-2020

Accepted: 01/06-2020

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dzhioevaon@gmail.com

Тел.: +7 (916) 614-18-21

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

For citation: Dzhioeva O.N., Drapkina O.M. Postoperative atrial fibrillation as a risk factor for cardiovascular complications in non-cardiac

surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2540. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2540

ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, ASA — American Society of Anesthesiologists (Американское общество анестезиологов), MICA — Myocardial Infarction/Cardiac Arrest, NSQIP — National Surgical Quality Improvement Program (калькулятор серьезных кардиальных осложнений Национального плана улучшения качества хирургических операций Американского колледжа хирургов), RCRI — Revised Cardiac Risk Index (пересмотренный индекс сердечного риска).

Введение

Несмотря на инновационные возможности консервативной терапии, хирургические методы остаются одними из основных в лечении многих заболеваний. В настоящее время проблема снижения смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) после внесердечных хирургических вмешательств является одной из приоритетных задач современного здравоохранения [1]. Ежегодно в Российской Федерации проводится порядка 10 млн операций. Приблизительно четверть из них приходится на сложные высокотехнологичные торакальные, абдоминальные, ортопедические и сосудистые вмешательства, ассоциированные с высоким риском ССО [1, 2]. Общемировая статистика кардиальных осложнений при внесердечных операциях достигает 7-11%, летальность составляет 0,8-1,5% [3]. На территории Европейского союза ежегодно регистрируется, по меньшей мере, 167 тыс. случаев осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при выполнении внесердечных хирургических вмешательств, из которых 19 тыс. являются угрожающими для жизни пациента [4, 5]. Подобные осложнения в периоперационном периоде (на этапе подготовки к операции, непосредственно во время операции, а также в ближайшем и отсроченном послеоперационном периодах) являются важной междисциплинарной проблемой. Необходимо отметить, что большинство исследований учитывают 30-дневную динамику в оценке послеоперационных нежелательных явлений, однако последствия перенесенного хирургического вмешательства могут проявиться и в отдаленном периоде, а такие осложнения в настоящее время не учитываются.

Согласно данным как национальных, так и международных исследований, именно ССО являются ведущими в структуре периоперационной смертности [5]. Каждое хирургическое вмешательство сопровождается стрессовым ответом организма на повреждение тканей и может вызвать дисбаланс вегетативной нервной системы [6]. Изменение объема внутрисосудистой жидкости в ходе операции также усиливает стресс, который, в свою очередь, повышает потребность миокарда в кислороде, приводит к изменениям в системе свертывания крови, повышению тромбогенной активности, нарушению давления наполнения желудочков [7]. Степень выраженности всех вышеуказанных изменений

находится в прямой зависимости от тяжести и длительности операции [7]. Все вышеперечисленные факторы играют важную роль в развитии послеоперационных нарушений сердечного ритма.

Основная часть

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией после хирургических вмешательств [8]. Частота послеоперационной ФП (ПОФП) варьирует в зависимости от типа операции. Согласно данным исследований, мерцательная аритмия развивается у 3% пациентов в возрасте >45 лет, перенесших внесердечное хирургическое вмешательство [8-10]. Тем не менее, эта оценка, скорее всего, является заниженной из-за того, что мониторинг сердечного ритма после внесердечной операции проводится только у небольшого числа пациентов.

Патофизиология, лежащая в основе развития ПОФП, в экстракардиальной хирургии также до конца не изучена [9]. Считается, что в большинстве случаев развитие ФП потенцируется сочетанием множества механизмов и факторов. Активация симпатической нервной системы из-за хирургического стресса увеличивает частоту сердечных сокращений и выброс катехоламинов. Кроме того, особые периоперационные факторы, такие как управляемая гипотензия, анемия, травма и боль, также могут влиять на симпатическую активность [9]. Другими потенциальными механизмами, которые могут вызвать аритмию, являются электрофизиологические нарушения и метаболический дисбаланс, например, гипогликемия или электролитные нарушения. Гипоксия также может привести к аритмии из-за спазма легочных сосудов, увеличения давления в правом желудочке и дилатации правого предсердия. Кроме того, гипоксия может вызвать транзиторную ишемию клеток миокарда предсердий, нарушая, тем самым, нормальный механизм внутрисердечной проводимости. Другим фактором, способствующим развитию ФП, является гиперволемия, за счет которой увеличивается объем циркулирующей крови, что вызывает растяжение правого предсердия [9]. Это является субстратом для запуска патологической электрической активности в предсердии.

В настоящее время существует два определяющих критерия ПОФП. *Электрофизиологический критерий*: запись электрокардиограммы (ЭКГ) (одно

или несколько отведений), на которой зафиксировано наличие нерегулярных желудочковых импульсов при отсутствии предсердных, длящихся не <30 сек, как однократный эпизод, так и несколько коротких участков, суммарная продолжительность которых составляет 30 сек [11, 12]. *Клинический критерий*: значимая ПОФП — это аритмия, которая возникает в послеоперационном периоде, требует лечения и увеличивает продолжительность госпитализации. В аспекте ведения пациентов с внесердечными хирургическими вмешательствами эти критерии кажутся недостаточными. Во-первых, эпизоды ФП в послеоперационном периоде не всегда симптомные. Во-вторых, мониторингирование сердечного ритма в послеоперационном периоде проводится далеко не всем пациентам, а только лицам с высоким потенциальным сердечно-сосудистым риском.

Актуальными международными градациями увеличения периоперационного риска ССО являются пересмотренный индекс сердечного риска RCRI (Revised Cardiac Risk Index) и калькулятор серьезных кардиальных осложнений Национального плана улучшения качества хирургических операций NSQIP (National Surgical Quality Improvement Program) [13–17]. RCRI индекс был впервые опубликован в 1999 г и с тех пор широко используется во всем мире [13]. Прогностическая ценность RCRI была значимой при всех типах плановых внесердечных хирургических вмешательств, кроме операций на аневризме брюшной аорты [14]. RCRI показал хорошие результаты при выделении групп пациентов с низким риском по сравнению с пациентами высокого риска для всех видов внесердечных операций, но был менее прогностически точным для оценки риска операций на сердце и сосудах. Кроме того, RCRI плохо предсказывает риск смерти от всех причин [14, 15].

Шесть независимых предикторов серьезных сердечных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах (RCRI):

1. Операция высокого риска (примеры включают сосудистые операции и любые открытые внутрибрюшинные или внутригрудные процедуры).
2. История ишемической болезни сердца (история инфаркта миокарда или положительного стресс-теста, текущая клиника стенокардии, применение терапии нитроглицерином и его производными или ЭКГ с патологическими зубцами Q; сама по себе процедура стентирования коронарной артерии без текущих жалоб и наличия вышеуказанных факторов не является клинически значимым фактором риска).
3. Анамнез сердечной недостаточности.
4. Анамнез цереброваскулярной болезни.
5. Сахарный диабет, требующий лечения инсулином.
6. Креатинин сыворотки до операции >2,0 мг/дл (177 мкмоль/л).

Новая модель прогнозирования основана на основании данных NSQIP-калькулятора серьезных кардиальных осложнений Национального плана улучшения качества хирургических операций Американского колледжа хирургов [17]. Предложенный новый индекс риска построен на модели MICA (Myocardial Infarction/Cardiac Arrest) и включает класс анестезиологического риска по классификации ASA (American Society of Anesthesiologists, Американское общество анестезиологов), наличие функциональной зависимости, возраст, повышение уровня креатинина и тип хирургического вмешательства. Модель получена на большой выборке пациентов (>250 тыс. чел.) и продемонстрировала хорошую дискриминационную способность (AUC 88,4%) [16]. Были выявлены пять предикторов периоперационного повреждения миокарда/сердечного приступа: тип хирургического вмешательства, функциональный статус пациента, повышенный уровень креатинина (>130 мкмоль/л, или 1,5 мг/дл), возраст и класс по градации ASA (класс I — пациент полностью здоров, II — у пациента легкое системное заболевание, не приводящее к инвалидизации, III — у пациента тяжелое инвалидизирующее системное заболевание, IV — у пациента инвалидизирующая патология, представляющая постоянную угрозу жизни, V — агонирующий пациент с ожидаемой продолжительностью жизни <24 ч). Эта модель представлена в виде интерактивного калькулятора (<http://www.surgicalriskcalculator.com/miorcardiacarrest>), что позволяет быстро и точно рассчитать риск [16, 17].

Универсальный калькулятор операционного риска NSQIP:

- Возраст
- Пол
- Функциональное состояние (метаболический эквивалент)
- Экстренная операция
- Класс ASA
- Использование стероидов
- Асцит
- Системный сепсис
- Зависимость от искусственной вентиляции легких
- Онкологическое заболевание с метастазами
- Диабет
- Артериальная гипертензия
- Хроническая сердечная недостаточность
- Одышка
- Курение
- История хронической обструктивной болезни легких
- Диализ
- Острая почечная недостаточность
- Индекс массы тела

У большинства пациентов с развившейся ФП после хирургического вмешательства, синусовый

ритм восстанавливается самопроизвольно [18]. Поэтому многие специалисты ставят под сомнение необходимость диагностики и лечения этой не угрожающей жизни аритмии, которая не всегда приводит к нарушениям гемодинамики и к смерти. Тем не менее, имеются данные о том, что у пациентов ПОФП прогноз менее благоприятный и связан с повышенным риском послеоперационных осложнений [19]. В рандомизированном контролируемом исследовании POISE (Perioperative Ischemic Evaluation Study) (n=8351) пациенты, у которых развилась послеоперационная ФП, имели более высокий риск развития инсульта в течение 30 сут. после операции. После поправки на периоперационные факторы риска, ПОФП оставалась независимым предиктором инсульта в течение 30 сут. после операции (относительный риск (ОР) 3,51; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,45-8,52) [20]. В большинстве случаев инсульт приводил к смерти пациентов или их инвалидизации. Риск отдаленных осложнений у пациентов с ПОФП также был высоким. Сравнительно недавнее когортное исследование оценило долгосрочный риск развития инсульта у >1,6 млн пациентов, перенесших внесердечное хирургическое вмешательство [21]. После внесердечной операции у 0,78% пациентов ПОФП развилась во время госпитализации. Среди пациентов, у которых развилась мерцательная аритмия, риск инсульта через 1 год после выписки составил 1,47% по сравнению с 0,36% у пациентов без ФП (ОР 2,0; 95% ДИ: 1,7-2,3). Помимо инсульта пациенты с ПОФП имеют более высокий риск развития других осложнений, важное место среди которых занимает застойная сердечная недостаточность (ОР 3,9; 95% ДИ: 2,9-5,3) [18-21]. Обычно после внесердечной операции ФП возникает в течение первых 4 сут. Многочисленные исследования пытались идентифицировать возможные факторы риска для ПОФП после выполненного внесердечного оперативного вмешательства. В 2004г был проведен анализ историй болезни 2588 пациентов, перенесших хирургические операции [22]. Факторы, идентифицированные как предикторы ПОФП, включали: возраст 60-69 лет (ОР 4,49; 95% ДИ: 2,79-7,22), возраст ≥70 лет (ОР 5,30; 95% ДИ: 3,28-8,59), мужской пол (ОР 1,72; 95% ДИ: 1,29-2,28), анамнез сердечной недостаточности (ОР 2,51; 95% ДИ: 1,06-6,24) и аритмию в анамнезе (ОР 1,92; 95% ДИ: 1,22-3,02). Было проведено аналогичное исследование, в котором приняли участие >13 тыс. пациентов, перенесших операцию по поводу рака легких [23]. Многофакторная логистическая регрессия продемонстрировала, что предиктором ПОФП были возраст, продолжительность операции, мужской пол и поздняя стадия заболевания. Была разработана прогностическая шкала для оценки риска возникновения ФП после крупных внесердечных операций. В шкалу были

включены 4 независимых предиктора: мужской пол (ОР 1,95; 95% ДИ: 1,16-3,30), возраст 55-74 года (ОР 4,88; 95% ДИ: 1,69-14,13), возраст ≥75 лет (ОР 9,31; 95% ДИ: 3,01-29,50) и предоперационная частота сердечных сокращений ≥72 уд./мин (ОР 1,89; 95% ДИ: 1,15-3,13). Модель считалась подходящей для всех типов хирургических вмешательств [24]. Было отмечено, что продолжительность пребывания пациента в отделении реанимации также является фактором риска развития ПОФП [25].

Механизмы, потенцирующие развитие ПОФП, являются сложными и многофакторными. Несмотря на то, что патофизиологические механизмы развития ПОФП после внесердечных операций и вмешательств на сердце и сосудах сходные, существует ряд принципиальных отличий.

После кардиоторакальной хирургии частота ПОФП является самой высокой в первые послеоперационные дни [26] и тесно связана с самыми высокими уровнями активных форм кислорода и воспалительных цитокинов, включая С-реактивный белок, что подчеркивает важность воспаления [27]. Полагаем, что при внесердечных хирургических вмешательствах значимую роль в патогенезе ПОФП играет объем внутривенной интраоперационной и послеоперационной инфузии, но исследования, в которых изучали эту проблему, в настоящее время не закончены. Пожилой возраст является фактором риска возникновения и частых рецидивов ФП, а также способствует формированию перманентной формы. Это может быть связано с возрастным апоптозом миокарда и фиброзом, способствующим задержке внутрипредсердной проводимости, и, в конечном счете, с формированием контуров повторного входа, ответственных за ФП [28]. Было показано, что с повышенным риском развития ФП ассоциирован мужской пол, что может объяснять факт дилатации предсердия или повышенным провоспалительным иммунным ответом, наблюдаемым у пациентов мужского пола по сравнению с женщинами [29].

Несмотря на известные негативные эффекты ПОФП, мерцательная аритмия не включена в перечень факторов периоперационного риска в системе стратификации риска, определяющей градацию потенциально возможных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. Тем не менее, учитывая растущую распространенность ФП, подчеркивается клиническое значение послеоперационной ФП. Kaatz S, et al. продемонстрировали повышенный риск развития инсульта у пациентов с ФП [30], что, вероятнее всего, связано в большей степени с недиагностированной ФП. Van Diepen S, et al. показали, что у пациентов с ФП риск смерти выше, чем у пациентов с ишемической болезнью сердца [31], что подчеркивает необходимость выявления пациентов с потенциально возможной ФП

перед плановыми хирургическими вмешательствами. Связь между ПОФП и общим сердечно-сосудистым риском осложнений хирургических вмешательств не была достаточно хорошо оценена в предыдущих исследованиях. Однако связь между повреждением миокарда после внесердечной операции и ФП была продемонстрирована в исследовании VISION (Vascular events In noncardiac Surgery patients cohort evaluation) [32]. Такая связь может быть частично объяснена снижением сердечного выброса вследствие потери сократимости предсердия и уменьшением времени наполнения желудочков, которое может быть пролонгировано в результате хирургического стресса [32]. Результаты этой работы показали, что ФП является независимым предиктором послеоперационных кардиальных осложнений при внесердечных оперативных вмешательствах и значительно повышает прогностическую значимость шкалы риска, даже с учетом ранее установленных факторов риска и показателей. Кроме того, показано, что самый большой процент неучитываемой ПОФП был самым высоким у пациентов с низким риском RCRI. Эта обратная зависимость подразумевает, что вклад ФП в послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения максимален в группе пациентов, которые находятся под менее строгим контролем, учитывая исходно определенный у них низкий риск [33].

К сожалению, данные о рецидивах ФП в отдаленном послеоперационном периоде практически неизвестны [11]. В одном исследовании по изучению ПОФП среди участников Framingham Heart Study у 56 (47%) из 118 пациентов с недавней операцией на сердце и у 44 (64%) из 69 пациентов, перенесших внесердечное хирургическое вмешательство, возникали рецидивы ФП [34]. Недавний мета-анализ по этой проблеме, включающий 8 многонациональных исследований (n=1157), показал, что 28,3% пациентов с неинвазивным мониторингом (ЭКГ, телеметрия и носимые мониторы событий) имели рецидив ФП в первые 4 нед. после выписки из хирургического стационара [35]. В группе 2-летнего мониторинга рецидив отмечен в 60,9-100% случаев [35].

Совсем недавно завершившееся исследование MONITOR-AF (Management of New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation Utilizing Insertable Cardiac Monitor Technology to Observe Recurrence of AF) показало, что 14 из 23 (60,9%) пациентов имели рецидив ФП после аортокоронарного шунтирования [36]. Mariscalco G, et al. отметили, что среди 17262 пациентов, перенесших кардиохирургические операции, у 4561 (26,4%) выявлена ПОФП — в основном в течение 2 сут. после операции [37]. Когортное исследование PROSPER (a PROSPER cohort study of surveillance for perioperative Atrial Fibrillation RECURRENCE in major non-cardiac surgery for malignancy) по контролю за послеоперационной ФП — это продолжающееся в настоящий момент исследование, целью которого является определение рецидива ПОФП у пациентов, перенесших внесердечные операции по поводу злокачественных новообразований [38].

Заключение

ПОФП является частым осложнением после внесердечных хирургических вмешательств. Она может возникать как у лиц с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и у лиц без отягощенного кардиального анамнеза. Само по себе оперативное вмешательство является фактором риска развития ПОФП. Большинство пациентов с послеоперационными нарушениями ритма не имели симптомов, поэтому динамическое наблюдение и послеоперационный мониторинг ЭКГ важны у всех послеоперационных пациентов вне зависимости от типа оперативного вмешательства. ПОФП тесно связана с периоперационными осложнениями и в некоторых случаях она может быть единственным маркером этих осложнений. Таким образом, ФП имеет важное клиническое значение при определении пациентов как с высоким риском, так и, особенно, у пациентов с низким риском. Следовательно, ФП следует учитывать в стратификации риска ССО при внесердечных хирургических вмешательствах.

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

Литература/References

- Healthcare in Russian Federation. 2017. (In Russ.). Здравоохранение в России. 2017: стат. сб. М.: Росстат, 2017.380 с. ISBN: 978-5-89476-448-1.
- Protasov KV. Cardiovascular complications of non-cardiac surgical operations. Part 1. Risk assessment and prevention: manual for doctors. Irkutsk. RIO IGIUVa, 2010. 52 p. (In Russ.) Протасов К. В. Кардиоваскулярные осложнения внесердечных хирургических операций. Часть 1. Оценка риска и профилактика: пособие для врачей. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2010. с. 52. ISBN: 978-5-89786-196-5.
- Bakker EJ, Ravensbergen NJ, Poldermans D. Perioperative cardiac evaluation, monitoring, and risk reduction strategies in noncardiac surgery patients. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:409-15. doi:10.1097/MCC.0b013e328348d40f.
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100:1043-9. doi:10.1161/01.CIR.100.10.1043.
- Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008;372:139-44. doi:10.1016/S0140-6736(08)60878-8.
- Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*. 2002; 183:630-41. doi:10.1016/s0002-9610(02)00866-8.
- Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection. *JAMA Surg*. 2017;152(8):784-91. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904.
- Bhave PD, Goldman LE, Vittinghoff E, et al. Incidence, predictors, and outcomes associated with postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery. *Am Heart J*. 2012;164(6):918-24. doi:10.1016/j.ahj.2012.09.004.
- Walsh SR, Oates JE, Anderson JA, et al. Postoperative arrhythmias in colorectal surgical patients: incidence and clinical correlates. *Colorectal Dis*. 2006;8(3):212-6. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00881.x.
- Danelich IM, Lose JM, Wright SS, et al. Practical management of postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery. *J Am Coll Surg*. 2014;219(4):831-41. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.02.038.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2245-80. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.021.
- Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(18):1916-26. doi:10.1161/CIR.0b013e318290826d.
- Reilly DF, McNeely MJ, Doerner D, et al. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. *Arch Intern Med*. 1999;159:2185-92. doi:10.1001/archinte.159.18.2185.
- Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e77-137. doi:10.1007/s12350-014-0025-z.
- European Society of Cardiology (European Society of Anaesthesiology (2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(8):7-66. (In Russ.) Рекомендации ESC/ESA по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств 2014. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(8):7-66. doi:10.15829/1560-4071-2015-8-7-66.
- Cohen ME, Ko CY, Bilimoria KY, et al. Optimizing ACS NSQIP modeling for evaluation of surgical quality and risk: patient risk adjustment, procedure mix adjustment, shrinkage adjustment, and surgical focus. *J Am Coll Surg*. 2013;217:336-46 e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.02.027.
- Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*. 2011;124:381-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701.
- Walsh SR, Tang T, Gaunt ME, Schneider HJ. New arrhythmias after noncardiothoracic surgery. *BMJ*. 2006;333(7571):715. doi:10.1136/bmj.333.7571.715.
- Polanczyk CA, Goldman L, Marcantonio ER, et al. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of stay. *Ann Intern Med*. 1998;129(4):279-85. doi:10.7326/0003-4819-129-4-199808150-00003.
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1839-47. doi:10.1016/S0140-6736(08)60601-7.
- Gialdini G, Nearing K, Bhave PD, et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA*. 2014;312:616-22. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.034.
- Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC, et al. Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(3):779-86. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.07.011.
- Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(2):368-74. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.03.100.
- Cho MS, Lee CH, Kim J, Ahn JM. Clinical Implications of Preoperative Nonvalvular Atrial Fibrillation with Respect to Postoperative Cardiovascular Outcomes in Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *Korean Circ J*. 2020;50(2):148-59. doi:10.4070/kcj.2019.0219.
- Imperatori A, Mariscalco G, Riganti G, et al. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:4. doi:10.1186/1749-8090-7-4.
- Bockeria OL, Shvartz VA, Akhobekov AA, et al. Statin therapy in the primary prevention of early atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Indian Heart J*. 2016;68(6):792-7. doi:10.1016/j.ihj.2016.04.002.
- Bockeria OL, Shvartz VA, Akhobekov AA, et al. Statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting: A meta-analysis. *Cor Vasa*. 2017;59(3):e266-71. doi:10.1016/j.crvasa.2016.11.003.
- Tada H, Sticherling C, Chough SP, et al. Gender and age differences in induced atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2001;88:436-8. doi:10.1016/S0002-9149(01)01698-8.

29. Passman RS, Gingold DS, Amar D. Prediction Rule for Atrial Fibrillation After Major Noncardiac Thoracic Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1698-703. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.10.058.
30. Kaatz S, Douketis JD, Zhou H, et al. Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2010;8(5):884-90. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03781.x.
31. Van Diepen S, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation.* 2011;124(3):289-96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011130.
32. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology.* 2014;120(3):564-78. doi:10.1097/ALN.0000000000000113.
33. Raymond RJ, Lee AJ, Messineo FC, et al. Cardiac performance early after cardioversion from atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1998;136:435-42.
34. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, et al. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2015;131:1648-55. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014058.
35. Lowres N, Mulcahy G, Jin K, et al. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;26:504-11. doi:10.1093/icvts/ivx348.
36. El-Chami MF, Merchant FM, Smith P, et al. Management of New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation Utilizing Insertable Cardiac Monitor Technology to Observe Recurrence of AF (MONITOR-AF). *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39:1083-9. doi:10.1111/pace.12949.
37. Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000752. doi:10.1161/JAHA.113.000752.
38. Higuchi S, Kabeya Y, Matsushita K, et al. The study protocol for PREDICT AF RECURRENCE: a PROspEctive cohort stuDY of surveillanCe for perioperaTive Atrial Fibrillation RECURRENCE in major non-cardiac surgery for malignancy. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18:127. doi:10.1186/s12872-018-0862-9.

PCSK9 при остром коронарном синдроме: анализ ассоциаций с клиническими и лабораторными характеристиками

Дренина Ю. А.^{1,2}, Николаев К. Ю.^{2,3}

¹БУ ХМАО-Югры ОКД "Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии". Сургут;

²БУ ВО ХМАО-Югры "Сургутский государственный университет". Сургут; ³Филиал ИЦиГ СО РАН НИИ терапии и профилактической медицины. Новосибирск, Россия

В статье представлен обзор литературы, отражающий значимость определения новых биомаркеров в кардиологии как фундаментального инструмента совершенствования традиционных методов диагностики и стратификации риска у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В последнее время появляется все больше публикаций о таких маркерах, в частности о пропротеин конвертазе субтилизин-кексин тип 9 (PCSK9). Целью данного обзора является анализ ассоциаций PCSK9 с клиническими и лабораторными показателями у пациентов с ОКС. Продемонстрировано, что уровень PCSK9 при остром инфаркте миокарда существенно повышен. У пациентов с наличием ОКС уровень PCSK9 прямо связан с длительностью болевого синдрома, тяжестью ишемической болезни сердца, семейной гиперхолестеринемией и липидными показателями, а также с тяжестью коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX; при этом установлено, что предшествующая ОКС терапия статинами существенно влияет на связи PCSK9 с показателями липидного профиля. Имеются противоречивые данные об ассоциациях PCSK9 с характеристиками воспалительных реакций при ОКС,

а также единичные свидетельства о положительной роли моноклональных антител к рецептору интерлейкина-6 у пациентов с дислипидемиями при ОКС. Влияние PCSK9 на прогноз ОКС в настоящее время остается неизученным.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, пропротеин конвертаза субтилизин-кексин тип-9.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 09/03-2020

Рецензия получена 12/05-2020

Принята к публикации 01/06-2020



Для цитирования: Дренина Ю. А., Николаев К. Ю. PCSK9 при остром коронарном синдроме: анализ ассоциаций с клиническими и лабораторными характеристиками. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2484. doi:10.15829/1728-8800-2020-2484

PCSK9 in acute coronary syndrome: analysis of associations with clinical and laboratory characteristics

Drenina Yu. A.^{1,2}, Nikolaev K. Yu.^{2,3}

¹Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery. Surgut; ²Surgut State University. Surgut; Research Institution of Internal and Preventive Medicine. Novosibirsk, Russia

The article discusses a literature review reflecting the importance of identifying novel biomarkers in cardiology for improving conventional methods for diagnosing and stratifying risk in patients with acute coronary syndrome (ACS). Recently, more and more studies have published on such markers, in particular, on the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). The aim of this review was to analyze the associations of PCSK9 with clinical and laboratory parameters in patients with ACS. It has been demonstrated that the PCSK9 level in acute myocardial infarction is significantly increased. In patients with ACS, the level of PCSK9 is directly related to the duration of pain, the severity of coronary artery disease, familial hypercholesterolemia and lipid parameters, as well as the severity of coronary atherosclerosis according to the SYNTAX score. It was found that statin therapy before ACS significantly affects the association of PCSK9 with lipid profile. There are conflicting data on the associations of PCSK9 with the parameters of inflammatory response in ACS, as well as isolated evidence of the positive role of anti-IL-6 receptor monoclonal antibodies in ACS patients with dyslipidemia. The impact of PCSK9 on ACS prognosis is currently unstudied.

Key words: acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

Relationships and Activities: not.

Drenina Yu. A. * ORCID: 0000-0002-3798-8724, Nikolaev K. Yu. ORCID: 0000-0003-4601-6203.

*Corresponding author: dreninaya@gmail.com

Received: 09/03-2020

Revision Received: 12/05-2020

Accepted: 01/06-2020

For citation: Drenina Yu. A., Nikolaev K. Yu. PCSK9 in acute coronary syndrome: analysis of associations with clinical and laboratory characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2484. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2484

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dreninaya@gmail.com

Тел.: +7 (982) 550-25-62

[Дренина Ю. А. — ¹врач-кардиолог, ²преподаватель кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-3798-8724, Николаев К. Ю. — ²д.м.н., профессор кафедры кардиологии, ³зав. лабораторией неотложной терапии, ORCID: 0000-0003-4601-6203].

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин тип 9, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СРБ — С-реактивный белок, ХС — холестерин, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре смертности во всем мире. В США коэффициент смертности по причине болезней сердца за 2017г составил 165,0 на 100 тыс. населения [1].

В странах Европейского Союза стандартизованный показатель смертности от ишемической болезни сердца (ИБС), по последним данным — за 2015г, был на уровне 266,5 на 100 тыс. населения, из которых 96,5 на 100 тыс. населения — это смертность от инфаркта миокарда (ИМ) [2]. По данным Федеральной службы государственной статистики России за 2017г коэффициент смертности от болезней системы кровообращения представлен цифрой 273,8 на 100 тыс. населения, из них 143,7 на 100 тыс. населения приходится на ИБС [3].

Самым распространенным фактором риска развития ССЗ по данным Многоцентрового наблюдательного исследования ЭСССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) является повышенный уровень холестерина (ХС) в плазме крови; распространенность гиперхолестеринемии составляет 57,6% [4]. Важную роль в контроле над уровнем ХС играет рецептор липопротеинов низкой плотности (ЛНП), обнаруженный генетиками М. Брауном и Дж. Гольдштейном, за что они в 1985г были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [5, 6]. Было доказано, что удаление частиц ЛНП из кровотока опосредуется специфическим ЛНП-рецептором, но вопрос о механизме его разрушения на клеточной поверхности оставался открытым [6, 7]. Только в 2003г были получены первые данные о белке — пропротеин конвертазе субтилизин кексин тип 9 (PCSK9), который, связываясь с вышеуказанным рецептором, препятствует его рециркуляции на поверхность мембраны клетки и способствует его разрушению [8]. С этого времени роль PCSK9 в развитии ССЗ, в частности семейной гиперхолестеринемии (СГХС), активно изучается. В литературе имеются данные о том, что помимо СГХС PCSK9 может иметь значение в качестве потенциального маркера при остром коронарном синдроме (ОКС) [9]. Однако в настоящий момент таких исследований немного. Целью данного обзора было проанализировать ассоциации PCSK9 с клиническими и лабораторными показателями у пациентов с ОКС.

Основная часть

В 2014г было выполнено исследование по оценке уровня PCSK9 у 3273 пациентов с ИБС в Оттаве (The Ottawa Heart Genomics Study) [10]. В группу

контроля вошли пациенты, которым была выполнена коронарная ангиография (КАГ) до операции на клапане сердца, а также пациенты со стенозом <30% (645 чел.). Среди пациентов обеих групп были лица как принимавшие, так и не принимавшие статины.

В ходе исследования было установлено, что уровень PCSK9 плазмы крови повышен у 45 больных острым ИМ по сравнению с 398 пациентами с ИБС, но без ИМ. Однако различий между уровнем PCSK9 у 49 пациентов с предшествующим ИМ и у 398 — с ИБС, но без ИМ, обнаружено не было.

Кроме того, отсутствовала ассоциация между уровнями PCSK9 и ХС ЛНП у больных ИБС, не принимающих статины, а также у пациентов с ИБС и лиц контрольной группы, принимающих статины. Между тем, у лиц контрольной группы, не принимающих статины, была установлена слабая положительная связь между уровнями PCSK9 и ХС ЛНП.

Данный результат был подтвержден в исследовании Emory Cardiology Biobank, в котором уровень PCSK9 был повышен у 74 больных с острым ИМ в сравнении с 273 пациентами с ИБС, но без ИМ. При этом корреляция между уровнями PCSK9 и ХС ЛНП как у пациентов с ИБС, так и у лиц контрольной группы, не принимающих статины, отсутствовала. Таким образом, результаты двух независимых исследований показывают, что уровень PCSK9 при остром ИМ повышен [10].

Двумя годами позже (2016) было проведено многоцентровое, проспективное, когортное исследование, включившее 2030 пациентов с ОКС в больницах Швейцарии, которым была выполнена КАГ. Пациентам трижды брали кровь для определения уровня PCSK9: первый раз — при проведении КАГ, второй — через 12-24 ч после ОКС и последний — через год после ОКС. Концентрация PCSK9 спустя 12-24 ч после ОКС по сравнению с начальным уровнем увеличивалась. Пациенты с более высокими уровнями PCSK9 чаще всего имели признаки СГХС, получали гиполипидемическую терапию, испытывали более длительный болевой синдром, у них был более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, пациенты с высоким уровнем PCSK9 реже достигали рекомендованного целевого уровня ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л, или <70 мг/дл) через 1 год [11]. Тем не менее, существенной связи между уровнями PCSK9 и смертью от всех причин через 30 дней или через 1 год после коррективки на балл GRACE обнаружено не было [12].

В 2017г были опубликованы данные проспективного наблюдательного одноцентрового исследования, проводимого с 2011 по 2013гг. Задача

этого исследования состояла в изучении ассоциаций между уровнем PCSK9 в сыворотке крови и тяжестью поражения коронарных артерий у пациентов, госпитализированных по поводу ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST по данным электрокардиограммы. Обследовали 174 пациента, из которых 119 до госпитализации не получали никакой гиполипидемическую терапию (“статины -”), а 55 чел. принимали эти препараты (“статины +”). Концентрацию PCSK9 в сыворотке крови измеряли при поступлении (день 0) до применения статинов в максимальных дозировках и в течение последующих 4-х дней нахождения в стационаре. Исследование показало, что в день поступления показатели PCSK9 были значительно выше в группе “статины -” с высоким или средним и низким уровнем поражения по шкале SYNTAX, но не в группе “статины +”. Уровни циркулирующей PCSK9 были прямо связаны с тяжестью ИБС у пациентов с ОКС и, по крайней мере, частично не зависели от уровня ХС ЛНП. Отмечалось, что показатели PCSK9 быстро повышались после начала терапии статинами в максимальных дозировках (через 24 ч). Концентрация PCSK9 положительно коррелировала с уровнем общего ХС, ХС ЛНП и аполипопротеина В в группе “статины -”, но не в группе “статины +”. Уровень PCSK9 был положительно связан как с содержанием в крови триглицеридов, так и с ХС ЛНП в группах “статины -” и “статины +”. Ассоциаций между уровнями циркулирующей PCSK9 и гликемическими параметрами (уровень глюкозы натощак, индекс инсулинорезистентности), концентрацией СРБ или N-терминальным фрагментом предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) обнаружено не было [13].

Исследование Вае К-Н, et al. (2018г) также подтверждает связь сывороточного уровня PCSK9 с поражением коронарных артерий. С декабря 2009 по июль 2012гг было проведено ретроспективное перекрестное наблюдательное исследование с участием лиц, которые поступали в больницу Национального университета Кёнбук с диагнозом ОКС, включая нестабильную стенокардию, ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST. Из 121 пациента 100 чел. имели один или несколько стенозов, суживающих просвет коронарной артерии на $\geq 50\%$ и 21 чел. без таких поражений. Уровень лейкоцитов, аспартаттрансферазы, креатинкиназы MB фракции, тропонина I, СРБ, NT-proBNP были значительно выше у лиц с поражением коронарных артерий, чем без поражения. Концентрация PCSK9 в сыворотке крови была выше у пациентов с наличием стенозов по данным КАГ, чем у лиц без подтвержденного поражения. Было продемонстрировано, что уровень PCSK9 прямо связан с количеством баллов по шкалам SYNTAX (Synergy between Percutaneous

Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) и GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [14].

В 2018г опубликованы данные исследования, которое было частью рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования, выполненного с целью оценки эффекта разовой дозы рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к человеческому рецептору интерлейкина (ИЛ)-6 — тоцилизумаба у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. Пациентам в возрасте от 18 до 80 лет ($n=117$) с диагнозом острый ИМ без подъема сегмента ST после взятия крови на определение уровня PCSK9 и перед проведением КАГ вводили препарат тоцилизумаб или плацебо. Результаты показали, что пациенты с ИМ без подъема сегмента ST имели повышенный уровень PCSK9 по сравнению с группой контроля (27 здоровых лиц) с максимальным увеличением на 2-й день. Корреляция между PCSK9 и СРБ или ИЛ-6 отсутствовала, но были обнаружены положительные связи с количеством лейкоцитов и нейтрофилов и наличием гиперхолестеринемии, при этом ассоциации с маркерами воспаления, а также с показателями липидного профиля отсутствовали. Количество лейкоцитов и нейтрофилов на фоне лечения тоцилизумабом снижалось, а при корректировке на лекарственную терапию сохранялась связь между площадью под ROC-кривой для PCSK9 и лейкоцитов, а также для PCSK9 и гиперхолестеринемии. Авторы пришли к выводу, что терапия моноклональными антителами к человеческому рецептору ИЛ-6 может быть полезной в отношении снижения уровня PCSK9 у пациентов с ИМ и наиболее атерогенным липидным профилем [15].

Заключение

Установлено, что уровень PCSK9 при остром ИМ существенно повышен. У пациентов с наличием ОКС концентрация PCSK9 прямо связана с длительностью болевого синдрома, тяжестью ИБС, СГХС и липидными показателями, а также с тяжестью коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX, при этом установлено, что предшествующая терапия ОКС статинами существенно влияет на связи между PCSK9 и показателями липидного профиля.

Имеются противоречивые данные об ассоциациях PCSK9 с характеристиками воспалительных реакций при ОКС, а также единичные свидетельства о положительной роли моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 у пациентов с дислипидемиями при ОКС. Влияние PCSK9 на прогноз ОКС в настоящее время остается неизученным.

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует об актуальности и перспективности дальнейшего изучения ассоциаций PCSK9

с провоспалительными факторами, липидными показателями, а также тяжестью поражения коронарных артерий при ОКС.

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

Литература/References

1. Mortality in United States, 2017: NCHS Data Brief No. 328. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db328.htm> (November 2018).
2. Cardiovascular diseases statistics: Eurostat Statistics Explained. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics#Deaths_from_cardiovascular_diseases (November 2019).
3. Death rate by cause of death: Federal State Statistics Service. (In Russ.) Смертность населения по причинам смерти: Федеральная служба государственной статистики. <https://www.gks.ru/incomparisons>
4. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. 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 исследований ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
5. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009; 29(4):431-8. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179564.
6. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985: The Nobel Prize. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1985/summary/>
7. Kukharchuk VV, Bajan SS. Proprotein convertase subtilisin/keksin type 9 (PCSK9) — control the expression of low-density lipoprotein receptor. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2013;2(11):19-25. (In Russ.) Кухарчук В. В., Бажан С. С. Пропропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) — регулятор экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности. Атеросклероз и дислипидемии. 2013;2(11):19-25.
8. Popova AB, Nozadze DN, Sergienko IV. The Role of PCSK9 in Coronary Vascular Disease Development. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2016;3:5-14. (In Russ.) Попова А. Б., Нозадзе Д. Н., Сергиенко И. В. Роль PCSK9 в генезе развития сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;3:5-14.
9. Drenina YA. Protein convertase subtilisin/kexin type 9 as marker reflecting the degree of lipid metabolism imbalance and its role in coronary vascular disease progression. Vestnik SurGU Medicina. 2019;2(40):100-4. (In Russ.) Дренина Ю. А. Протеин конвертаза субтилизин-кексин тип 9 (PCSK9) — маркер, отражающий степень нарушения липидного обмена и его роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Вестник СурГУ. Медицина. 2019;2(40):100-4.
10. Almontashiri NA, Vilmundarson RO, Ghasemzadeh N, et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. PLoS One. 2014;9(9):e106294. doi:10.1371/journal.pone.0106294.
11. Gencer B, Montecucco F, Nanchen D, et al. Prognostic value of PCSK9 levels in patients with acute coronary syndromes. European Heart Journal. 2016;37(6):546-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv637.
12. Lim GB. Low prognostic utility of measuring PCSK9 levels in ACS. Nature Reviews Cardiology. 2016;13:62-3. doi:10.1038/nrcardio.2015.197.
13. Cariou B, Guerin P, Le May C, et al. Circulating PCSK9 levels in acute coronary syndrome: Results from the PC-SCA-9 prospective study. Diabetes Metab. 2017;43(6):529-35. doi:10.1016/j.diabet.2017.07.009.
14. Bae KH, Kim SW, Choi YK, et al. Serum Levels of PCSK9 Are Associated with Coronary Angiographic Severity in Patients with Acute Coronary Syndrome. Diabetes Metab J. 2018;42(3):207-14. doi:10.4093/dmj.2017.0081.
15. Ueland T, Kleveland O, Michelsen AE, et al. Serum PCSK9 is modified by interleukin-6 receptor antagonism in patients with hypercholesterolaemia following non-ST-elevation myocardial infarction. Open Heart. 2018;5(2):e000765. doi:10.1136/openhrt-2017-000765.

Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть I

Метельская В. А., Гуманова Н. Г.

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

Биомаркеры находят широкое применение в диагностике заболеваний, оценке их выраженности и определении прогноза по исходам, а также используются при выборе оптимальной терапии, мониторинге ее эффективности и безопасности. Настоящий обзор посвящен описанию кардиоспецифических биомаркеров, одобренных FDA (Food and Drug Administration), США, что гарантирует целесообразность их применения. Перечень анализируемых маркеров не является исчерпывающим ни с точки зрения списка валидных маркеров, одобренных FDA, ни с точки зрения их охвата в Рекомендациях по лечению различных сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо изложения общих понятий о биомаркерах, определений и классификации в настоящей (первой) части обзора представлена информация о диагностических и прогностических биомаркерах сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом.

Ключевые слова: циркулирующие биомаркеры, лабораторная диагностика, FDA, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/04-2020

Получена рецензия 07/05-2020

Принята к публикации 13/05-2020



Для цитирования: Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть I. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2573. doi:10.15829/1728-8800-2020-2573

Valid cardiac biomarkers. Part I

Metelskaya V. A., Gumanova N. G.

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

Biomarkers are widely used for the diagnosing of diseases, evaluation of their severity, prediction of outcomes, and for monitoring the effectiveness and safety of targeted therapy. This review describes specific cardiac biomarkers approved by FDA (Food and Drug Administration USA). The list of described biomarkers is not exhaustive. In addition to the general concepts of biomarkers, definitions and classification, this Part I of the review contains data on diagnostic and prognostic biomarkers of cardiovascular diseases associated with atherosclerosis.

Key words: circulating biomarkers, laboratory diagnostics, FDA, cardiovascular diseases, atherosclerosis, coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Gumanova N. G.* ORCID: 0000-0002-6108-3538.

*Corresponding author:
ngumanova@gnicpm.ru

Received: 30/04-2020

Revision Received: 07/05-2020

Accepted: 13/05-2020

For citation: Metelskaya V. A., Gumanova N. G. Valid cardiac biomarkers. Part I. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2573. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2573

АСТ — аспаратаминотрансфераза, вЧСРБ — высокочувствительный СРБ, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС — холестерин, ХС неЛВП — ХС, определяемый как разница между общим ХС и ХС ЛВП, АСС/АНА — American College of Cardiology/American Heart Association, СК-МВ — креатинкиназа, изоформа МВ, Lp-PLA2 — липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A₂, NO — оксид азота, NOx — суммарно нитрит и нитрат ионы, U.S. FDA — Food and Drug Administration.

Введение: понятия и определения

Внедрение нового биомаркера в клиническую практику, фактически нового молекулярно-биологического инструмента, начинается с идентификации специфического биохимического показателя

с помощью разнообразных подходов и методологий с последующей валидацией. Новые маркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — предмет интенсивного обсуждения в научной литературе, в т. ч. отечественной; при этом значительное внима-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ngumanova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (905) 771-18-36

[Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с., рук. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Гуманова Н. Г.* — к.б.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-6108-3538].

ние уделяется систематизации и структурированию имеющейся обширной информации о биомаркерах [1-5].

С целью унификации разнообразия трактовки понятия “биомаркер” в 2015г была создана рабочая группа (Biomarker Working Group) FDA-NIH (Food and Drug Administration-National Institutes of Health) по гармонизации терминологии по биомаркерам и конечным точкам [6], одним из результатов работы которой явилось создание глоссария BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) [7]. Единообразие трактовки должно способствовать более эффективной трансляции перспективных находок в клиническую практику и пониманию необходимости поддержки отечественных исследований в направлении поиска новых биомаркеров.

Биомаркер как “характеристика, которая может быть объективно измерена и использована как показатель нормально протекающих биологических процессов, патогенных процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство” был определен Национальной рабочей группой по биомаркерам Национального Института Здоровья США в 2001г [6].

Основную нагрузку по валидации биомаркеров в США несет крупная, разветвленная государственная структура — U.S. Food and Drug Administration (FDA — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов). В соответствии с определением, предложенным специалистами FDA [8], биомаркеры — это показатели, которые можно определить (измерить) и которые служат индикаторами метаболизма в нормальных биологических/физиологических условиях, патогенетических процессов или биологических ответов на любое вмешательство, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию. Несмотря на некоторое разнообразие формулировок, которые охватывают практически все визуализирующие и регистрирующие методики (измерение артериального давления, регистрация электрокардиограммы, ультразвуковые исследования, коронароангиография и т.п.), чаще всего термин “биомаркер” применяют к показателям, определяемым в крови, моче и других биологических жидкостях. За последние десятилетия существенный прорыв в прогнозировании сердечно-сосудистого риска (ССР) был достигнут именно в области так называемых циркулирующих, определяемых в сыворотке/плазме крови, биомаркеров.

Согласно классификации биомаркеров, предложенной Национальной рабочей группой по биомаркерам Национального Института Здоровья США [6], биомаркеры разделяют на несколько категорий:

- **Биомаркер подверженности (риска) заболевания:** это показатель, который свидетельствует

о потенциальной возможности развития заболевания или клинического состояния у человека, у которого в данный момент нет никаких проявлений этого заболевания/состояния.

- **Диагностический биомаркер:** это показатель, позволяющий детектировать или подтвердить наличие заболевания или клинического состояния, или идентифицировать лиц с тем или иным подтипом заболевания.

- **Мониторизирующий биомаркер:** это показатель, который измеряется серийно и позволяет оценить течение заболевания или динамику клинического состояния, а также подтвердить воздействие (или эффект) того или иного вмешательства.

- **Прогностический биомаркер:** это показатель, по которому оценивают вероятность развития клинического события, рецидива или прогрессирования заболевания у пациентов с уже диагностированным заболеванием или клиническим состоянием.

- **Предиктивный биомаркер:** это показатель, используемый для идентификации тех пациентов, у которых благоприятный или неблагоприятный эффект вмешательства можно ожидать с большей вероятностью по сравнению с теми, у кого тест (маркер) отрицательный.

- **Биомаркер фармакологического ответа (фармакодинамический биомаркер):** это показатель, демонстрирующий формирование у пациента биологической реакции в ответ на конкретное вмешательство, например, снижение уровня холестерина (ХС) под действием статинов. Фармацевтические компании обычно тестируют эти биомаркеры в клинических испытаниях II фазы и представляют результаты в FDA (в США) или в другие компетентные организации (в других странах).

- **Биомаркер безопасности:** это показатель, измеряемый до и/или после вмешательства с целью оценить вероятность, наличие и/или степень токсичности этого вмешательства и другие нежелательные явления.

К настоящему времени накоплены научные данные, свидетельствующие о широком применении биомаркеров в разнообразных сферах медицинской деятельности. Биомаркеры служат мощным инструментом, используемым как в клинической практике, так и в научных исследованиях. Помимо уже упомянутого их практического применения они позволяют совершенствовать дизайн клинических испытаний, формировать группы или когорты, проводить предварительную оценку ответа на вмешательство и подбор доз препаратов и оценку их безопасности на начальных этапах лечения [8, 9].

Биомаркеры могут быть использованы как суррогатные конечные точки, т.е. показатели, которыми можно заменить избранные конечные точки клинического испытания [8, 9]. Применение био-

маркеров в качестве суррогатных конечных точек является наиболее противоречивым, поскольку требует дополнительных доказательств того, что их измерение позволяет экстраполировать полученные данные на клинические конечные точки, например, на смертность в результате той или иной патологии. В качестве примера можно привести такой широко известный показатель, как ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), который является и валидированным биомаркером нарушений транспорта ХС в составе липопротеинов плазмы крови, и суррогатной точкой для оценки эффективности липидснижающей терапии (подробнее об этом биомаркере речь пойдет ниже). Далеко не все биомаркеры “достигают” статуса суррогатной конечной точки. В глоссарии BEST [7] суррогатные конечные точки определены как биомаркеры, которые должны иметь доказательную базу, подтверждающую их адекватность клиническим конечным точкам, т.е. биомаркер, тест, способ или инструмент должен значимо идентифицировать, измерять или предсказывать анализируемый исход.

Маркер может быть рекомендован для практического применения, если он валидирован. Валидация подразумевает процесс, позволяющий статистически достоверно установить, что тест, метод или инструмент пригоден для осуществления предназначенной функции. Валидации подвергается не только биомаркер с точки зрения его клинической целесообразности (клиническая валидация), но и метод его определения (аналитическая валидация):

- клиническая валидация — это процедура, дающая высокую степень уверенности в том, что возможность предлагаемого теста (маркера) диагностировать, измерять или прогнозировать то или иное клиническое состояние (исход), статистически удовлетворительна;

- аналитическая валидация — это процедура, дающая высокую степень уверенности в том, что аналитические характеристики (как правило, количественного) предлагаемого теста определения данного маркера: чувствительность, специфичность, точность, а также другие характеристики, соответствующие специальным техническим протоколам (описание процедуры сбора биоматериалов, пробоподготовки и хранения), являются статистически удовлетворительными.

Клиническая валидация биомаркера — сложный многоэтапный процесс. Независимо от цели использования новый биомаркер будет клинически валидирован только в том случае, если он доступен для измерения у пациента, если его диагностические/прогностические свойства хорошо воспроизводимы в стандартных условиях, иными словами, если тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью по отношению к исходам забо-

левания, которое планируется идентифицировать, если тест вносит независимый вклад в прогноз исходов наряду с другими маркерами (предикторами), используемыми для оценки риска данного заболевания, и результаты теста могут легко интерпретироваться клиницистами.

В целом, требования по клинической валидации теста включают, помимо его статистической значимости, как минимум, три дополнительных критерия, среди которых, возможность с помощью маркера осуществлять дискриминацию, стратификацию и реклассификацию пациентов [10].

Дискриминация означает способность биомаркера различать пары случай-контроль в одномоментных или проспективных исследованиях, дифференцировать тех, у кого с высокой вероятностью разовьется заболевание, от лиц с низкой вероятностью [11]. При этом новый биомаркер должен не только демонстрировать ассоциации с исходами заболевания с поправками на уже известные маркеры (факторы) риска, но и улучшать дискриминационную модель по сравнению с наилучшей доступной моделью, которая учитывает известные прогностические маркеры, и которая является стандартом для выбора тактики лечения на данный момент [12]. Дискриминационная способность биомаркера важна для использования его в качестве диагностического теста, т.е. для классификации участников на имеющих или не имеющих признаки заболевания. Это свойство биомаркера обычно оценивают с помощью ROC-анализа (the receiver operating characteristic curve) [13].

Стратификация пациентов на основании теста или шкалирования риска может базироваться на статистических методах, включающих критерий согласия Хосмера-Лемешева (Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit statistic) логистической регрессии прогнозирования риска заболевания в пределах популяционной выборки. Для оценки выборку делят на децили по уровню риска и наблюдаемое количество событий сравнивают с ожидаемым. Стратификация особенно важна при обсуждении с пациентом вопроса о вероятности заболеть, представленной в количественном выражении, т.е. расчетом абсолютного, а не относительного риска заболевания. Среди примеров таких алгоритмов (калькуляторов) следует назвать разнообразные шкалы: оценки риска ишемической болезни сердца (ИБС), оценки риска развития фатального или нефатального инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и др. Если обнаруживается, что риск, рассчитываемый с помощью какой-либо шкалы, либо недооценивается, либо переоценивается, эта шкала может подвергнуться рекалибровке. Например, применение Фремингемской шкалы оценки ССР в китайской когорте выявило завышение риска; рекалибровка с учетом данных именно

по китайской популяции привела к улучшению прогноза [14].

С точки зрения предсказательной способности биомаркера для клинициста важным является и вопрос о реклассификации, а именно: будет ли новый маркер (новая модель с включением этого маркера) лучше стратифицировать лиц на категории высокого и низкого риска [15, 16].

FDA в США — это единственный орган, уполномоченный давать рекомендации по разрабатываемым биомаркерам, которые предлагаются на рассмотрение к валидации для широкого лабораторного применения на территории этой страны. Лишь только после одобрения FDA, основанного на принципах доказательной медицины, базирующихся на результатах многочисленных клинических испытаний, тот или иной биомаркер находит поддержку у медицинских страховых компаний, вносится в планы обследований и внедряется в широкую лабораторную и/или клиническую практику [8].

Организации с аналогичными функциями на территории РФ пока не существует. Поэтому цель настоящего обзора — ознакомить специалистов с кардиоспецифическими маркерами, одобренными FDA, что гарантирует целесообразность их применения. При этом следует отметить, что перечень маркеров, о которых пойдет речь, не является исчерпывающим ни с точки зрения списка валидных маркеров, одобренных FDA, ни с точки зрения их охвата в Рекомендациях по лечению различных ССЗ.

Помимо изложения общих понятий о биомаркерах, определений и классификации, представленных в первой части обзора, внимание читателей будет сфокусировано на диагностических и прогностических биомаркерах сердечной патологии, каждый из которых может быть предметом отдельной крупной аналитической статьи. Поэтому основное внимание в обзоре сконцентрировано на сильных и слабых сторонах избранных биомаркеров, нежели на всестороннем освещении подробностей их структуры и биологических свойств. Кроме того, в обзоре будут представлены перспективные кардиоспецифические биомаркеры, являющиеся предметом собственных исследований авторов.

Эволюция внедрения кардиомаркеров в клиническую практику

За последние ~65 лет использование лабораторных показателей в качестве биомаркеров ССЗ существенно эволюционировало. Рассмотрим вкратце хронологию основных достижений на пути внедрения в клиническую практику кардиоспецифических биомаркеров и включения этих показателей в рекомендации и стандарты диагностики и лечения.

Аспаргатаминотрансфераза (АСТ)

АСТ, самый первый диагностический маркер острого инфаркта миокарда (ИМ), была введена в широкую лабораторную практику в 1954г [17].

АСТ — фермент, присутствующий в тканях человека в двух различных изоформах, одна из которых локализована в цитоплазме, а другая в митохондриях. Экспрессия митохондриальной изоформы при повреждении миокарда, как правило, не повышается. Рост активности этой изоформы отмечается позже и коррелирует с уровнем цитозольной изоформы. АСТ повышается в крови через 3-4 ч после острого ИМ, достигает максимума через 15-28 ч и возвращается к норме через 5 сут. [18].

АСТ неспецифична в отношении повреждения сердечной ткани, поскольку на ее активность могут влиять печеночная недостаточность вследствие сердечной недостаточности, миокардит, кардиоверсия, перикардит, тахикардия, легочная тромбоэмболия и кардиогенный шок.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)

ЛДГ вошла в практику лабораторной диагностики острого ИМ в 1955г, а в 60-х годах прошлого века была одобрена FDA [17]. Внедрение методов электрофореза позволило идентифицировать 5 изоферментов ЛДГ: ЛДГ-1 — изоформа, присутствующая в миоцитах сердца и эритроцитах; ЛДГ-2 — в основном, в лейкоцитах, ЛДГ-3 — в ткани легких, ЛДГ-4 — в поджелудочной железе, почках и плаценте и ЛДГ-5 — в печени и скелетных мышцах [19].

Диагностическую значимость как кардиомаркер имеет ЛДГ-1, активность которой повышается в течение 24-72 ч после ИМ и достигает пиковых концентраций в течение 3-4 сут. Активность ЛДГ остается повышенной до 8-14 сут., что позволяет использовать ее в качестве позднего маркера ИМ. ЛДГ — это неспецифичный маркер ИМ, поскольку ее активность может повышаться при гемолитической анемии, панкреатите, ишемической кардиомиопатии и других заболеваниях [20]. Диагностическая функция ЛДГ в отношении риска ИМ в настоящее время практически полностью перенесена на сердечный тропонин. С внедрением в широкую практику тестов на тропонин на основе иммуноферментного анализа (ИФА) исследование изоферментов ЛДГ в клинической практике развитых стран практически не применяется.

Креатинкиназа, изоформа МВ (СК-МВ)

Креатинфосфокиназу или креатинкиназу, как кардиомаркер, начали определять еще в 1960г; в 1972г анализировали уже активность изофермента, присутствующего, в основном, в мышечной ткани (СК-МВ) [17]. Метод определения концентрации СК-МВ с помощью ИФА впервые был разработан в 1985г. Определение концентрации фермента имело преимущества перед определением его каталитической активности: оно давало более стабильный результат, поскольку на активность фермента могли оказывать влияние условия и сроки хранения биологического материала. В 1990г было показано, что ИФА-определение концентрации фермента

более надежно и в большей степени отражает размер зоны ишемического повреждения, чем измерение каталитической активности фермента [21].

Миоглобин

Миоглобин определяется в широкой лабораторной практике с 1978г [17]. Это небольшой цитозольный глобулярный белок, переносчик кислорода, обнаруживаемый в сердце и скелетных мышцах. В результате повреждения миокарда, благодаря небольшому размеру, белок быстро попадает в кровоток. Миоглобин обнаруживается в крови в повышенной концентрации спустя 1-3 ч после острого ИМ, достигая максимальной концентрации через 4-7 ч и возвращаясь к нормальной концентрации через день-полтора [18]. При использовании миоглобинового теста пациента с ИМ можно пропустить из-за быстрого клиренса миоглобина. Миоглобин долгое время удерживал первенство как лучший маркер диагностики острого ИМ в неотложной ситуации в течение 3-6 ч после манифестации симптомов, обеспечивая 89% вероятность истинно отрицательного результата [17]. Поскольку миоглобин быстро снижается в плазме после коронарной реперфузии, было показано, что этот маркер может быть полезен в оценке результативности внутривенной тромболизисной терапии. К тому же, быстрая кинетика миоглобина важна для детекции повторного ИМ у пациентов с постинфарктной стенокардией, когда уровень тропонина либо остается повышенным, либо снижается в результате реваскуляризационной процедуры.

Концентрация миоглобина повышена при дистрофии скелетной мускулатуры, мышечном воспалении (миозите), а также у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью [22]. Более того, повышенный уровень миоглобина может детектироваться после внутримышечных инъекций и напряженной физической нагрузки, а также под действием различных токсинов и медицинских препаратов. Показано, что в сравнении с СК-МВ, миоглобин менее эффективен как кардиоспецифический маркер [17].

Маркеры атеросклероза

Среди традиционных факторов риска ССЗ выделяют группу биомаркеров, определяемых как “липидный профиль”, позволяющих диагностировать нарушения в системе липопротеинов плазмы крови (дислипидемии — ДЛП). В понятие ДЛП включены нарушения липидного профиля, часто встречающиеся в клинической практике: повышенный уровень общего ХС, в основном, за счет ХС в составе ЛНП, повышенный уровень триглицеридов (ТГ), низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП). К ДЛП относится и повышенный уровень липопротеина(а) (ЛП(а)). Признание того факта, что повышенный уровень ХС (одобрен FDA в 1997г) [23] является причиной ате-

росклеротического поражения сосудов как у человека, так у некоторых животных, стало основой принятия его в качестве суррогатного биомаркера риска ССЗ. В многочисленных клинических исследованиях была обнаружена прямая корреляция между уровнем ХС ЛНП и клиническими исходами. Применение ХС ЛНП в качестве суррогатной конечной точки в клинических испытаниях первого препарата из класса ингибиторов биосинтеза ХС (ловастатина) послужило основанием для одобрения FDA этого препарата (1987), а позднее и других липидснижающих препаратов, например, эзетимиба (2002).

Изучение патофизиологии метаболизма липопротеинов позволило идентифицировать биологические мишени, воздействие на которые снижает уровень ХС ЛНП. Показано, что снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л сопровождается снижением 5-летнего риска развития крупного сердечно-сосудистого события на 22% и на 10% снижением общей смертности [24]. Для оценки уровня ХС ЛНП можно использовать прямой метод измерения, либо использовать формулу Фридвальда, в которую входят, концентрация общего ХС, ТГ и ХС ЛВП.

Обратная связь между уровнем в плазме крови ХС ЛВП и наличием ИБС была показана во многих эпидемиологических исследованиях и служила свидетельством потенциальной антиатерогенности ЛВП. В то же время, результаты клинических испытаний и генетических исследований с использованием менделевской рандомизации посеяли некоторые сомнения относительно причинно-следственной роли ЛВП как протективного фактора в отношении ССЗ [25]. Действительно, ассоциация повышенного уровня ХС ЛВП с замедлением развития атеросклероза показана только на животных моделях. Доказательств того, что вмешательства, направленные на повышение уровня ХС ЛВП, снижают ССР у человека, пока нет. Поэтому фокус исследований в настоящее время смещается на изучение функциональных свойств ЛВП, а не только на оценку его концентрации в плазме крови [26].

Важнейшим липидным компонентом в составе липопротеинов и одним из основных измеряемых параметров липидного спектра являются ТГ, которые служат источником энергии в организме человека. Противоречия относительно причинной роли ТГ в патогенезе ССЗ, обусловленных атеросклерозом, не исчезли до сих пор. Так, сравнительно недавно проведенные генетические исследования подтвердили, что гипертриглицеридемия является фактором риска (ФР) ССЗ. Повышенный уровень ТГ является биомаркером ТГ-богатых липопротеинов, которые и обуславливают повышенный риск ССЗ. Атерогенность этих липопротеинов обусловлена не ТГ, как таковыми, а ХС, который входит в их состав [27].

Вопрос о пользе оценки в клинической практике уровня аполипопротеинов (апо) В (основного белка ЛНП) и апо АІ (основного белка ЛВП), одобренных FDA в 2004г [28], до сих пор остается предметом дискуссий [29]; мнения экспертов относительно того, может ли определение апо В и апо АІ заменить определение уровней ХС ЛВП и общего ХС при оценке риска ССЗ, разделились. Одни авторы считают, что повышенное содержание в плазме крови апо В лучше прогнозирует риск ССЗ, чем уровень ХС ЛНП. В других работах показано, что показатель ХС неЛВП (определяемый как разница между общим ХС и ХС ЛВП) столь же информативен, как и апо В, а отношение общий ХС/ХС ЛВП также значимо прогнозирует риск, как и отношение апо В/АІ. Таким образом, несмотря на данные в пользу измерения концентрации апобелков вместо ХС соответствующих липопротеинов, только немногие авторы указывают на то, что определение апо В и апо АІ аполипопротеинов целесообразнее, чем рутинное определение ХС соответствующих липопротеинов [29, 30]. В метаанализе 37 проспективных когортных исследований, включавших лиц без признаков ССЗ, было показано, что введение поправок на концентрации апо В и апо АІ сопровождается лишь незначительным улучшением в прогнозировании риска [31]. В российской версии Рекомендаций по контролю ДЛП (2017) данные по апобелкам, ХС неЛВП, С-реактивному белку (СРБ) не представлены [32]. В то же время, в обновленной версии Рекомендаций Европейских научных обществ (2019) предложено определять уровень апо В для оценки риска, особенно у лиц с гипертриглицеридемией, сахарным диабетом, метаболическим синдромом или при очень низком ХС ЛНП [33].

ЛП(а)

ЛП(а) = Lp(a), одобренный FDA в 1997г [28]); был открыт в 1963г Бергом К., который обнаружил, что высокий уровень ЛП(а) в сыворотке крови наследственно детерминирован и ассоциируется с повышенным риском ИБС. ЛП(а) — это ЛНП-подобная частица, синтезируемая в печени, которая, так же, как и ЛНП, содержит белок апо В, но в отличие от апо В в составе ЛНП этот белок ковалентно связан с очень крупным белком апо (а) — гликопротеином, схожим по аминокислотному составу с плазминогеном [34]. На основании высокой степени гомологии с плазминогеном полагают, что апо(а) обеспечивает связь между процессами атеро- и тромбогенеза. Действительно, ЛП(а) способен проникать в интиму артерий, а в высокой концентрации, по аналогии с ЛНП, стимулирует перекисное окисление липидов, пролиферацию гладкомышечных клеток, воспаление и образование пенистых клеток [34, 35].

Установлены выраженные взаимосвязи между повышенным уровнем ЛП(а) и риском преждевре-

менной ИБС [36, 37]. Показано, что концентрация ЛП(а) слабо коррелирует с уровнем общего ХС, ХС неЛВП, апо В и фибриногена и обратно с ТГ [38].

Согласно документу Европейского общества по изучению атеросклероза EAS (European Atherosclerosis Society) [37], а также последней версии рекомендаций EAS [33], однократное измерение уровня ЛП(а) рекомендуется лицам, относящимся к категории умеренного или высокого риска развития ССЗ, пациентам с семейной гиперхолестеринемией или с положительным анамнезом по семейной гиперхолестеринемии и гипер(а)липопротеинемии, пациентам с рецидивирующими сердечно-сосудистыми событиями, несмотря на прием статинов, а также в тех случаях, когда 10-летний риск смерти от ССЗ $\geq 3\%$ и/или 10-летний риск смертельных и несмертельных событий $\geq 10\%$. Кроме того, рекомендуется определять уровень ЛП(а) у лиц с высоким уровнем ХС ЛНП, который не снижается, несмотря на прием статинов. В качестве целевого уровня рекомендуется значение ЛП(а) ниже 80-го перцентиля его распределения в популяции, что составляет 50 мг/дл. В настоящее время лекарственного препарата для снижения уровня ЛП(а), одобренного FDA, не существует; единственным средством, позволяющим эффективно удалять ЛП(а) из кровотока, является ЛНП-аферез. В то же время в ходе рандомизированных клинических испытаний активно продолжают поиски эффективных ЛП(а)-снижающих средств, применение которых позволит ответить на вопрос: приведет ли снижение уровня ЛП(а) к заметному снижению сердечно-сосудистых событий [39].

Подводя итог анализа показателей системы липопротеинов в качестве биомаркеров сердечно-сосудистых событий, следует подчеркнуть, что одобренные FDA биомаркеры липидного профиля, цитируются европейскими и российскими клиническими рекомендациями с целью реклассификации риска конкретного пациента.

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2

В 2014г FDA одобрила скрининг-тест (PLAC Test), разработанный компанией Diadexus (США), для количественного измерения концентрации в сыворотке крови липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A₂ (Lp-PLA₂) методом ИФА, предназначенный для оценки риска ИБС у пациентов без клинических признаков заболевания [40].

Lp-PLA₂ — это фермент, кодируемый геном PLA2G7. Lp-PLA₂ продуцируется в клетках при воспалении и высвобождается в кровоток, в основном, в составе частиц ЛНП. Лишь небольшая доля (<20%) от общего количества этого фермента ассоциирована с ЛВП или частицами ремнантных липопротеинов. Основная функция Lp-PLA₂ заключается в гидролизе фосфолипидов в составе окисленных ЛНП с образованием мощного медиатора воспале-

ния лизофосфатидилхолина. Наряду с этим Lp-PLA₂ способна специфически катализировать гидролиз ацильной группы фактора активации тромбоцитов с образованием неактивных продуктов, выступая, таким образом, в качестве противовоспалительного фактора [41].

Экспрессия Lp-PLA₂ значительно увеличена в атеросклеротических бляшках, что указывает на вовлеченность этого фермента в атерогенез, а также в формирование нестабильной уязвимой бляшки и ее разрыв [42]. В экспериментах *in vivo* на кроликах было показано, что у них, так же, как и у человека, повышенная концентрация циркулирующей Lp-PLA₂ сопряжена с большим количеством атеросклеротических бляшек в сосудах, по сравнению с теми животными, у которых концентрация этого белка была в норме. Экспериментально доказано, что специфическое ингибирование Lp-PLA₂ приводит к уменьшению атеросклеротического поражения сосудов у кроликов с гиперлипидемией. С учетом высокого сродства к сосудистой стенке и взаимосвязи с количеством атеросклеротических бляшек фермент Lp-PLA₂ был предложен на роль биомаркера риска развития ССЗ [41, 43].

Роль Lp-PLA₂ в оценке риска ИБС, инсульта и смерти от этих заболеваний оценивали с помощью метаанализа, обобщающего результаты 32 проспективных исследований с участием в общей сложности 79036 человек (64±10 лет, 64% мужчин, 59% участников из Восточной Европы, 26% из Северной Америки) [43], где было проанализировано 17722 конечных точек. В исследовании измеряли как концентрацию Lp-PLA₂, так и активность этого фермента. Разброс показателей активности Lp-PLA₂ от исследования к исследованию был достаточно широкий: от 151 до 42 нмоль/мин/мл и зависел от метода определения, в то время как концентрация Lp-PLA₂, измеряемая методом ИФА (PLAC II assay), находилась в относительно узких пределах (среднее 312±95 мкг/л). Результаты метаанализа показали, что активность Lp-PLA₂ более тесно ассоциирована с уровнем проатерогенных липидов и ССР, чем концентрация Lp-PLA₂; концентрация Lp-PLA₂ была ассоциирована с риском ИБС и общей сердечно-сосудистой смертности и, в меньшей степени, с ишемическим инсультом.

Роль Lp-PLA₂ в прогнозе ССЗ была подтверждена более чем в 10 исследованиях. Так, например, в исследовании WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) с участием 1160 мужчин и женщин была показана высокая ассоциативная связь Lp-PLA₂ и СРБ с риском развития ССЗ [43]. С внесением поправок на традиционные ФР ССЗ значимая связь Lp-PLA₂ с ССЗ в отличие от СРБ сохранялась. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) средние концентрации Lp-PLA₂ и высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) были выше у тех,

у кого в впоследствии развились коронарные события [44]. В среднем, высокий уровень повышал прогноз ИБС на 10-14% [45].

Подытоживая, следует отметить, что предсказательная способность Lp-PLA₂ как биомаркера риска ССЗ представляет собой статистически значимую, но невысокую величину. Однако фармакологическое снижение ее активности на ~65% существенным снижением ССР у больных стабильной ИБС не сопровождалось [46].

СРБ

Хроническое воспаление характерно для всех фаз атеротромбогенеза и служит важнейшим патологическим звеном между образованием атеросклеротической бляшки и ее разрывом, приводящим к окклюзии сосуда и инфаркту. Наиболее изученным и широко применяемым в клинической практике маркером этого воспалительного процесса является СРБ.

СРБ — белок плазмы, который синтезируется в печени. Он участвует в опсонизации бактерий и активации системы комплемента; в сосудистой стенке он вызывает локальное повреждение эндотелия. СРБ является медиатором сердечно-сосудистой патологии [47]: он связывается с высокоатерогенными окисленными ЛНП, обнаруживается в атеросклеротических бляшках.

При атеросклерозе СРБ секретируется в незначительных количествах, поэтому для корректного определения его концентрации необходим высокочувствительный метод анализа [48]. За последние 30 лет СРБ активно использовался во всем мире с целью рутинной оценки ССР, и метод его определения высокочувствительным методом был одобрен FDA еще в 1998г. При этом к СРБ прибавляли префикс “высокочувствительный”, вЧСРБ, что вносило путаницу в терминологию, поскольку многие специалисты полагали, что определение “высокочувствительный” относится к белку, а не к методу. В 2005г FDA [49] обновила свои рекомендации в отношении СРБ, предложив ввести в маркировку наборов для определения СРБ высокочувствительным методом для оценки ССР “сердечный СРБ” или сСРБ, однако пока такое определение не стало общепринятым [50].

Интересно, что колебания концентрации СРБ в ходе длительных наблюдений соответствуют колебаниям концентрации общего ХС и систолического артериального давления [47]. Метаанализ, основанный на результатах 22 проспективных исследований, подтверждает, что в верхнем терциле концентрации СРБ, (средний уровень СРБ 2,4 мг/л), риск ИБС возрастает на 60%, по сравнению с нижним терцилем (средний уровень СРБ 1,0 мг/л). Метаанализ 54 проспективных исследований, включающих 160309 участников без ССЗ в анамнезе, показал, что концентрация СРБ ассоциируется с повышенным

риском ССЗ и смерти, обусловленной не ССЗ, с учетом введения необходимых поправок. СРБ в высокой концентрации повышает риск указанных событий в среднем на 30%. На сегодняшний день СРБ является наиболее перспективным биомаркером доклинического атеросклероза.

Рабочими группами ACC/АНА (American College of Cardiology/American Heart Association) по подготовке рекомендаций 2013г предложено использовать определение уровня СРБ в качестве дополнительного показателя в оценке ССР. Однако необходимо учитывать, что при наличии острого воспалительного процесса в организме оценка ССР по СРБ имеет ограничения.

Повторные измерения СРБ могут в определенной степени использоваться для мониторинга эффективности терапии статинами [51].

Группа экспертов Центра по контролю заболеваемости (CDC) и АНА (США) в своем отчете назвали СРБ независимым маркером ССР и одобрили его использование в качестве составной части оценки глобального риска ССЗ у бессимптомных лиц и, особенно, у лиц с промежуточным риском. Уровень СРБ <1 мг/л отражает низкий риск ССЗ, а уровень СРБ >3 мг/л — высокий риск ССЗ [52]. Таким образом, СРБ — доказанный биомаркер воспаления с широкой практикой применения в качестве независимого ФР ССЗ, связанных с атеросклерозом, и их осложнений.

Фибриноген

Обсуждая биохимические маркеры ССЗ, нельзя не остановиться на компонентах системы гемостаза, нарушения функционирования которой (гиперкоагуляция и/или гипофибринолиз) ассоциируются с развитием атеросклероза и тромбоза. Одной из ключевых молекул в каскаде свертывания крови является фибриноген — гликопротеин, который синтезируется в гепатоцитах и высвобождается в кровяное русло [53]. После расщепления фибриногена под действием тромбина образуется фибрин-мономер, который затем полимеризуется с образованием стабильного фибринового сгустка.

Помимо участия в процессе коагуляции фибриноген является белком острой фазы воспаления, а также служит лигандом для лейкоцитарного интегрина, обеспечивая миграцию лейкоцитов и, тем самым, воспалительный/иммунный ответ [54]. Продукт расщепления фибриногена фибрин влияет на проницаемость эндотелия и тонус сосудов, стимулирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, и так же, как фибриноген, служит аттрактантом для лейкоцитов [55]. Фибриноген обнаружил свойства кардиоспецифического биомаркера за счет того, что фибриновые сгустки или продукты их расщепления в высоких концентрациях обнаруживаются в составе атеросклеротических бляшек пораженных артерий [56].

Уровень циркулирующего фибриногена вариабелен: так, было обнаружено, что у пациентов с высоким уровнем фибриногена ($\geq 3,5$ г/л) на повторном визите в 30-50% случаев обнаруживали низкий уровень фибриногена, в то время как у 15-20% пациентов с низким уровнем фибриногена на повторном визите уровень фибриногена оказался высоким [57, 58].

Повышенный уровень фибриногена ассоциирован с риском хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и других воспалительных заболеваний; в 2016г циркулирующий фибриноген был одобрен FDA как маркер обострения ХОБЛ и как ФР смерти от этого заболевания [59]. Однако фибриноген рассматривается и как маркер сердечно-сосудистой патологии, о чем свидетельствуют результаты масштабных метаанализов, где оценивали роль этого маркера в прогнозе ССР. Так, метаанализ, основанный на результатах 18 исследований (4 тыс. случаев ИБС), показал, что при повышении уровня фибриногена в плазме крови на 1 г/л относительный риск ИБС возрастал на 80% [60]. К ограничениям проведенного анализа необходимо отнести невозможность оценить, насколько уровень фибриногена является независимым ФР ИБС и других сердечно-сосудистых исходов или исходов, не связанных с ССЗ. Согласно данным другого метаанализа, у здоровых лиц среднего возраста существует взаимосвязь между уровнем фибриногена в плазме крови и риском ИБС, инсульта, сердечно-сосудистой смерти, а также смерти не от ССЗ. Были обнаружены значимые ассоциации повышенного уровня фибриногена с утолщением интимы артерий и субклиническими проявлениями их атеросклеротического поражения; показано, что повышенный уровень фибриногена независимо от других факторов прогнозирует риск развития артериальной гипертензии и ишемического инсульта [61].

Подводя итог, необходимо отметить, что, согласно рекомендациям FDA, на данный момент фибриноген в повышенной концентрации используется как ФР смерти в результате ХОБЛ и других воспалительных заболеваний; его свойства как кардиоспецифического маркера, с течением времени и накопления данных, отошли на второй план.

Перспективные кардиоспецифические биомаркеры

Циркулирующие суммарные нитрат и нитрит ионы (NOx) — ФР сердечно-сосудистой смерти

Оксид азота (NO) — самый мощный вазорелаксант, вырабатываемый эндотелиальными клетками [62]. Нарушение его продукции и/или биодоступности является одной из главных причин эндотелиальной дисфункции. В силу высокой реакционной способности, измерение NO не применяется в лабораторных исследованиях. В случае крупных исследований прибегают к измерению стабильных

метаболитов NO, которыми являются циркулирующие NOx [63, 64]. Пул циркулирующих NOx пополняется эндогенно за счет синтеза семейством NO-синтаз и экзогенно с продуктами питания.

Было проведено первое в мире крупное проспективное исследование прогностических свойств циркулирующих NOx на выборке из московской популяции, (возраст 55+, 49% мужчин), с достаточной статистической мощностью анализа. Установлено, что высокая концентрация NOx >75 мкМ — независимый ФР сердечно-сосудистой смерти в течение 3-летнего периода наблюдения [65], ФР сердечно-сосудистой смерти в течение 8-летнего периода наблюдения у мужчин, и за этот же период — не связанный с полом ФР смерти от всех причин [66]. Полученные результаты согласуются с опубликованными позднее данными Фремингемского исследования [67], собственными данными авторов [68] и данными японских исследователей [69]. Кроме того, было обнаружено, что высокий уровень NOx ассоциирован с большим количеством хронических неинфекционных заболеваний, за исключением онкологических [70]. Таким образом, циркулирующий NOx в высокой концентрации (>70,0 мкМ) является независимым ФР сердечно-сосудистой смерти в краткосрочном периоде.

Комбинированные маркеры коронарного стеноза

Изучение клинического значения циркулирующих биомаркеров в диагностике и прогнозировании течения ССЗ показало, что недостаточную прогностическую мощность индивидуальных биомаркеров можно усилить интеграцией нескольких показателей и формированием комбинированных (комплексных) маркеров [12]. Тестирование такого мультимаркерного подхода показало его перспективность [71-73].

Среди всех одобренных FDA кардиоспецифических биомаркеров показателей, специфичных в отношении прогноза стеноза коронарных артерий, пока нет. В попытке восполнить этот пробел было проведено обследование когорты пациентов (n=500, мужчин 71%; средний возраст 61,2±9,4 лет), которым в диагностических целях были выполнены коронароангиография и дуплексное сканирование сонных артерий [74] и проведен анализ широкого спектра биохимических показателей крови.

Было показано, что комбинация таких показателей, как инсулин (одобрен FDA) и лептин (не имеет одобрения FDA) в виде отношения Лептин/Инсулин позволяет детектировать стеноз коронарных артерий у женщин. Так, при величине Лептин/Инсулин ≤4,4 вероятность его наличия почти в 5 раз выше (отношение шансов — 4,78; 95% доверительный интервал: 2,0-11,41; p=0,0004) по сравнению с теми, у кого эта величина >4,4; точность диагностики составила 69% чувствительность 69,47%; специфичность 64,52% [75, 76]. У мужчин значимой

в детекции стеноза коронарных артерий оказалась комбинация показателей адипонектин и эндотелин-1 (оба не имеют одобрения FDA) в виде их соотношения; при значении Адипонектин/Эндотелин-1 ≤7,0 вероятность наличия стеноза в ~4 раза выше (отношение шансов — 3,8, 95% доверительный интервал: 1,6-9,07; p=0,0018), чем у мужчин с величиной этого маркера >7,0. Диагностическая точность теста составила 72% при чувствительности 62,5% и специфичности 70%. Диагностика актуальна на фоне приема стандартной гипотензивной лекарственной терапии. Итогом исследования явился вывод о том, что с помощью комбинированных маркеров, Адипонектин/Эндотелин-1 и Лептин/Инсулин, можно стратифицировать соответственно мужчин и женщин на группы без стеноза/со стенозом коронарных артерий [75].

На этой же когорте пациентов были оценены диагностические возможности единой комбинации биомаркеров, названной авторами интегрированным биомаркером, или i-BIO, в которую вошли такие медико-биологические показатели как пол, толщина комплекса интима-медиа, наличие и количество атеросклеротических бляшек, степень стеноза коронарных артерий, одобренные FDA — уровень ТГ, глюкозы, вчСРБ, фибриногена и адипонектина [77]. Расчет индивидуальных значений i-BIO и анализ полученных данных показали, что значение i-BIO >4 баллов с чувствительностью 87,9% позволяет выявлять пациентов с наличием коронарного атеросклероза любой степени, а при величине i-BIO ≥9 баллов со специфичностью 79,8% позволяет исключить пациентов, не имеющих выраженного поражения коронарных артерий. При этом вероятность наличия коронарного атеросклероза среди пациентов с i-BIO >4 баллов в 7,3 раза выше по сравнению с лицами, имеющими i-BIO ≤4 баллов, тогда как вероятность наличия выраженного атеросклероза при значении i-BIO ≥9 баллов в 3,1 раза выше, чем у пациентов с i-BIO <9 баллов [77].

Таким образом, комбинированные биомаркеры объединяют несколько отдельных биомаркеров, которые в заявленном алгоритме служат достижению единого интерпретирующего вывода. С помощью предложенных комбинированных маркеров можно до проведения инвазивной коронарографии стратифицировать пациентов по вероятности наличия коронарного атеросклероза и его выраженности. Установленные взаимосвязи требуют подтверждения в дополнительных исследованиях.

Заключение

В представленной первой части обзора суммированы определения и классификация биомаркеров, методы их валидации. Рассмотрены маркеры атеросклероза, валидированные FDA, что, как пра-

вило, часто служит необходимым и достаточным дополнением диагностики заболевания, оценки его тяжести, выбора адекватной терапии и мониторинга ее безопасности и эффективности, а также важным средством прогнозирования течения и исходов заболевания. Представлена эволюция диагностической ценности кардиоспецифических биомаркеров и новые биомаркеры — результат соб-

ственных исследований авторов. Во второй части обзора будут рассмотрены кардиоспецифические, валидированные FDA, биомаркеры сердечной недостаточности, ишемии, фиброза и некроза миокарда.

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

Литература/References

1. Vasan RS. Biomarkers of Cardiovascular Disease. Molecular Basis and Practical Considerations. *Circulation*. 2006;113(19):2335-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.
2. Anichkov DA, Shostak NA. New markers for cardiovascular risk: from studies to clinical guidelines. *The Clinician*. 2014;8(1):4-8. (In Russ.) Аничков Д.А., Шостак Н.А. Новые маркеры сердечно-сосудистого риска: от исследований к клиническим рекомендациям. *Клиницист*. 2014;8(1):4-8. doi:10.17650/1818-8338-2014-1-4-8.
3. Gumanova NG. Analytical complex of biochemical markers for preclinical diagnosis and prevention of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):117-27. (In Russ.) Гуманова Н.Г. Аналитический комплекс биохимических маркеров для доклинической диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(5):117-27. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-117-127.
4. Don ES, Tarasov AV, Epshtein OI, Tarasov SA. The biomarkers in medicine: search, choice, study and validation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2017;62(1):52-9. (In Russ.) Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация. *Клин лабор диагн*. 2017;62(1):52-9. doi:10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59.
5. Magruk MA, Mosikyan AA, Babenko AY. Biomarkers associated with atherogenesis: current status and promising areas. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):148-52. (In Russ.) Маррук М.А., Мосикян А., Бабенко А.Ю. Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом: актуальный статус и перспективные направления. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):148-52. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-148-152.
6. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate end points: preferred definitions and conceptual frame work. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989.
7. Biomarkers, EndpointS, and other Tools (BEST) Resource. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791>.
8. CDER Biomarker Qualification Program. <https://www.fda.gov/drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs/cder-biomarker-qualification-program>.
9. Heinonen TM, Aamer M, Marshall C, et al. Cardiovascular biomarkers and surrogate end points: key initiatives and clinical trial challenges. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(8):989-94. doi:10.1586/erc.12.84.
10. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk. A Scientific Statement from the AHA. *Circulation*. 2009;119:2408-16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192278.
11. Wang TJ. Assessing the Role of Circulating, Genetic, and Imaging Biomarkers in Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation*. 2011;123:551-65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912568.
12. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB Jr, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27(2):157-72. doi:10.1002/sim.2929.
13. Cook NR. Use and Misuse of the Receiver Operating Characteristic Curve in Risk Prediction. *Circulation*. 2007;115:928-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.672402.
14. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-provincial Cohort Study. *JAMA*. 2004;291:2591-9. doi:10.1001/jama.291.21.2591.
15. Moons KG, de Groot JA, Linnet K, et al. Quantifying the added value of a diagnostic test or marker. *Clin Chem*. 2012;58:1408-17. doi:10.1373/clinchem.2012.182550.
16. Niiranen TJ, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease: recent novel outlooks on risk factors and clinical approaches. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(7):855-69. doi:10.1080/14779072.2016.1176528.
17. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Transl Med*. 2016;4(10):194. doi:10.21037/atm.2016.05.19.
18. Penttilä I, Penttilä K, Rantanen T. Laboratory diagnosis of patients with acute chest pain. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38:187-97. doi:10.1515/CCLM.2000.027.
19. Jialal I, Sokoll LJ. Am J Clin Pathol. Clinical Utility of Lactate Dehydrogenase in Determining the Severity of Hemolysis in Sickle Cell Anemia. 2015;143(2):158-9. doi:10.1309/AJCTP0FC8QFYDFA.
20. Lewandowski KB. Cardiac markers of myocardial necrosis: a history and discussion of milestones and emerging new trends. *Clin Lab Med*. 2014;34(1):31-41. doi:10.1016/j.cl.2013.11.001.
21. Pöyhönen P, Kymälä M, Vesterinen P, et al. Peak CK-MB has a strong association with chronic scar size and wall motion abnormalities after revascularized non-transmural myocardial infarction — a prospective CMR study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;8:18(1):27. doi:10.1186/s12872-018-0767-7.
22. Hendgen-Cotta U, Kelm M, Rassaf T. Myoglobin functions in the heart. *Free Radic Biol Med*. 2014;73:252-9. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.05.005.
23. Arnett D, Blumenthal R, Albert M, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e563-e595. doi:10.1161/CIR.0000000000000677.
24. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
25. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2015;36(9):539-50. doi:10.1093/eurheartj/ehv571.

26. Frikke-Schmidt R. HDL cholesterol and apolipoprotein A-I concentrations and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: Human genetics to unravel causality. *Atherosclerosis*. 2020;299:53-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.002.
27. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384:626-35. doi:10.1016/S0140-6736(14)61177-6.
28. Anderson NL. The clinical plasma proteome: a survey of clinical assays for proteins in plasma and serum. *Clin Chem*. 2010;56(2):177-85. doi:10.1373/clinchem.2009.126706.
29. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302(18):1993-2000. doi:10.1001/jama.2009.1619.
30. Eckel RH, Cornier M. Update on the NCEP ATP-III emerging cardiometabolic risk factors. *BMC Med*. 2014;12:115. doi:10.1186/1741-7015-12-115.
31. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307:2499-506. doi:10.1001/jama.2012.6571.
32. Ezhov M V, Sergienko I V, Aronov DM, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;3:5-22. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-44-51.
33. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
34. Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem*. 2004;37(5):333-43. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.12.007.
35. Stefanutti C, Morozzi C. HyperLp(a) lipoproteinaemia: unmet need of diagnosis and treatment? *Blood Transfus*. 2016;14:408-12. doi:10.2450/2016.0027-16.
36. Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):598-608. doi:10.1001/archinte.168.6.598.
37. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. EAS Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844-53. doi:10.1093/eurheartj/ehq386.
38. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality. *JAMA*. 2009;302(4):412-23. doi:10.1001/jama.2009.1063.
39. Tsimikas S, Stros ES. The dedicated "Lp(a) clinic": a concept whose time has arrived? *Atherosclerosis*. 2020;300:1-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.003.
40. O'Riordan M. FDA Approves Lp-PLA2 Test for Patients without Existing Coronary Disease. <https://www.medscape.com/viewarticle/836640>.
41. Stefano A, Liliana M, Federica T, et al. Lp-PLA2, a new biomarker of vascular disorders in metabolic diseases *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019;33:2058738419827154. doi:10.1177/2058738419827154.
42. Stafforini DM. Plasma PAF-AH (PLA2G7): Biochemical properties, association with LDLs and HDLs, and regulation of expression. *The Enzymes*. 2015;38:71-93. doi:10.1016/bs.enz.2015.09.004.
43. Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9725):1536-44. doi:10.1016/S0140-6736(10)60319-4.
44. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 2000;19:343(16):1148-55. doi:10.1056/NEJM200010193431603.
45. Li D, Zhao L, Yu J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary heart disease: Review and meta-analysis *Clin Chim Acta*. 2017;465:22-9. doi:10.1016/j.cca.2016.12.006.
46. Wallentin L, Held C, Armstrong PW, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is a Marker of Risk But Not a Useful Target for Treatment in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6):e003407. doi:10.1161/JAHA.116.003407.
47. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. Emerging Risk Factors Collaboration C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40. doi:10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
48. Rudolf J, Lewandowski KB. Cholesterol, lipoproteins, high-sensitivity C-reactive protein, and other risk factors for atherosclerosis *Clin Lab Med*. 2014;34:113-27. doi:10.1016/j.cl.2013.11.003.
49. Review Criteria for Assessment of C Reactive Protein (CRP), High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) and Cardiac C-Reactive Protein (cCRP) Assay. 2005. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/review-criteria-assessment-c-reactive-protein-crp-high-sensitivity-c-reactive-protein-hscrp-and-0>.
50. Rifai N, Ballantyne C, Cushman M, et al. Point: High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiac C-Reactive Protein Assays: Is There a Need to Differentiate? *Clinical Chemistry*. 2006;52(7):1254-6. doi:10.1373/clinchem.2006.070904.
51. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:397-408. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.016.
52. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;28;107(3):499-511. doi:10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
53. Lowe G, Rumley A, Mackie J. Plasma fibrinogen. *Ann Clin Biochem*. 2004;41(6):430-40. doi:10.1258/0004563042466884.
54. Forsyth CB, Solovjov DA, Ugarova TP, Plow EF. Integrin α M β 2-Mediated Cell Migration to Fibrinogen and Its Recognition Peptides. *J Exp Med*. 2001;193(10):1123-34. doi:10.1084/jem.193.10.1123.
55. Tousoulis D, Papageorgio N. Fibrinogen and cardiovascular disease: Genetics and biomarkers. *Blood Rev*. 2011;25(6) 239-45. doi:10.1016/j.blre.2011.05.001.
56. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, et al. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis*. 2009;20:15-20. doi:10.1097/MCA.0b013e3283109065.
57. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005;294:1799-809. doi:10.1001/jama.294.14.1799.
58. Rønnow SR, Sand JMB, Langholm LL. Type IV collagen turnover is predictive of mortality in COPD: a comparison to fibrinogen

- in a prospective analysis of the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2019;20:63. doi:10.1186/s12931-019-1026-x.
59. Miller BE, Tal-Singer R, Rennard SI, et al. Plasma Fibrinogen Qualification as a Drug Development Tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Perspective of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(6):607-13. doi:10.1164/rccm.201509-1722PP.
60. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 1998;279:1477-82. doi:10.1155/2020/8743548.
61. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1993;118:956-63. doi:10.7326/0003-4819-118-12-199306150-00008.
62. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-42.
63. Metelskaya VA, Gumanova NG. Screening-method for nitric oxide metabolites determination in human serum. *Clin Lab Diagn.* 2005;6:15-18. (In Russ.) Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека. *Клин лаб диагн.* 2005;6:15-8.
64. Gumanova NG, Klimushina MV, Metelskaya VA. Optimization of Single-Step Assay for Circulating Nitrite and Nitrate Ions (NOx) as Risk Factors of Cardiovascular Mortality. *VA. Bull Exp Biol Med.* 2018;165(2):284-7. (In Russ.) Гуманова Н.Г., Климушина М.В., Метельская В.А. Оптимизация метода одноэтапного определения циркулирующих нитрит- и нитрат-ионов (NOx) как фактора риска сердечно-сосудистой смерти. *Бюлл Эксперим Биол Мед.* 2018;165(2):284-7. doi:10.1007/s10517-018-4149-z.
65. Gumanova NG, Deev AD, Zhang W, et al. Serum nitrite and nitrate levels, NOx, can predict cardiovascular mortality in the elderly in a 3-year follow-up study. *Biofactors.* 2017;2;43(1):82-9. doi:10.1002/biof.1321.
66. Gumanova NG, Deev AD, Kots AY, et al. Elevated levels of serum nitrite and nitrate, NOx, are associated with increased total and cardiovascular mortality in an 8-year follow-up study. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(3):e13061. doi:10.1111/eci.13061.
67. Maas R, Xanthakis V, Göen T, et al. Plasma Nitrate and Incidence of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in the Community: The Framingham Offspring Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;18(6):e006224. doi:10.1161/JAHA.117.004222.
68. Gumanova NG, Klimushina MV, Smetnev SA, et al. Levels of nitric oxide metabolites, adiponectin and endothelin are associated with SNPs of the adiponectin and endothelin genes. *Biomed Rep.* 2019;11(4):154-64. doi:10.3892/br.2019.1238.
69. Hayashi T, Nomura H, Osawa M, et al. Nitric oxide metabolites are associated with survival in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(9):1398-403. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01296.x.
70. Gumanova NG, Deev AD, Klimushina MV, et al. Serum nitrate and nitrite are associated with the prevalence of various chronic diseases except cancer. *Int Angiol.* 2017;36(2):160-6. doi:10.23736/S0392-9590.16.03674-9.
71. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2008;358:2107-16. doi:10.1056/NEJMoa0707064.
72. Koenig W. Integrating biomarkers: the new frontier? *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2010;242:117-23. doi:10.3109/00365513.2010.493427.
73. Wang TJ. Multiple biomarkers for predicting cardiovascular events: lessons learned. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2092-5. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.019.
74. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Selection for the quantitative evaluation method of coronary arteries based upon comparative analysis of angiographic scales. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;6:24-9. (In Russ.) Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. *Российский кардиологический журнал.* 2014;6:24-9. doi:10.15829/1560-4071-2014-6-24-29.
75. Gumanova NG, Gavrilova NE, Chernushevich OI, et al. Ratios of leptin to insulin and adiponectin to endothelin are sex-dependently associated with extent of coronary atherosclerosis. *Biomarkers.* 2017;22(3-4):239-45. doi:10.1080/1354750X.2016.1201539.
76. Gumanova NG, Klimushina MV, Gavrilova NE, Metelskaya VA. Combined markers of initial stages of coronary atherosclerosis. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2017;63;3:272-7. (In Russ.) Гуманова Н.Г., Климушина М.В., Гаврилова Н.Е., Метельская В.А. Комбинированные маркеры начальной стадии атеросклероза коронарных артерий. *Биомедицинская химия.* 2017;63(3):272-7. doi:10.18097/PBMC20176303272.
77. Metelskaya VA. Multimarker diagnostic panels for atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;8:65-73. (In Russ.) Метельская В.А. Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели. *Российский кардиологический журнал.* 2018;8:65-73. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-65-73.

Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020

Гриневиц В. Б., Губонина И. В., Дошицин В. Л., Котовская Ю. В.^{##}, Кравчук Ю. А.^{##}, Педь В. И., Сас Е. И., Сыров А. В., Тарасов А. В., Тарзимова А. И.^{##}, Ткачёва О. Н.[#], Трухан Д. И.

Национальная медицинская Ассоциация по изучению Сочетанных Заболеваний (НАСЗ);
Профессиональный фонд содействия развитию медицины “ПРОФМЕДФОРУМ”. Москва, Россия

Научные рецензенты: Академик РАН, профессор Оганов Р. Г. (Москва), Академик РАН, профессор Маев И. В. (Москва), профессор Шальнова С. А. (Москва).

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Коморбидные пациенты являются наиболее уязвимой группой, у которой риск неблагоприятных исходов особенно высок. Проблема ведения коморбидных пациентов в условиях пандемии требует комплексного подхода, направленного как на оптимальное ведение коморбидных состояний у пациентов, которые находятся в условиях самоизоляции, в условиях вынужденных ограничений посещения медицинских учреждений, так и на ведение коморбидных состояний у пациентов, заболевших COVID-19. Представленный вашему вниманию консенсус охватывает эти два аспекта ведения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также обращается к полиорганному осложнению COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, коморбидность, проницаемость барьера слизистой оболочки, заболевания сердечно-сосудистой системы,

мы, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, болезни органов пищеварения.

Отношения и деятельность: нет.

[#] — Научный руководитель проекта.

^{##} — Научные координаторы проекта.

Поступила 15/06-2020

Принята к публикации 29/06-2020



Для цитирования: Гриневиц В. Б., Губонина И. В., Дошицин В. Л., Котовская Ю. В., Кравчук Ю. А., Педь В. И., Сас Е. И., Сыров А. В., Тарасов А. В., Тарзимова А. И., Ткачёва О. Н., Трухан Д. И. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. doi:10.15829/1728-8800-2020-2630

Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020

Grinevich V. B., Gubonina I. V., Doshchitsin V. L., Kotovskaya Yu. V.^{##}, Kravchuk Yu. A.^{##}, Ped V. I., Sas E. I., Syrov A. V., Tarasov A. V., Tarzimanova A. I.^{##}, Tkacheva O. N.[#], Trukhan D. I.

National Medical Association for the Study of the Multimorbidity; Fund “PROFMEDFORUM”. Moscow, Russia

Peer reviewers: Oganov R. G. (Moscow), Academician of RAS, Professor; Mayev I. V. (Moscow), Academician of RAS, Professor; Shalnova S. A. (Moscow), Professor.

The pandemic of the novel coronavirus infection (COVID-19), caused by SARS-CoV-2, has become a challenge to healthcare systems in all countries of the world. Patients with comorbidity are the most vulner-

able group with the high risk of adverse outcomes. The problem of managing these patients in context of a pandemic requires a comprehensive approach aimed both at the optimal management in self-iso-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tarzimanova@mail.ru

[Гриневиц В. Б. — д.м.н., профессор, зав. 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей), ФГБВОУ ВО Военно-медицинская Академия им. С. М. Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-1095-8787, Губонина И. В. — к.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), ФГБВОУ ВО Военно-медицинская Академия им. С. М. Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-6302-7767, Дошицин В. Л. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава, Москва, ORCID: 0000-0001-8874-4108, Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава, Москва, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Кравчук Ю. А. — д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей), ФГБВОУ ВО Военно-медицинская Академия им. С. М. Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8347-0531, Педь В. И. — д.м.н., профессор, ФГБВОУ ВО Военно-медицинская Академия им. С. М. Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-3724-7301, Сас Е. И. — д.м.н., профессор, ФГБВОУ ВО Военно-медицинская Академия им. С. М. Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-8445-8363, Сыров А. В. — к.м.н., зав. отделением кардиологии Консультативно-диагностический центр № 6 Департамента Здравоохранения г. Москвы; кафедра общей врачебной практики ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, ORCID: 0000-0002-2536-5781, Тарасов А. В. — д.м.н., врач кардиолог-аритмолог; зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-4277-1711, Тарзимова А. И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Ткачёва О. Н. — д.м.н., профессор, директор ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный гериатр Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Трухан Д. И. — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО Омский государственный Университет Минздрава России, Омск, ORCID: 0000-0002-1597-1876].

lated patients not visiting medical facilities, and management of comorbidities in patients with COVID-19. The presented consensus covers these two aspects of managing patients with cardiovascular disease, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, gastrointestinal disease, and also pay attention to the multiple organ complications of COVID-19.

Key words: COVID-19, comorbidity, permeability of mucosa, cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, gastrointestinal diseases.

Relationships and Activities: none.

— Research supervisor

— Research coordinators

Grinevich V.B. ORCID: 0000-0002-1095-8787, Gubonina I.V. ORCID: 0000-0002-6302-7767, Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Kravchuk Yu.A. ORCID: 0000-0001-8347-0531,

Ped V.I. ORCID: 0000-0002-3724-7301, Sas E.I. ORCID: 0000-0002-8445-8363, Syrov A.V. ORCID: 0000-0002-2536-5781, Tarasov A.V. ORCID: 0000-0003-4277-1711, Tarzimanova A.I.* ORCID: 0000-0001-9536-8307, Tkacheva O.N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Trukhan D.I. ORCID: 0000-0002-1597-1876.

*Corresponding author: tarzimanova@mail.ru

Received: 01/06-2020

Accepted: 04/06-2020

For citation: Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., Sas E.I., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tarzimanova A.I., Tkacheva O.N., Trukhan D.I. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2630

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — блокаторы кальциевых каналов, АЛТ — аланиминотрансфераза, АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 типа, АСК — ацетилсалициловая кислота, ББ — бета-адреноблокаторы, БК — болезнь Крона, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ГКС — глюкокортикостероиды, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ДИ — доверительный интервал, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИПП — ингибиторы протонной помпы, КТ — компьютерная томография, КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, НФГ — нефракционированный гепарин, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбнST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСнST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОР — отношение рисков, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РФА — Российская гастроэнтерологическая ассоциация, РНК — рибонуклеиновая кислота, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СО — слизистая оболочка, СРК — синдром раздраженного кишечника, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФГДС — фиброэзофагогастродуоденоскопия, ФП — фибрилляция предсердий, ХКС — хронический коронарный синдром, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХП — хронический панкреатит, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ЯБ — язвенная болезнь, ЯК — язвенный колит, 5-АК — 5-аминосалициловая кислота, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, ESC — European Society of Cardiology.

Содержание

Введение	137
Раздел 1. Заболевания сердечно-сосудистой системы	137
1.1. Артериальная гипертензия	137
1.2. Хронический коронарный синдром	138
1.3. Острый коронарный синдром (острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия)	139
1.4. Нарушение ритма сердца	141
1.5. Миокардит и перикардит	143
1.6. Сердечная недостаточность	144
1.7. Тромбоэмболия легочной артерии	145
Раздел 2. Хронические заболевания лёгких	148
2.1. Хроническая обструктивная болезнь легких	148
Раздел 3. Заболевания эндокринной системы	151
3.1. Сахарный диабет	151
Раздел 4. Гастроэнтерологическая патология	153
4.1. Гастроэнтерологические проявления COVID-19	153
4.2. Кислото-зависимые заболевания желудочно-кишечного тракта	156
4.3. Заболевания печени	159
4.4. Воспалительные заболевания кишечника	163
4.5. Синдром раздражённого кишечника	165
4.6. Хронический панкреатит	167

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, является вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы. Однако для этого заболевания характерна высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней.

Анализ факторов, связанных с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19, указывает на важную роль коморбидной патологии. К состояниям, которые ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, относят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), фибрилляцию предсердий (ФП)), сахарный диабет (СД), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), заболевания печени. Это означает, что профилактические меры в период пандемии COVID-19 должны складываться как из мероприятий по предотвращению инфицирования, так и мероприятий, направленных на оптимальный контроль коморбидных состояний.

В настоящее время нет универсальных рекомендаций по лечению COVID-19, лечение основывается на представлениях о патогенезе заболевания и носит синдромный подход. Многие лекарственные препараты и их комбинации применяются off-label. В таких условиях особое значение имеет безопасность лекарственной терапии, учет рисков возможных межлекарственных взаимодействий, что особенно актуально у коморбидных пациентов.

Цель данного документа — предоставить врачам практические рекомендации и важную информацию, которая может быть полезна при ведении всего спектра коморбидных пациентов в условиях пандемии COVID-19 — как неинфицированных, так и переносящих COVID-19. Обобщена информация по лечению хронических и острых заболеваний сердечно-сосудистой системы, ХОБЛ, СД, гастроэнтерологической патологии.

Раздел 1. Заболевания сердечно-сосудистой системы

Пандемия COVID-19 представляет особую угрозу для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Возникновение COVID-19 сопровождается высоким риском тромботических осложнений, острого коронарного синдрома (ОКС), нарушений сердечного ритма, что значительно ухуд-

шает прогноз пациентов. Смертность у больных с COVID-19 и сердечно-сосудистой патологией существенно выше, чем у пациентов без заболеваний сердца.

Кроме того, известно, что некоторые лекарственные препараты, используемые при лечении COVID-19, обладают нежелательными эффектами в отношении сердечно-сосудистой системы, что проявляется целым рядом осложнений.

В настоящее время появляются новые данные об особенностях течения COVID-19 при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, внедряются современные методы профилактики и лечения данной инфекции, что нашло отражение в представленном документе.

1.1. Артериальная гипертензия

АГ диагностируется более чем у 30% пациентов с COVID-19 [1]. Высокая распространенность АГ при COVID-19 не подразумевает причинную связь между этими заболеваниями, т.к. наиболее часто АГ страдают люди пожилого возраста и именно они подвергаются высокому риску инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Наличие АГ ухудшает прогноз пациентов с COVID-19 и повышает риск летального исхода более чем в 2 раза [2].

Факторами риска развития неблагоприятного прогноза у больных АГ с COVID-19 считают пожилой возраст, нарушения иммунной системы, обсуждается роль повышения ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [3].

Предметом дискуссий остается вопрос о влиянии приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на увеличение риска инфицирования и более тяжелого течения COVID-19. Эти выводы были сделаны на основании первоначальных сообщений из Китая и последующих доказательств того, что наличие коморбидных состояний, таких как АГ, ХСН, ИБС, СД, заболевания почек и возраст старше 70 лет связано с более тяжелым течением и повышенным риском смерти у госпитализированных пациентов, инфицированных COVID-19 [1].

Предположение о неблагоприятных эффектах приема иАПФ или БРА возникло из-за того, что вирус связывается с ферментом АПФ2 для проникновения в клетки, и результатов небольших работ на животных, показавших увеличение активности АПФ2 рецепторов коры почек крыс на фоне лечения иАПФ лизиноприлом и БРА лозартаном [4], в то время как на людях эффект компенсаторного повышения АПФ2 не показан. Эта информация послужила основой предположения о возможном неблагоприятном эффекте иАПФ и БРА в контексте пандемии COVID-19. Однако в настоящий момент отсутствуют данные о повышенной воспри-

имчивости или более тяжелом течении COVID-19 у пациентов, получающих иАПФ или БРА [5]. Ряд авторов считают, что имеются косвенные данные о возможном протективном действии этих препаратов при COVID-19 [6].

Коррекция АГ у больных с COVID-19 проводится исходя из общих клинических рекомендаций. Основой антигипертензивной терапии являются 5 классов препаратов: иАПФ, БРА, бета-адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (АК) и диуретики [7]. Все группы антигипертензивных препаратов могут применяться для лечения АГ при COVID-19. Экспертами Европейского общества кардиологов опубликовано заявление о том, что данных о неблагоприятных эффектах иАПФ и БРА на течение COVID-19 нет, их прием рекомендуется продолжать [6].

Многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями показано, что монотерапия эффективно снижает артериальное давление (АД) лишь у ограниченного числа пациентов АГ, большинству пациентов для контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов. К ним относятся: иАПФ + диуретик; БРА + диуретик; иАПФ + АК; БРА + АК, дигидропиридиновый АК + ББ, АК + диуретик, ББ + диуретик [7]. Принципы комбинированной терапии для лечения АГ сохраняются и в условиях пандемии COVID-19.

Учитывая, что наиболее тяжелое течение и высокий риск неблагоприятного исхода COVID-19 отмечаются у пациентов пожилого возраста, течение и лечение АГ в этой группе имеет свои особенности. Альтернативой препаратам, влияющим на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), при лечении пожилых пациентов с систолической АГ могут быть АК и диуретики. В современных рекомендациях по лечению пациентов с коморбидной патологией отмечены результаты исследования Syst-Eur, показавшие высокую антигипертензивную эффективность нитрендипина и его церебропротективные свойства [8]. Среди диуретических препаратов, применяющихся для лечения АГ, наиболее высокой эффективностью обладает индапамид. По сравнению с гидрохлоротиазидом и хлорталидоном индапамид характеризуется метаболической нейтральностью, в меньшей степени влияет на уровень калия и магния (это особенно важно с точки зрения безопасности применения гидроксихлорохина, удлиняющего интервал QTc), имеет более выраженные органопротективные свойства, поэтому его назначение более предпочтительно [9].

Следует отметить, что назначение противовирусной терапии комбинацией лопинавира и ритонавира имеет ограничения в контексте антигипертензивной терапии у пациентов с COVID-19: данная комбинация может усиливать антигипертензивный эффект некоторых препаратов и в ряде случаев требует коррекции их дозы; применение эплеренона противопоказано при назначении комбинированной противовирусной терапии [6].

Резюме:

1. АГ является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы при COVID-19. Наличие АГ ухудшает прогноз пациентов с COVID-19 и повышает риск летального исхода более чем в 2 раза.
2. Коррекция АГ у больных COVID-19 проводится исходя из общих клинических рекомендаций.
3. Назначение противовирусной терапии с комбинацией лопинавира и ритонавира имеет некоторые ограничения в выборе антигипертензивной терапии, может усиливать антигипертензивный эффект некоторых препаратов и в ряде случаев требует коррекции их дозы.

1.2. Хронический коронарный синдром

Пациенты с хронической ИБС составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и смерти, а также обострения ранее стабильного течения ИБС [6]. Пожилые пациенты с сопутствующими состояниями чаще инфицируются SARS-CoV-2, в особенности при наличии АГ, ИБС и СД [10]. В настоящее время остается неясным, сохраняется ли риск сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде заболевания [5].

В 2019г опубликованы новые европейские рекомендации по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов. Применяемый ранее термин стабильная ИБС был заменен на хронический коронарный синдром (ХКС) [11].

Выделено 6 клинических сценариев ХКС:

1. Пациенты с подозрением на ИБС со стабильными симптомами стенокардии и/или одышки;
2. Пациенты с вновь развившейся сердечной недостаточностью (СН) или систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и подозрением на ИБС;
3. Бессимптомные или симптомные стабильные пациенты <1 года после ОКС или реваскуляризации;
4. Бессимптомные пациенты и пациенты с симптомами >1 года после установки диагноза или реваскуляризации;
5. Пациенты, имеющие стенокардию, с возможным вазоспастическим или микрососудистым патогенезом болезни;
6. Бессимптомные пациенты, у которых ИБС была обнаружена при скрининге.

Данные варианты ХКС включают пациентов с различным риском сердечно-сосудистых событий, причем любой клинический сценарий может закончиться дестабилизацией в виде развития ОКС, что следует учитывать во время пандемии COVID-19.

У пациентов с ХКС лечение COVID-19 проводится по общим принципам. Бессимптомное и легкое течение не требует медикаментозной терапии за исключением жаропонижающих средств. Препаратом выбора является парацетамол в дозе 1000 мг не более 4-х раз/сут. [12, 13]. Важным компонентом лечения является выполнение дыхательных упражнений и отдых в положении на животе. Не рекомендуется спать в положении на спине [13, 14]. Обязателен контроль АД и пульса.

Рекомендуется продолжить прием препаратов, назначенных в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ХКС, с особым вниманием к терапии, стабилизирующей атеросклеротическую бляшку (статины, аспирин, блокаторы РААС, ББ). В настоящее время нет доказательств рисков, ассоциированных с приемом сердечно-сосудистых препаратов, вероятностью заражения и тяжестью течения COVID-19 [5, 6]. Статины оказывают множественные иммуномодулирующие эффекты и могут способствовать повышению врожденного противовирусного иммунного ответа. Имеются неоспоримые доказательства того, что отказ от планового приема ингибиторов РААС существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда (ИМ), инсульта). Пациентам любого возраста, принимающим ацетилсалициловую кислоту (АСК) в низких дозах при заболеваниях сердца, следует продолжить прием препарата. Пациенты, планово принимающие оральные антикоагулянты, должны продолжить их прием [5].

У пациентов с ХКС и подтвержденной вирусной пневмонией необходимо рассмотреть вопрос о назначении низкомолекулярного гепарина (НМГ) на основании тяжести поражения легких, оценки риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений [12-14].

В случае назначения комбинированной терапии лопиновира с ритонавиром следует помнить о возможности развития лекарственных взаимодействий и не назначать ее совместно с клопидогрелем, тикагрелором, ивабрадином, ранолазином, симvastатином. При назначении лопиновира с ритонавиром максимальная суточная доза розувастатина составляет 10 мг/сут., аторвастатина — 20 мг/сут., может потребоваться снижение дозы ББ. При назначении гидроксихлорохина может потребоваться снижение дозы метопролола и небиволола [6]. С учетом повышенного риска развития желудочковых аритмий на фоне приема гидроксихлорохина и азиомицина целесообразно воздержаться от применения этих препаратов у пациентов с ХКС в амбулаторных условиях и без динамического электрокардиографического (ЭКГ) контроля интервала QT [12, 13, 15, 16].

Резюме:

1. Пациенты с ХКС составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и смерти, а также обострения ранее стабильного течения ИБС.
2. Пациентам с ХКС и COVID-19 рекомендуется продолжить прием всех плановых кардиологических препаратов с особым вниманием к терапии, стабилизирующей атеросклеротическую бляшку (статины, аспирин, блокаторы РААС, ББ).
3. У пациентов с ХКС и подтвержденной вирусной пневмонией необходимо рассмотреть вопрос о назначении НМГ на основании тяжести поражения легких, оценки риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений.
4. В случае назначения комбинированной терапии лопиновира с ритонавиром противопоказан прием клопидогреля, тикагрелла, ивабрадина, ранолазина, симvastатина.
5. Целесообразно воздержаться от применения азитромицина и гидроксихлорохина у пациентов с ХКС в амбулаторных условиях и без динамического ЭКГ контроля интервала QT из-за увеличения риска развития желудочковых аритмий.

1.3. Острый коронарный синдром

ОКС — любое сочетание клинических признаков или симптомов, заставляющих подозревать острый ИМ или нестабильную стенокардию.

Консенсус китайских экспертов по диагностике и лечению острого ИМ в контексте профилактики и контроля COVID-19 выделяет 5 ключевых принципов для диагностики и лечения ОКС в условиях пандемии: близость места оказания медицинской помощи, обеспечение эпидемической безопасности пациентов и персонала, транспортировка в назначенные лечебные учреждения, дистанционные консультации, приоритет тромболизиса в лечении [17].

Подробно эти ключевые принципы рассмотрены в рекомендациях [5] Российского кардиологического общества. В целом тактика ведения пациентов с ОКС не должна отличаться от стандартно принятой [6].

Маршрутизация пациентов. Пациенты с ОКС и с подозрением на COVID-19 должны направляться в стационары, имеющие возможность проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [6].

В случае наличия в регионе нескольких ЧКВ-центров, расположенных на небольшом расстоянии (например, в пределах одного города) следует рассмотреть возможность направлять пациентов с подтвержденной COVID-19 или высоким риском инфекции (симптомы, установленный контакт с больным) и ОКС в один изолированный ЧКВ-центр.

При наличии только одного ЧКВ-центра, располагающего несколькими рентгеноперационными, одна из них должна быть выделена в изолированную зону для инфицированных пациентов, со строгим разделением потоков пациентов с COVID-19 (или с высокой вероятностью) и неинфицированных, включая отдельные палаты реанимации и интенсивной терапии.

При наличии одного ЧКВ-центра с одной рентгеноперационной необходимо разделение потоков пациентов в зависимости от эпидемиологического статуса, включая отдельные палаты реанимации и интенсивной терапии, и внедрение протокола проведения интервенционных вмешательств инфицированным пациентам с соблюдением необходимых мер защиты и проведением заключительной дезинфекции.

При изменении порядка маршрутизации пациентов с ОКС необходимо учитывать имеющиеся региональные особенности (доступные возможности проведения реперфузионной терапии, дополнительный коечный фонд, возможности амбулаторного наблюдения в случае ранней выписки), текущую эпидемиологическую ситуацию и её прогнозируемую динамику [5].

Обеспечение эпидемической безопасности пациентов и персонала. Оценку эпиданамнеза, наличия симптомов, характерных для COVID-19 (особенно одышки), измерение температуры тела необходимо проводить на возможно более ранних этапах оказания помощи, оптимально — на догоспитальном этапе. Больных с высокой вероятностью наличия COVID-19 необходимо госпитализировать в профилированные стационары, при их наличии в регионе.

В учреждениях на уровне приёмных отделений необходимо организовать оценку поступающих пациентов с ОКС, более детальную у пациентов в стабильном состоянии. Потоки пациентов с ОКС без симптомов вирусной инфекции или пневмонии, с низкой вероятностью COVID-19, и пациентов с известным контактом с инфицированными и/или симптомами COVID-19 целесообразно разделить с момента поступления в стационар, однако все экстренно госпитализированные в стационар пациенты, вплоть до лабораторного исключения COVID-19, должны рассматриваться как инфицированные.

Экстренная помощь пациентам должна оказываться с неукоснительным соблюдением мер эпидемиологической защиты, необходима специальная подготовка персонала для минимизации связанных с данными мерами задержек.

Экстренно госпитализируемые с представлением об ОКС пациенты должны подвергаться в стационаре тестированию на COVID-19. У пациентов с отрицательным тестом в стабильном состоянии следует рассматривать раннюю выписку из стационара на амбулаторное наблюдение для увеличения доступности коечного фонда и снижения риска инфицирования в условиях стационара.

Транспортировка. Следует рассматривать прямую транспортировку пациентов наиболее высокого риска в региональные сосудистые центры даже из отдалённых районов. Стабильные пациенты с ОКС без подъёма сегмента ST (ОКСбпST), как и стабильные пациенты с ОКС с сопутствующей

COVID-19, могут направляться в региональные стационары без возможности проведения инвазивных вмешательств с целью снижения нагрузки на ведущие стационары региона, осуществляющие оказание высокотехнологичной помощи, с последующим переводом для ЧКВ в случае дестабилизации или рекомендацией отсроченного проведения вмешательства в случае эффективности консервативной терапии [5].

Диагностика и дистанционные консультации. Специфическое поражение миокарда, характерное для COVID-19 и часто сопровождающееся повышением уровня тропонина, может создавать трудности при дифференциальной диагностике и способствовать гипердиагностике ОКС на фоне COVID-19 [5, 6].

Рекомендуется организация региональных консультативных центров для распределения потоков пациентов, в т.ч. в зависимости от вероятности, сопутствующей COVID-19, проведения дистанционных консультаций, включая передачу ЭКГ для решения вопроса о целесообразности тромболитической терапии и принятии решения о маршруте госпитализации.

Рекомендуется организация амбулаторного наблюдения пациентов, выписанных из стационара, с использованием дистанционных технологий, с целью поддержки ранней выписки из стационара пациентов, находящихся в стабильном состоянии [5].

Лечебные рекомендации. При оказании помощи пациентам с ОКС в сочетании с COVID-19 или при подозрении на COVID-19 следует придерживаться принципов действующих клинических рекомендаций по диагностике и лечению ОКС как в части определения тактики лечения, так и в отношении медикаментозной терапии.

Следует учитывать возможность значимых межлекарственных взаимодействий при одновременном назначении противовирусных препаратов со статинами, антиагрегантными препаратами и пероральными антикоагулянтами, однако в настоящее время данная проблема изучена недостаточно для обоснования практических рекомендаций [5].

ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST). При ОКСпST в качестве оптимального метода реперфузионной терапии в ранние сроки заболевания следует рассматривать проведение первичного ЧКВ, если возможна своевременная транспортировка пациента в инвазивный стационар. Высокая частота отсутствия обструктивного поражения коронарного русла по данным коронарной ангиографии у пациентов с ОКСпST в сочетании с COVID-19 и необходимость строгих противоэпидемических мер не должны служить ограничением для проведения коронарографии пациенту с убедительными клиническими проявлениями заболевания. Вместе с тем, в случае тяжёлого течения COVID-19, наличия

пневмонии, требующей наблюдения в условиях отделения реанимации, проведения респираторной поддержки, вероятность развития ИМ 1 типа низка, и проведение коронарографии, в большинстве случаев, нецелесообразно [5].

В рекомендациях международной группы интервенционных кардиологов и специалистов по острой кардиологической помощи отмечается, что в первую очередь желательно попытаться применить стратегию механической реваскуляризации в соответствии с местными возможностями [18].

Вместе с тем, отмечено, что около 20–30% пациентов с COVID-19 имеют повреждение миокарда с увеличением количества тропонинов I и T, что приводит к ИМ 2 типа. В частности, чем больше дыхательная и полиорганная недостаточность, старше возраст пациентов, тем больше увеличение тропонина, поэтому у этой категории пациентов соотношение риска и пользы инвазивной процедуры должно быть соответствующим образом оценено, в особенности у пациентов, у которых нет гемодинамической нестабильности, и, следовательно, оптимальная медикаментозная терапия в таких ситуациях является разумной [18, 19].

В российских рекомендациях отмечается, что тромболитическую терапию необходимо рассматривать при невозможности своевременной транспортировки пациента с ОКСпST в инвазивный стационар или ограниченности ресурсов ЧКВ-центра, в т.ч. невозможности безопасно выполнить вмешательство в рекомендуемые сроки пациенту с подтвержденной COVID-19 или высокой её вероятностью. Ограниченные возможности выполнения первичных ЧКВ инвазивными стационарами в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации следует рассматривать как основание для расширения использования тромболитической терапии на догоспитальном этапе [5].

В комплекс стандартной медикаментозной терапии входят АСК, нефракционированный гепарин (НФГ), статины, нитраты при наличии боли в груди, если позволяет гемодинамика [20].

ОКСбпST. У пациентов с ОКСбпST в сочетании с COVID-19 следует проводить тщательную дифференциальную диагностику и стратификацию риска для определения показаний к проведению коронарографии. У пациентов очень высокого риска, согласно действующим рекомендациям, следует рассматривать проведение коронарографии в короткие сроки (ранняя инвазивная стратегия).

У пациентов с подтвержденной или предполагаемой COVID-19 в сочетании с ОКСбпST промежуточного риска, у клинически стабильных пациентов высокого риска, а также при предполагаемом ИМ 2 типа, предпочтительна первоначальная консервативная стратегия, с выполнением коронарографии в случае дестабилизации состояния либо

отсрочено, после выздоровления от коронавирусной инфекции. В сравнении с проведением стресс-тестов компьютерная томография (КТ)-коронарная ангиография более предпочтительна для исключения обструктивного поражения коронарных артерий у пациентов, госпитализированных с представлением об ОКСбпST [5].

В комплекс стандартной медикаментозной терапии входят АСК, НФГ или НМГ, статины, если позволяет гемодинамика — ББ и нитраты при наличии боли в груди [20, 21].

Вопросы антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у пациентов с COVID-19 рассмотрены в обзоре американских ученых [19]. Пациентам, страдающим ОКС, при отсутствии противопоказаний следует немедленно назначить АСК (160–325 мг) без кишечнорастворимой оболочки, с последующим приемом в низкой дозе (80 мг) длительно. Ингибиторы P2Y₁₂ (клопидогрель, тикагрелор или прасугрел), двойная и тройная антиагрегантная терапия назначаются в соответствии с международными рекомендациями [21–23].

Резюме:

1. Смертность от острого ИМ составляет 40% общей смертности пациентов с COVID-19.
2. При организации медицинской помощи пациентам с ОКС в условиях пандемии необходимы четкая маршрутизация и транспортировка пациентов, обеспечение эпидемической безопасности пациента и персонала, возможность дистанционной консультативной помощи пациентам.
3. При оказании помощи пациентам с ОКС и подозрении на COVID-19 или в сочетании с COVID-19 целесообразно следовать принципам действующих клинических рекомендаций по диагностике и лечению ОКС как для определения тактики лечения, так и в отношении медикаментозной терапии.
4. При ОКСпST в качестве оптимального метода реперфузионной терапии в ранние сроки заболевания следует рассматривать проведение первичного ЧКВ, если возможна своевременная транспортировка пациента в инвазивный стационар.
5. В условиях пандемии COVID-19 целесообразно расширение использования тромболитической терапии.

1.4. Нарушение ритма сердца

Нарушения сердечного ритма являются одним из наиболее частых сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19. Распространенность аритмий варьирует от 6,9% при легком течении COVID-19 до 44% при тяжелом ее течении [1]. К механизмам возникновения аритмий при COVID-19 относят: нарушение метаболизма и гипоксию; гипокалиемию, генез которой связан с потенциальным воздействием вируса на РААС; развитие вирусного миокардита с нарушением проводимости и желудочковыми аритмиями [5]. Некоторые препараты, применяемые в лечении COVID-19, могут приводить к удлинению интервала QT и повышать риск возникновения желудочковой тахикардии (ЖТ) типа “пируэт” [24].

У пациентов с COVID-19 могут возникать как наджелудочковые, так и желудочковые нарушения

Таблица 1

Шкала Tisdale риска
лекарственно-индуцированного удлинения
корригированного интервала QT (QTc)

Фактор риска	Баллы
Возраст ≥ 68 лет	1
Женский пол	1
Петлевые диуретики	1
Калий плазмы крови $\leq 3,5$ ммоль/л	2
Исходное удлинение интервала QTc ≥ 450 мсек	2
Инфаркт миокарда	2
Сепсис	3
Сердечная недостаточность	3
Каждый препарат, удлиняющий QTc	3
Максимальное количество баллов	21

Примечание: количество баллов ≤ 6 свидетельствует о низком риске, 7-10-среднем риске и ≥ 11 -высокий риск медикаментозной пролонгации QT.

сердечного ритма. Появление наджелудочковых аритмий, как правило, имеет благоприятный прогноз и не требует срочного перевода пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, исключения составляют больные с нестабильной гемодинамикой [6].

Возникновение желудочковых нарушений сердечного ритма следует расценивать как потенциально жизнеугрожающие аритмии, особенно если пациент получает противовирусную терапию. Вероятно, частота развития ЖТ на фоне этой терапии крайне невысока, однако необходимо помнить о вероятном удлинении интервала QT. К удлиняющим интервал QT средствам относятся следующие: хлорохин, гидроксихлорохин, комбинация лопинавира с ритонавиром, азитромицин. Для стратификации риска лекарственно-индуцированного удлинения корригированного интервала QT (QTc) используют шкалу Tisdale (таблица 1) [25].

К обязательным методам исследования пациентов с COVID-19 и нарушениями сердечного ритма относят: стандартную ЭКГ в 12 отведениях, определение уровня калия в биохимическом анализе крови, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) [6].

При исходно нормальном значении QTc (<450 мсек) контроль ЭКГ необходимо выполнить на следующий день после первого приема противовирусной терапии. Если у пациента в анамнезе есть врожденный или приобретенный синдром удлиненного QT, брадикардия <50 уд./мин, структурная патология сердца или больной уже принимает препараты, удлиняющие интервал QTc, то контроль ЭКГ необходимо проводить через 4 ч после первого приема противовирусных препаратов. Уровень калия в плазме крови до назначения противовирусной терапии не должен быть $<3,5$ ммоль/л [6].

Лечение нарушений сердечного ритма во время пандемии COVID-19 проводится исходя из общих клинических рекомендаций [6]. Купирующая терапия пароксизмов аритмии осуществляется дифференцировано в зависимости от стабильности гемодинамических показателей и вида нарушений сердечного ритма. У больных со стабильной гемодинамикой для восстановления синусового ритма при пароксизме ФП рекомендованы к использованию препараты IC и III класса [26, 27]. Пациентам без признаков тяжелой органической патологии сердца и с сохраненной систолической функцией ЛЖ показано применение пропафенона [8]. Фармакодинамика пропафенона позволяет назначать препарат в таблетированной форме в виде нагрузочной дозы 450-600 мг и использовать его в амбулаторных условиях самостоятельно пациентом, что снижает необходимость в госпитализации больных во время пандемии COVID-19. Высокая эффективность и безопасность пропафенона (пропанорма) в купирующей терапии ФП была продемонстрирована в многоцентровом клиническом исследовании “Прометей” [28]. Неотложная терапия при пароксизме ФП у пациентов с ХСН или низким АД должна проводиться с назначением инфузии амиодарона, при нестабильной гемодинамике — электрическая кардиоверсия. Лечение ЖТ включает внутривенное введение ББ, амиодарона и/или проведение электроимпульсной терапии и сердечно-легочной реанимации.

Для удержания синусового ритма при пароксизмальной форме ФП у пациентов без грубой органической патологии сердца и больных с АГ рекомендованы антиаритмические препараты IC класса, в первую очередь пропафенон. При наличии грубой структурной патологии сердца рекомендованы препараты III класса, у пациентов ХСН препарат выбора является амиодарон [27].

Проводимая терапия для лечения COVID-19 может иметь лекарственное взаимодействие с антиаритмическими препаратами и антикоагулянтами. При назначении хлорохина или гидроксихлорохина, комбинированной терапии лопинавира с ритонавиром следует с осторожностью назначать: дабигатран, варфарин, дигоксин, ББ. Необходим обязательный мониторинг ЭКГ с возможной коррекцией дозы лекарственных препаратов. Применение амиодарона противопоказано при назначении хлорохина/гидроксихлорохина, а также комбинированной терапии лопинавира с ритонавиром [6].

Прогноз пациентов зависит от вида нарушений сердечного ритма и тяжести течения COVID-19. У больных с COVID-19 легкой и средней степени тяжести прогноз благоприятный. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 появление аритмий значительно ухудшает прогноз [29].

Резюме:

1. Нарушения сердечного ритма являются одним из наиболее частых сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19.
2. К механизмам возникновения аритмий при COVID-19 относят: нарушение метаболизма и гипоксию; гипокалиемию; развитие вирусного миокардита со злокачественными тахикардиями.
3. Некоторые препараты, применяемые в лечении COVID-19, могут приводить к удлинению интервала QT и повышать риск возникновения ЖТ типа “пируэт”.
4. При назначении хлорохина или гидроксихлорохина, а также комбинированной терапии лопинавира с ритонавиром следует учитывать лекарственное взаимодействие с антиаритмическими препаратами и антикоагулянтами.

1.5. Миокардит и перикардит

Миокардит — воспалительное заболевание миокарда, подтверждённое наличием определённых гистологических, иммунологических и иммуногистохимических критериев, к которым относят: доказанное наличие воспалительного инфильтрата, локализованное в пределах миокарда, связанное с дегенерацией и некрозом миоцитов неинфекционного генеза. Иммуногистохимическим подтверждением миокардита является наличие ≥ 14 лейкоцитов/ мм^2 , в т.ч. до 4 моноцитов/ мм^2 с наличием CD3+ T-лимфоцитов ≥ 7 клеток/ мм^2 в миокардиальном биоптате [30].

Предположительная частота миокардитов составляет 22 случая на 100 тыс. пациентов в год. Острый миокардит достоверно чаще встречается у пациентов молодого возраста.

При COVID-19 миокардит относится к числу распространенных осложнений с частотой 8-12% [31, 32], описаны и развития fulminantного (молниеносного) миокардита в условиях высокой вирусной нагрузки [33]. В 33% случаев сочетанное повреждение миокарда способствовало ухудшению течения заболевания, приводя к развитию фатальных событий [5].

Патофизиология миокардита, связанного с COVID-19, представляет собой комбинацию прямого вирусного повреждения кардиомиоцитов, системного воспаления, интерстициального фиброза миокарда, повреждения миокарда, связанного с интерферон-опосредованным иммунным ответом и преувеличенный ответ цитокинов Т-хелперами 1 и 2 типа [31, 34, 35].

При эндомикардиальной биопсии при COVID-19 выявляются диффузные Т-лимфоцитарные воспалительные инфильтраты со значительным интерстициальным отеком и ограниченным очаговым некрозом [36].

Клиническая картина миокардита характеризуется вариабельностью и малоспецифичностью. Основные причины варьирования клинической картины — это степень и протяженность зоны воспалительного поражения сердечной мышцы, а также наличие и выраженность кардиосклероза.

В клиническом исследовании, в которое были включены 112 пациентов с COVID-19, признаки миокардита были выявлены у 14 (12,5%) пациентов. Большинство пациентов имели нормальный уровень тропонина при поступлении, который у 42 (37,5%) пациентов увеличился во время госпитализации, особенно у умерших, у которых уровни тропонина были значительно увеличены за неделю до смерти [37].

Из других биомаркеров наряду с тропонинами I и T для диагностики миокардита используются креатинфосфокиназа-MB (КФК-MB) и NT-proBNP, отражающий степень выраженности СН. Из диагностических исследований проводится ЭКГ, ЭхоКГ, при необходимости показано проведение трансторакальной ЭхоКГ [5].

Выполнение магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества, следует обсуждать в каждом конкретном случае кардиологической командой экспертов [5].

Собственно медикаментозное лечение миокардита на сегодняшний день в большинстве случаев представляет из себя посиндромную терапию СН и нарушений ритма, проводимую по принципам, предусмотренным соответствующими рекомендациями. В качестве перспективного препарата в лечении миокардита при COVID-19 рассматривается внутривенное введение иммуноглобулина [38].

У пациентов с низким сердечным выбросом, не отвечающим на медикаментозную терапию, показана механическая поддержка кровообращения. В качестве временной кардиореспираторной поддержки по показаниям возможно рассмотреть применение вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации [5].

Резюме:

1. Острый миокардит является одним из наиболее частых осложнений COVID-19.
2. Развитие острого миокардита ухудшает общий прогноз у пациентов с COVID-19.
3. Повышение уровня тропонина в динамике является неблагоприятным прогностическим признаком.
4. При подозрении на острый миокардит необходимо определение биомаркеров: тропонина I и T, КФК-MB, NT-proBNP, провести ЭКГ и ЭхоКГ, при необходимости трансторакальную ЭхоКГ.

Перикардит. Поражения перикарда могут быть изолированными или являться составной частью при других заболеваниях, включая системные. Наиболее распространенным заболеванием перикарда в клинической практике является перикардит. Встречаемость острого перикардита составляет 27,7 случая на 100 тыс. населения в год, а частота связанных с ним госпитализаций — 3,32 на 100 тыс. человек-лет. Внутриведенная летальность при остром перикардите составляет 1,1% и увеличивается с возрастом, а также при развитии тяжелых

инфекций (пневмония, септицемия) [39]. При COVID-19 описаны случаи развития острого перикардита [40-43], в т.ч. и с тампонадой сердца [44].

Предполагается, что воспаление перикарда при COVID-19 осуществляется через прямые цитотоксические эффекты и/или иммуноопосредованные механизмы [45].

Клинический диагноз перикардита может быть поставлен по двум критериям: 1) боль в груди (>85-90% случаев) — обычно острая, подобная плевриту, ослабевающая в положении сидя с наклоном вперед; 2) шум трения перикарда (<33% случаев) — поверхностный скребуший или скрипящий звук, лучше всего слышимый по левой границе грудины. Характерны изменения ЭКГ (до 60% случаев) — с новым распространённым подъёмом сегмента ST или депрессией сегмента PR в острую фазу, и определяемый инструментальными методами — выпот в полость перикарда (до 60% случаев, обычно умеренный) [46].

Диагноз преобладающего перикардита с вовлечением миокарда, или “миоперикардита”, может быть клинически установлен, если есть определённые критерии острого перикардита, а также повышенные маркеры повреждения миокарда (тропонин I или T, КФК-МВ) без новой локальной или диффузной недостаточности ЛЖ по данным ЭхоКГ или магнитно-резонансного исследования сердца [46]. Термин “миоперикардит” отражает первично перикардитический синдром с минимальным вовлечением миокарда, который относится к большинству сочетаний мио- и перикардитов в клинической практике [46].

Необходимо помнить, что среди неинфекционных причин перикардитов важное место занимают иммуновоспалительные ревматические заболевания, при которых частота вовлечения перикарда в процесс может достигать 50-80%. Поэтому эта категория пациентов входит в группу особого риска в плане развития перикардита при COVID-19.

Из 83 пациентов с тяжелой и критической COVID-19, которым проведена КТ легких, у 4,8% был обнаружен выпот в перикарде, а у 6% пациентов была зарегистрирована боль в груди, что позволяет предполагать, что острый перикардит может быть недостаточно диагностированной патологией у этих пациентов [43].

При подозрении на острый перикардит необходимо оценить анализ крови с параметрами воспалительного и миокардиального повреждения, провести ЭКГ и трансторакальную ЭхоКГ [41].

Эксперты Европейского общества кардиологов (ESC) отмечают, что на сегодняшний день нет лекарственных препаратов, содержащих в инструкции по применению показание “перикардит”, поэтому вся медикаментозная терапия заболеваний перикарда является off-label, т.е. назначается

по показаниям, не утвержденным регулирующими органами [40]. В соответствии с рекомендациями ESC [46], рецидивирующий перикардит следует лечить этиотропно, если причина известна. Ведущее место в терапии занимают АСК и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Дополнительно рекомендуется колхицин поверх стандартной противовоспалительной терапии. При недостаточной эффективности лечения АСК/НПВП и колхицин, можно дополнительно использовать глюкокортикостероиды (ГКС) в низких или средних дозах — в виде тройной терапии АСК/НПВП + колхицин + ГКС. Назначение ГКС рекомендуется избегать при бактериальных инфекциях и туберкулезе.

Показания для назначения, длительность лечения и дозы ГКС для лечения перикардита у пациентов с COVID-19 требуют дополнительного изучения. В литературе описана эффективность внутривенного введения высоких доз метилпреднизолона в течение 3-х дней при лечении острого перикардита у пациента с COVID-19, с последующим пероральным приемом преднизолона и колхицина [42].

Риск рецидивирующего течения перикардита при COVID-19 в настоящее время неизвестен.

Резюме:

1. Острый перикардит является возможным осложнением COVID-19.
2. В качестве дополнительного фактора риска перикардита при COVID-19 следует рассматривать наличие у пациента иммуновоспалительных ревматических заболеваний.
3. При проведении КТ легких необходимо оценивать состояние перикарда.
4. При подозрении на острый перикардит необходимо выполнить анализ крови с параметрами воспалительного и миокардиального повреждения, провести ЭКГ и трансторакальную ЭхоКГ.

1.6. Сердечная недостаточность

К наиболее тяжелым коморбидным состояниям у пациентов с COVID-19 можно отнести ХСН. Распространенность ХСН среди госпитализированных пациентов с COVID-19 составляет в среднем 23%, при этом большая часть пациентов составляет группу риска тяжелого течения COVID-19 и ее осложнений. Смертность от COVID-19 среди больных с систолической ХСН в несколько раз выше, чем у пациентов с сохраненной сократительной функцией ЛЖ. Данная группа населения уязвима и более склонна к раннему присоединению инфекции и ее негативным исходам [5].

К наиболее значимым механизмам декомпенсации ХСН при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 относят: негативное влияние лихорадки любого происхождения на водно-солевой обмен и увеличение нагрузки на сердце; повреждение миокарда опосредованное избыточной активацией цитокинов (возникновение цитокинового шторма); прямое действие вируса на миокард с развитием миокардита [47].

Значимость вклада имеющейся органической патологии сердца в контексте легочных осложнений COVID-19 варьирует от наличия классической ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ на более ранних стадиях до развития острой систолической СН как патологического ответа на цитокиновую фазу течения COVID-19 на позднем этапе заболевания [5].

Повышение маркеров повреждения миокарда является предиктором тяжелого течения COVID-19 и смерти. У некоторых пациентов наблюдается экстремальное повышение уровня натрийуретических пептидов, причиной смерти которых в каждом четвертом случае является СН и остановка сердца. В редких случаях наблюдается подобное фульминантному миокардиту течение COVID-19, однако по данным биопсии отмечается лишь незначительная моноклеарная воспалительная инфильтрация интерстиция без признаков существенного повреждения миокарда [47].

У пожилых пациентов с ССЗ, осложненными ХСН и COVID-19, существенно увеличивается риск развития ОКС вследствие повышенной вязкости крови при лихорадке, прокоагулянтных эффектов воспаления, дисфункции эндотелиальных клеток [6].

Пациенты с ХСН должны тщательно следовать рекомендациям по профилактике заражения и самоизоляции, чтобы избежать инфицирования COVID-19. Учитывая возможность резкого ухудшения самочувствия пациентов с ХСН и ОРВИ, с подтвержденной COVID-19 или высоким риском инфекции, все больные должны быть госпитализированы независимо от тяжести течения [5, 6]. Острая декомпенсация СН при COVID-19 требует срочной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Лечение ХСН имеет свои особенности у пациентов с COVID-19. Необходим ежедневный контроль объема выпитой и выделенной жидкости, массы тела и соблюдение рационального питьевого режима: резкое сокращение приема жидкости (<1,5 л) при лихорадке у больного ХСН нецелесообразно, употребление >2 литров может привести к нарастанию застоя в легких [47].

У пациентов с бессимптомным носительством или на очень ранней стадии COVID-19 без легочных осложнений необходимо продолжать прием плановой базовой терапии ХСН, включающий назначение иАПФ или БРА, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, ББ. При развитии COVID-19-ассоциированной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) терапия иАПФ и БРА может быть временно остановлена [48–50]. При принятии решения следует учитывать уровень АД, выраженность дисфункции почек и потенциальные риски отмены данных препаратов.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов назначаются в полном объеме при отсутствии

противопоказаний. Предпочтение следует отдавать спиронолактону. Доза спиронолактона зависит от выраженности отеочного синдрома. При наличии выраженной гепатомегалии, асцита, резистентности к диуретическим препаратам доза препарата должна быть увеличена до 300–400 мг/сут. в условиях ежедневного контроля калия и натрия в крови [48].

Терапия ББ должна быть продолжена, у пациентов с синусовым ритмом. При тяжелом течении COVID-19 рекомендуется назначение НМГ, по крайней мере, в профилактической дозе [6].

При назначении комбинированной противовирусной терапии лопинавира с ритонавиром запрещено использование эплеренона. Лечение хлорохином/гидроксихлорозином или комбинированной противовирусной терапии может потребовать коррекции дозы дигоксина и ББ [50].

Резюме:

1. ХСН значительно ухудшает прогноз больных с COVID-19.
2. Учитывая возможность резкого ухудшения самочувствия пациентов с ХСН и ОРВИ, с подтвержденной COVID-19 или высоким риском инфекции, все больные должны быть госпитализированы независимо от тяжести течения.
3. У пациентов без легочных осложнений COVID-19 необходимо продолжать прием плановой базовой терапии ХСН. При тяжелом течении COVID-19 следует рассмотреть возможность назначения НМГ.

1.7. Тромбоэмболия легочной артерии

Пациенты с COVID-19 имеют высокий риск тромботических осложнений, частота которых колеблется по данным разных наблюдений от 8 до 27% [51–53]. Клинически тромботические осложнения у пациентов с COVID-19 проявляются тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), тромбозами глубоких вен, ишемическим инсультом, ОКС. Риск развития ТЭЛА у пациентов с ОРДС, вызванным COVID-19 в 3 раза выше, чем у больных с ОРДС другой этиологии [54].

Обсуждаются разнообразные механизмы развития ТЭЛА при COVID-19. Помимо традиционных факторов риска венозного тромбоза рассматривается роль локального внутрилегочного усиления тромбообразования вследствие повреждения эпителия респираторного тракта, дисфункция тромбоцитов и эндотелиальных клеток, развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [55, 56]. Распространенность синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания у госпитализированных пациентов составляет 0,6% среди выживших и 71,4% у умерших больных. Факторами риска развития ТЭЛА являются пожилой возраст, длительное пребывание больного в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Диагностика ТЭЛА у пациентов с COVID-19 может вызвать определенные трудности из-за схожести клинических симптомов. Повышение только

уровня D-димера у пациентов с COVID-19 не может использоваться в качестве доказательства тромботических осложнений. Признаки дисфункции правых отделов сердца и легочная гипертензия при ЭхоКГ могут наблюдаться у пациентов с пневмонией в отсутствие ТЭЛА. Необходима комплексная интерпретация клинической картины (ухудшение респираторных симптомов, нарастание гипоксемии, нестабильность гемодинамики) и данных лабораторного обследования для оценки вероятности ТЭЛА при COVID-19. Ведущая роль в диагностике ТЭЛА принадлежит выполнению КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием [5].

Профилактику ТЭЛА стоит рассматривать для больных COVID-19, которые в условиях карантина лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбозомболических осложнений, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянтного лечения по другим показаниям [6]. Назначение НМГ в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам с COVID-19 и должно продолжаться как минимум до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование НФГ. Увеличение дозы гепарина до промежуточной или лечебной может быть рассмотрено у больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера, при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбозомболических осложнений, а также при тяжёлых проявлениях COVID-19 [6].

У коморбидных пациентов актуален вопрос профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при назначении различных классов антитромбоцитарных препаратов как на амбулаторном, так и на госпитальном этапе во время пандемии COVID-19. С этой целью может

быть использован универсальный гастроэнтеропротектор ребамипид. Препарат восстанавливает защитный барьер не только слизистых ЖКТ на всем его протяжении, но и других слизистых оболочек, включая количественный и качественный состав слизи дыхательных путей, а также обладает потенциалом для снижения воспаления в легких и сохранению альвеолярного эпителия путем ингибирования эпидермального фактора роста и уменьшения содержания провоспалительных цитокинов, что позволяет рекомендовать ребамипид пациентам с COVID-19 [57].

Больные с острой ТЭЛА и гемодинамической нестабильностью должны немедленно получить реперфузионную терапию. Для гемодинамически стабильных пациентов следует использовать лечебные дозы НМГ/НФГ [6].

В настоящее время нет данных о применении прямых пероральных антикоагулянтов при COVID-19. Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при не тяжелых проявлениях COVID-19, их прием можно продолжить. При назначении комбинированной противовирусной терапии лопиновира с ритонавиром и у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 рекомендуется переход на лечебные дозы НМГ.

Резюме:

1. Пациенты с COVID-19 имеют высокий риск тромботических осложнений, в т.ч. ТЭЛА.
2. Диагностика ТЭЛА у пациентов с COVID-19 может вызвать определенные трудности, ведущая роль в диагностике ТЭЛА принадлежит выполнению КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием.
3. Назначение НМГ в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам с COVID-19 и должно продолжаться как минимум до выписки.
4. Когда острая ТЭЛА подтверждена, лечение должно быть основано на стратификации риска в соответствии с текущими рекомендациями.

Литература/References

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30; Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. JAMA. 2020 Feb 24. doi:10.1001/jama.2020.2648.
3. Pranata R, Lim MA, Huang I, et al. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2020;21(2):1470320320926899. doi:10.1177/1470320320926899.
4. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, et al. Effects of renin-angiotensin system blockage on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors. Kidney Int. 2005;68:2189-96. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00675.x.
5. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е. В. Конради А. О., Арутюнов Г. П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
6. Temporary guidelines for Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) version 7 (03.06.2020) of the Ministry of health of the Russian Federation. (In Russ.) Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 7 (03.06.2020) Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyu-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19>

7. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
8. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
9. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? Journal of Hypertension. 2019;37:1574-86. doi:10.1097/HJH.0000000000002088.
10. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16-24 February 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
11. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Russian Journal of Cardiology. 2020;25(2):3757. (In Russ.) Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3757. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
12. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
13. Gandhi R, Lynch J, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMc2009249.
14. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1023-6. doi:10.1111/jth.14810.
15. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2012410.
16. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir — Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;382:1787-99. doi:10.1056/NEJMoa2001282/
17. Bu J, Chen M, Cheng X, et al. Consensus of Chinese experts on diagnosis and treatment processes of acute myocardial infarction in the context of prevention and control of COVID-19 (first edition) Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2020;40(2):147-51. doi:10.12122/j.issn.1673-4254.2020.02.01.
18. Chieffo A, Stefanini GG, Price S, et al. EAPCI Position Statement on Invasive Management of Acute Coronary Syndromes during the COVID-19 pandemic. Eur Heart J. 2020;41(19):1839-51. doi:10.1093/eurheartj/ehaa381.
19. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FG, et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic. J Am Coll Cardiol. 2020;S0735-1097(20)35026-9. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.039.
20. Watson RA, Johnson DM, Dharia RN, et al. Anti-Coagulant and Anti-Platelet Therapy in the COVID-19 Patient: A Best Practices Quality Initiative Across a Large Health System. Hosp Pract (1995). 2020. doi:10.1080/21548331.2020.1772639.
21. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal 2018;39:213-260. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
22. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2016;(3):9-63. (In Russ.) Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2016;(3):9-63. doi:10.15829/1560-4071-2016-3-9-63.
23. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with st-segment elevation of the european society of cardiology (ESC) 2017 ESC Guidelines for themanagement of acutemyocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(5):103-58. (In Russ.) Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал 2018;23(5):103-58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
24. Guatret P, Lagier J-Ch, Parola P, et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J of Antimi Agents. 2020;105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949/
25. Tisdale JE, Jayes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6:479-87. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152.
26. January CT, Wann LS, Calkins H. et all. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation, Heart Rhythm 2019. doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
27. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Russian Journal of Cardiology. 2017;(7):7-86. (In Russ.) Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал, 2017;(7):7-86. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
28. Fomina IG, Tarzimanova AI, Vetluzhsky AV, et al. Propafenone in restoring sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation. PROMETEI is an open, multicenter, pilot study in the Russian Federation. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2005;4(4):66-9. (In Russ.) Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. "ПРОМЕТЕЙ" — открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(4):66-9.
29. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
30. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi:10.1093/eurheartj/ehz210.
31. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovasc Res. 2020;cvaa106. doi:10.1093/cvr/cvaa106.
32. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(3):247-50. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.013.

33. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020 May;45(3):230-2. doi:10.1007/s00059-020-04909-z.
34. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020;253:117723. doi:10.1016/j.lfs.2020.117723.
35. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;S1547-5271(20)30422-7. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
36. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute Myocarditis Presenting as a Reverse Tako-Tsubo Syndrome in a Patient With SARS-CoV-2 Respiratory Infection. *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1861-2. doi:10.1093/eurheartj/ehaa286.
37. Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol*. 2020;S0167-5273(20)31115-3. doi:10.1016/j.ijcard.2020.03.087.
38. Kow CS, Hasan SS. Glucocorticoid versus immunoglobulin in the treatment of COVID-19-associated fulminant myocarditis. *Infection*. 2020;1-2. doi:10.1007/s15010-020-01441-4.
39. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation*. 2014;130(18):1601-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010376.
40. Cizgici AY, Zencirkiran Agus H, Yildiz M. COVID-19 myopericarditis: It should be kept in mind in today's conditions. *Am J Emerg Med*. 2020;S0735-6757(20)30310-7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.080.
41. Tung-Chen Y. Acute pericarditis due to COVID-19 infection: An underdiagnosed disease? *Med Clin (Barc)*. 2020;S0025-7753(20)30257-8. doi:10.1016/j.medcli.2020.04.007.
42. Khalid N, Chen Y, Case BC, et al. COVID-19 (SARS-Cov-2) and the heart — An ominous association. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;S1553-8389(20)30256-6. doi:10.1016/j.carrev.2020.05.009.
43. Li K, Wu J, Wu F, et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest Radiol*. 2020 Jun;55(6):327-31. doi:10.1097/RLI.0000000000000672.
44. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J*. 2020;ehaa253. doi:10.1093/eurheartj/ehaa253.
45. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
46. Adler Y, Charron P, Imazio M., et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(5):117-62. (In Russ.) Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(5):117-62. doi:10.15829/1560-4071-2016-5-117-162.
47. Xiong T-Y, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*. 2020;41;19:1798-800. doi:10.1093/eurheartj/ehaa231.
48. Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? *JACC Heart Fail*. 2020;8(6):512-4. doi:10.1016/j.jchf.2020.03.004.
49. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>.
50. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-71. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031.
51. Litjens J, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020. doi:10.1111/jth.14869.
52. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020. doi:10.1007/s00134-020-06062-x.
53. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
54. Menter T, Haslbauer J, Nienhold R, et al. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020. doi:10.1111/his.14134.
55. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.001.
56. PulmCrit — Thrombosis update in COVID-19: Data from the Mount Sinai system in NYC. <https://emcrit.org/pulmcrit/sinai/>
57. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Aleksanyan LA, et al. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2601. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А. и др. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID19) у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2601. doi:10.15829/1728-8800-2020-2601.

Раздел 2. Хронические заболевания лёгких

2.1. Хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХОБЛ — заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [1].

За последние 20 лет зарегистрировано увеличение заболеваемости на 68,9%. В мире насчитывается 384 млн пациентов с ХОБЛ. Глобальная распространенность ХОБЛ составляет 11,7% [2].

Ведущим этиологическим фактором ХОБЛ является табакокурение. Вдыхание сигаретного дыма и других вредных частиц, таких как дым, в результате сжигания биоорганического топлива, приводит к воспалению в легочной ткани, этот нормальный ответ на повреждение у лиц, склонных к развитию ХОБЛ, модифицирован и патологически усилен. Воспаление характеризуется повыше-

нием количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8+) в различных частях дыхательных путей и легких, кроме того, определенную роль в патогенезе ХОБЛ играет дисбаланс в системе “протеазы-антипротеазы”. Такой воспалительный ответ может вызывать разрушение паренхимы (приводящее к эмфиземе) и нарушение работы нормальных защитных и восстановительных механизмов (приводящее к фиброзу мелких бронхов).

Клиническая картина ХОБЛ характеризуется однотипными клиническими проявлениями — хроническим кашлем и одышкой при физических нагрузках. Степень их выраженности зависит от стадии заболевания, скорости прогрессирования болезни и преимущественного уровня поражения бронхиального дерева. Выделяют две клинические формы заболевания — эмфизематозную и бронхитическую.

Наиболее важным для диагностики ХОБЛ является определение хронического ограничения воздушного потока, т.е. бронхиальной обструкции. Основным критерием, определяющим хроническое ограничение воздушного потока, или хроническую обструкцию, является падение показателя $ОФВ_1$ до уровня, составляющего <80% от должных величин. ХОБЛ сопровождается нарушением вентиляционно-перфузионных соотношений, что может приводить к артериальной гипоксемии — снижению напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2). Кроме того, вентиляционная дыхательная недостаточность приводит к повышению напряжения углекислоты в артериальной крови ($PaCO_2$).

Терапия ХОБЛ включает фармакологические и нефармакологические подходы. Фармакологические методы лечения включают бронходилататоры, комбинации ингаляционных ГКС и длительно действующих бронходилататоров, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, теofilлин, а также вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции.

COVID-19 — это респираторное и системное заболевание, которое может прогрессировать до тяжелой гипоксемии, требующей той или иной формы вентиляционной поддержки в 15-20% подозреваемых и подтвержденных случаев [3]. Известно, что ХОБЛ связана с повышенным риском заболеваемости и смертности при внебольничной пневмонии. К способствующим факторам относятся: изменения местного/системного воспалительного ответа, нарушение иммунитета хозяина, дисбаланс микробиомов, постоянное образование слизи, структурное повреждение и использование ингаляционных ГКС [3].

Пациенты с ХОБЛ, наряду с пациентами с АГ, СД, другими ССЗ и цереброваскулярными заболеваниями, относятся к уязвимой группе населения во время пандемии COVID-19 [4].

У пациентов с ХОБЛ и курильщиков в дыхательных путях повышены уровни АПФ2, являющегося рецептором проникновения вируса [5]. В метаанализе 11 исследований [6] показано, что у этой категории риск тяжелого течения COVID-19 составляет 4,38 (95% доверительный интервал (ДИ): 2,34-8,20).

В другом метаанализе [3], включавшем 7 исследований и в общей сложности 1592 пациента с COVID-19, также подчеркивается, что ХОБЛ достоверно связана с тяжелым течением COVID-19 (отношение рисков (ОР)=5,69; 95% ДИ: 2,49-13,00). Пациенты с ХОБЛ с большей вероятностью нуждаются в поддержке отделения интенсивной терапии и имеют более высокую смертность по сравнению с другими группами пациентов.

Прогностически важным аспектом может быть прекращение курения у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [7].

Из-за длительного инкубационного периода, скрытого начала и разнообразных и нетипичных симптомов новой коронарной пневмонии, когда она возникает у пациентов с ХОБЛ, клинические проявления могут быть более атипичными и могут быть перепутаны с существующими симптомами ХОБЛ. Пациенты с ХОБЛ имеют сниженную базовую функцию легких и низкую толерантность к гипоксии [8].

Следует отметить, что обострения у пациентов с ХОБЛ легко принять за новую коронарную пневмонию, госпитализировать пациента и провести ненужные обследования. Обострение ХОБЛ также может вызывать повышение температуры, кашель и одышку, оно может сопровождаться такими симптомами, как слабость конечностей и стеснение в груди. В целом, обострение у пациентов с ХОБЛ проявляется быстрым нарастанием респираторных симптомов, таких как кашель, мокрота и одышка, в краткосрочной перспективе. В ранней стадии новой коронарной пневмонии часто преобладают системные симптомы, такие как лихорадка и усталость. Это переносится пациентами легче, но затрудненное дыхание может быстро увеличиться через 6-7 дней.

К настоящему времени опубликованы рекомендации Китайского торакального общества/Китайской ассоциации врачей-терапевтов [8] и Канадского торакального общества [9] по оптимизации курации пациентов с ХОБЛ во время пандемии COVID-19.

К общим рекомендациям для всех пациентов с ХОБЛ относятся рекомендации по режиму: как можно больше оставаться дома, включая работу на дому, если это возможно. Если пациенты должны покинуть дом, им рекомендуется следовать действующим местным, национальным и глобальным рекомендациям по общественному здравоохранению

в отношении показаний для физического дистанцирования и изоляции [9].

Пациенты с ХОБЛ могут носить одноразовые медицинские маски или хирургические маски и стараться избегать ношения масок № 95, которые могут привести к усилению затруднений дыхания и задержке углекислого газа у пациентов с ХОБЛ [8]. Необходимо соблюдать гигиену рук.

При нахождении дома необходимо регулярное проветривание помещения, при домашней дезинфекции требуется особая осторожность с хлорсодержащими дезсредствами, которые могут вызвать раздражение дыхательных путей и бронхоспазм [8].

Пациенту рекомендуется мониторировать симптомы заболевания: в т.ч. кашель, мокроту, проблемы с дыханием, температуру тела, усталость, ограничение двигательной активности и нарушения сна.

В период пандемии пациентам с ХОБЛ рекомендуется продолжать обычную поддерживающую терапию и лечение обострения ХОБЛ в соответствии с текущими рекомендациями по лечению [1].

На сегодняшний день нет данных, что применение ингаляционных ГКС и бронходилататоров повышает потребность в госпитализации, интубации для искусственной вентиляции легких или смерти [8, 9]. Существуют предварительные доказательства того, что циклесонид может подавлять вирусную репликацию SARS-CoV-2 *in vitro* с эффективностью, аналогичной лопинавиру и рассматривается в качестве кандидата на лечение COVID-19 [10].

Однако не рекомендуется использовать небулайзер во время пандемии [9, 11], поскольку существует повышенный риск аэрозольного распространения вирусных частиц. Пациентам следует использовать различные дозирующие ингаляторы для введения всех препаратов для лечения ХОБЛ дома, а также в медицинских учреждениях и домах престарелых. Пациенты, которые уже используют небулайзеры в домашних условиях, должны продолжать делать это, пока они не смогут перейти на альтернативные методы доставки. Тем не менее, они должны рассмотреть возможность распыления своих лекарств в отдельной комнате и выполнять другие рекомендации по инфекционному контролю [9].

Остается неясным вопрос, связанный с приемом пациентами системных ГКС. Их применение по показаниям коротким курсом (5-10 дней) может снизить потребность пациента в использовании неотложной помощи, что компенсирует низкий риск того, что ГКС могут продлить репликацию вируса [9, 12].

Пациенты, которые находятся на домашней кислородотерапии с помощью специальных аппаратов, должны продолжать использовать метод оксигенотерапии, как это предписано. Они должны следовать инструкциям производителя по чистке и обслуживанию своего оборудования. Если пациенту пришлось увеличить скорость потока, он должен сообщить об этом врачу и/или куратору [8].

Существует достаточное теоретическое обоснование, чтобы опасаться, что часть пациентов с ХОБЛ приобретет новые сопутствующие заболевания или ухудшение предыдущих (с особыми последствиями в сердечно-сосудистой сфере) и то, что COVID-19 может оказывать влияние на функцию легких неопределенного диапазона [12].

Резюме:

1. ХОБЛ связана с повышенным риском заболеваемости и смертности при внебольничной пневмонии.
2. Пациенты с ХОБЛ и курильщики относятся к группе риска по развитию COVID-19.
3. Наличие у пациента ХОБЛ более чем в 5 раз увеличивает риск развития тяжелого течения COVID-19.
4. В период пандемии пациентам с ХОБЛ рекомендуется продолжать обычную поддерживающую терапию и лечение обострения ХОБЛ в соответствии с текущими рекомендациями по лечению.
5. Не рекомендуется использовать небулайзер во время пандемии, поскольку существует повышенный риск аэрозольного распространения вирусных частиц. Предпочтение следует отдавать различным дозирующим ингаляторам.

Литература/References

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (2020 REPORT). <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
2. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415. doi:10.7189/jogh.05-020415.
3. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med*. 2020;167:105941. doi:10.1016/j.rmed.2020.105941.
4. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-57. doi:10.18632/aging.103000.
5. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000688. doi:10.1183/13993003.00688-2020.
6. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.25889.
7. Gonçalves JMF, Golpe R, Garcia-Talavera I. Chronic obstructive pulmonary disease and SARS-CoV-2 infection. What do we know so far? *Arch Bronconeumol*. 2020. doi:10.1016/j.arbres.2020.04.016.
8. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Chinese Thoracic Society; Chronic Obstructive Pulmonary Disease Committee of Chinese Association of Chest Physician. Medical Management and Prevention Instruction of Chronic Obstructive Pulmonary Disease During the Coronavirus Disease 2019 Epidemic. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(5):421-6. doi:10.3760/cma.j.cn112147-20200227-00201.

9. Bhutani M, Hernandez P, Bourbeau J, et al. KEY HIGHLIGHTS of the Canadian Thoracic Society's Position Statement on the Optimization of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Management during the COVID-19 Pandemic. *Chest*. 2020:S0012-3692(20)31456-2. doi:10.1016/j.chest.2020.05.530.
10. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv*. 2020.03.11.987016. doi:10.1101/2020.03.11.987016.
11. Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7" (approved by the Ministry of health of the Russian Federation on June 03, 2020). (In Russ.) Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7" (утв. Министерством здравоохранения РФ 03 июня 2020 г.) <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyu-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19>
12. Tal-Singer R, Crapo JD. COPD at the Time of COVID-19: A COPD Foundation Perspective. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020;7(2):7375. doi:10.15326/jcopdf.7.2.2020.0149.

Раздел 3. Заболевания эндокринной системы

3.1. Сахарный диабет

СД — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более, чем в 2 раза, и к концу 2017г превысила 425 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) к 2045г СД будет страдать 629 млн человек. В Российской Федерации (РФ), как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД.

По данным федерального регистра СД в РФ на окончание 2018г состояло на диспансерном учете 4 584 575 человек (3,1% населения), из них: 92% (4 238 503) — СД 2 типа, 6% (256 202) — СД 1 типа и 2% (89 870) — другие типы СД, в т.ч. 8006 женщин с гестационным СД. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2 типа [1].

СД является одним из наиболее важных сопутствующих заболеваний, связанных с тяжестью всех трех известных патогенных коронавирусных инфекций человека, включая COVID-19. Международная группа экспертов в области диабета и эндокринологии отмечает, что в зависимости от глобального региона, 20-50% пациентов с COVID-19 имели СД 2 типа [2]. В настоящее время нет доказательств у пациентов с СД 1 типа о повышенном риске развития COVID-19.

СД 2 типа является значимым фактором риска развития тяжелой пневмонии, ОРДС взрослых и септического течения вирусной инфекции, ассо-

циированного с развитием полиорганной недостаточности, повышением риска осложнений и смерти [2, 3]. Риск неблагоприятного исхода возрастает при увеличении индекса массы тела $>40 \text{ кг/м}^2$ [4].

К общим рекомендациям для всех пациентов с СД 2 типа относятся рекомендации по режиму: как можно больше оставаться дома, включая работу на дому, если это возможно. Если пациенты должны покинуть дом, им рекомендуется следовать действующим местным, национальным и глобальным рекомендациям по общественному здравоохранению в отношении показаний для физического дистанцирования и изоляции, чтобы избежать инфицирования COVID-19.

В качестве специфической профилактики рекомендовано применение препаратов альфа-интерферона [3].

У пациентов с СД нарушен не только углеводный обмен, но и другие виды метаболизма, что приводит к развитию осложнений и коморбидных состояний и заболеваний. Лечение у больных СД 1 и 2 типа дислипидемий, АГ, нефропатии, нейропатии, ретинопатии проводится по принципам, предусмотренным соответствующими рекомендациями [1]. Витамины группы В широко используются при лечении диабетической нейропатии. Считается целесообразным назначение пациентам с СД "антиоксидантных комплексов", содержащих микроэлементы (например, селен, цинк и др.) и витамины А, Е, С [4].

Важное место в период пандемии для пациентов с СД 1 и 2 типа занимает осуществление регулярного мониторинга глюкозы плазмы [5-7]. В период пандемии пациенту с СД желательно сформировать определенный запас лекарственных препаратов (инсулина для пациентов с СД 1 типа), расходных материалов для глюкометра, иметь в наличии набор для лечения гипогликемии (плюс глюкагон для внутримышечного введения), вести дневник учета уровня глюкозы крови, приема лекарственных препаратов, температуры, массы тела [6, 7].

При легком течении COVID-19 пациент с СД изолируется и продолжает лечение амбулаторно. Рекомендуется учащение контроля гликемии

каждые 4-6 ч с расширением питьевого режима до 2-3 л/сут. с учетом сопутствующих заболеваний. Необходимо продолжить текущую сахароснижающую терапию [3].

При повышении гликемии целесообразно рассмотреть вопрос о госпитализации, усилить терапию СД. При гликемии выше 13-15 ммоль/л надо оценить уровень кетонов в моче и добавить инсулин-изофан человеческий генно-инженерный инсулин или аналог инсулина длительного действия [3].

Среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 у пациентов с СД 1 и 2 типа являются показаниями к госпитализации [3].

При среднетяжелом течении COVID-19 и появлении респираторных симптомов у пациентов с СД 2 типа необходимо отменить прием метформина, агонистов рецепторов ГПП-1, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, препаратов сульфонилмочевины [3]. Лактоацидоз, связанный с метформином (чаще развивающийся при высокой температуре), или гипергликемический диабетический кетоацидоз (чаще развивающийся у лиц с обезвоживанием, обусловленном диареей и рвотой), связанный с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, являются редкими случаями, но отмена этих препаратов позволяет уменьшить риск острой метаболической декомпенсации [2, 8].

Контроль гликемии следует проводить каждые 3-4 ч, контроль кетонов в моче 1-2 раза/сут., проводится и оценка содержания лактата [3]. При гликемии выше 15,0 ммоль/л в соответствии с российскими рекомендациями показано назначение инсулина короткого типа действия или базис-болюсной инсулинотерапии [3]. В британских рекомендациях отмечается, что начало инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа может быть необходимым и при более низком уровне глюкозы 12,0 ммоль/л [6].

У пациентов с СД 1 типа следует проводить контроль глюкозы плазмы (7-8 раз/сут.) и кетоновых тел в моче. Если кетоновые тела в моче отсутствуют, необходимо увеличить дозу инсулина ультракороткого/короткого действия во время плановых инъекций перед едой на 5-10% от обычной суммарной суточной дозы всех инсулинов, а также делать это в виде внеплановых инъекций. Не рекомендуется делать инъекции чаще, чем 1 раз в 2-3 ч (для инсулина ультракороткого действия) или 3-4 ч (для инсулина короткого действия), следует сначала оценить действие предыдущей дозы [9]. Лечение диабетического кетоацидоза проводится в соответствии с утвержденными рекомендациями [1, 9].

Тяжелое течение COVID-19 характеризуется прогрессированием дыхательной и полиорганной недостаточности.

Целевая гликемия определяется тяжестью состояния пациента и течением заболевания. Необходимо отменить все сахароснижающие препараты

кроме инсулина и назначить непрерывное внутривенное введение инсулина короткого действия с помощью инфузомата. Контроль гликемии следует проводить каждый час при гликемии выше 13,0 ммоль/л или каждые 3 ч при гликемии ниже 13,0 ммоль/л для коррекции скорости введения инсулина, контроль содержания кетонов в моче и лактата в крови проводится 2 раза/сут. [3, 9].

В российских рекомендациях [3] выделены особенности лечения COVID-19 у пациентов с СД:

1. Пациенты с СД находятся в группе высокого риска присоединения бактериальной инфекции. При среднетяжелом и тяжелом течении рекомендуется в упреждающем режиме назначение антибактериальной терапии в сочетании с этиотропной терапией COVID-19.

2. При назначении комбинированной терапии ингибиторами протеаз вируса иммунодефицита человека и ГКС следует ожидать повышения гликемии. Необходимо проводить контроль каждые 3 ч, увеличить скорость подачи инсулина по данным контроля гликемии (доза инсулина может быть увеличена в 2-3 раза в сравнении с исходной).

3. Для пациентов с СД характерно более быстрое развитие ОРДС. Обосновано ранее упреждающее назначение моноклональных антител для терапии "цитокинового шторма". Необходимо проводить мониторинг клинических маркеров интерлейкинового воспаления для своевременного назначения терапии.

Имеется четкая связь между СД, прежде всего СД 2 типа, и ССЗ, которые у пациентов с СД 2 типа встречаются в 2-5 раз чаще, чем у лиц без диабета. Часто ССЗ, и именно сердечно-сосудистые исходы, являются главной причиной смертности этих пациентов как у мужчин, так и у женщин.

При наличии у пациента с СД АГ рекомендуется продолжать текущую антигипертензивную терапию, включая иАПФ и БРА [2, 10].

Рекомендуется контролировать липидный профиль у всех пациентов с COVID-19, прием статинов не следует прекращать из-за долгосрочных преимуществ [2].

Таким образом, СД 2 типа следует рассматривать как фактор риска быстрого прогрессирования и плохого прогноза COVID-19. Более интенсивное внимание следует уделять пациентам с СД, в случае быстрого ухудшения контроля гликемии и общего состояния.

По окончании пандемии COVID-19 не исключено развитие нарушений углеводного обмена у лиц без СД, перенесших COVID-19, поскольку при продолжительном наблюдении у 60% пациентов, выздоровевших после тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного предшествующим коронавирусом SARS-CoV, отмечены нарушения метаболизма глюкозы [11].

Резюме:

1. СД 2 типа связан с повышенным риском заболеваемости, быстрого прогрессирования и неблагоприятного прогноза при COVID-19.
2. В период пандемии пациентам с СД необходим регулярный мониторинг глюкозы плазмы. Рекомендуется продолжать текущую сахароснижающую терапию и терапию коморбидных заболеваний и состояний, в первую очередь лечение АГ и дислипидемии.
3. При легком течении COVID-19 пациент лечится амбулаторно и продолжает текущую сахароснижающую терапию.
4. Среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 у пациентов с СД являются показаниями к госпитализации.
5. При среднетяжелом течении COVID-19 и наличии респираторных симптомов необходимо у пациентов СД 2 типа отменить прием метформина, агонистов рецепторов ГПП-1, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, препаратов сульфонилмочевины с целью снижения риска метаболической декомпенсации.
6. При гликемии выше 15,0 ммоль/л показано назначение инсулина короткого типа действия или базис-болюсной инсулинотерапии.
7. При тяжелом течении COVID-19 необходимо отменить все сахароснижающие препараты кроме инсулина.
8. У лиц без СД, перенесших COVID-19, возможно развитие нарушений метаболизма глюкозы.

Литература/References

1. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Edited By I. I. Dedov, M. V. Shestakova, and A. Yu. Mayorov. 9th issue (expanded). Moscow; 2019. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019;22(S1). doi:10.14341/DM221S1
2. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(6):546-50. doi:10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
3. Temporary guidelines for Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) version 7 (03.06.2020) of the Ministry of health of the Russian Federation. (In Russ.) Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 7 (03.06.2020) Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyu-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19>
4. Trukhan DI, Viktorova IA. Nephrology. Endocrinology. Hematology. Saint Petersburg: Spetslit, 2017. 253 p. (In Russ.) Трухан Д. И., Викторова И. А., Нефрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2017. 253 с.
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
6. Sinclair A, Dhatariya K, Burr O, et al. Guidelines for the management of diabetes in care homes during the Covid-19 pandemic. Diabet Med. 2020. doi:10.1111/dme.14317.
7. Rayman G, Lumb A, Kennon B, et al. New Guidance on Managing Inpatient Hyperglycaemia during the COVID-19 Pandemic. Diabet Med. 2020 May 17. doi:10.1111/dme.14327.
8. Rayman G, Lumb A, Kennon B, et al. Guidance on the management of Diabetic Ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. Diabet Med. 2020. doi:10.1111/dme.14328.
9. Endocrinopathy and COVID-19. Emergency conditions, their prevention and treatment. Prepared by NMIC endocrinology of the Ministry of health of Russia 21.04.2020. (In Russ.) Эндокринопатии и COVID-19. Неотложные состояния, их профилактика и лечение. Подготовлено ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России 21.04.2020. http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/22.04.2020/EHndokrinopatii_i_COVID-19_21.04.2020.pdf
10. Fulchand S. Covid-19 and Cardiovascular Disease. BMJ. 2020 May 20;369:m1997. doi:10.1136/bmj.m1997.
11. Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. Sci Rep. 2017;7:9110. doi: 10.1038/s41598-017-09536-z.

Раздел 4. Гастроэнтерологическая патология

Особенностью COVID-19 является высокая частота гастроэнтерологических симптомов, обусловленная поражением органов пищеварения коронавирусом SARS-CoV-2, а также обострением хронической гастроэнтерологической патологии на фоне инфекции и ее агрессивной терапии. При этом наличие и тяжесть хронических заболеваний органов пищеварения могут значимо повлиять на клиническое течение COVID-19. В разделе представлены особенности гастроэнтерологических проявлений COVID-19, в т.ч. у пациентов с хронической гастроэнтерологической патологией (кислотозависимые заболевания, хронические диффузные заболевания печени, ВЗК, синдром раздраженного кишечника (СРК), хронический панкреатит (ХП)),

лечебно-диагностические подходы в отношении больных такой категории.

4.1. Гастроэнтерологические проявления COVID-19

Эпителиоциты слизистой оболочки (СО) полости рта, пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, также как и эпителий верхних дыхательных путей экспрессируют рецепторы АПФ2 и являются входными воротами возбудителя. На начальном этапе заражения проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени может вызывать проявления катарального гастроэнтероколита. Кроме выраженной экспрессии рецепторов АПФ2 клетками эпителия СО и холангиоцитами, поражению органов пищеварения также способствует,

обусловленная патогеном повышенная проницаемость СО ЖКТ, цитокиновая агрессия и системное воспаление, расстройства микроциркуляции, а также нарушение структуры и функции микробно-тканевого комплекса. В формировании патологических изменений СО и повреждения печени большое значение имеет агрессивная многокомпонентная терапии (НПВП, антибактериальные и противовирусные препараты), проводимая при COVID-19 [1-5].

Анализ данных 95 случаев инфекции, вызванной SARS-CoV-2, показал, что в 58 случаях наблюдались симптомы поражения ЖКТ, из которых у 11 (11,6%) имели место при поступлении, а 47 (49,5%) — проявились во время госпитализации [6].

По результатам систематического обзора и метаанализа, включающего 6686 пациентов с COVID-19 в 35 исследованиях, общая распространенность гастроинтестинальных симптомов составила 15%. Установлено, что наиболее частыми симптомами поражения ЖКТ являются тошнота, рвота, диарея и потеря аппетита. Фекально-оральный механизм заражения подтверждает тот факт, что у 10% пациентов с COVID-19 отмечались только желудочно-кишечные симптомы без респираторных нарушений, а у части больных возникновение диспепсического синдрома предшествовало появлению признаков поражения дыхательных путей. Нарушения печеночных показателей в виде транзиторного подъема активности трансаминаз, уровня билирубина выявлены у 19% пациентов (12 исследований, 1267 пациентов) [2].

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 описаны случаи развития эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, осложненные кровотечением [6]. У половины больных с признаками поражения ЖКТ в стуле обнаруживалась рибонуклеиновая кислота (РНК) коронавируса SARS-CoV-2 [7].

Тяжелое течение COVID-19, в отличие от ее нетяжелых форм, ассоциировалось с более высокими показателями частоты и выраженности гастроинтестинальных симптомов и нарушений печеночных показателей. Наличие признаков повреждения органов ЖКТ было связано с задержкой установки диагноза COVID-19, а течение заболевания сопряжено с большей частотой осложнений [2, 8-12].

При появлении диспепсического и болевого абдоминального синдромов у пациента с хроническим заболеванием ЖКТ в анамнезе в период пандемии COVID-19 необходимо проводить дифференциальную диагностику между обострением заболевания, гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 и осложнениями терапии COVID-19.

Если у пациента с температурой тела выше 37,5° С выявляется рвота, диарея, при отсутствии других известных причин этих симптомов (хрони-

ческое заболевание ЖКТ ранее не имело таких проявлений) в соответствии с Временными рекомендациями Минздрава РФ случай рассматривается как подозрительный на COVID-19, требующий проведения необходимых лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий [1]. В пользу COVID-19, в отличие от обострения хронического заболевания ЖКТ, может свидетельствовать характерный эпидемиологический анамнез, более быстрое возникновение клинических проявлений, последующее (или одновременное) развитие респираторных симптомов, аносмии, лихорадки, общей слабости, интоксикации, положительный анализ на РНК (иммуноглобулин М) SARS-CoV-2. Также на фоне тяжелого течения и агрессивной терапии COVID-19 вполне возможно обострение имеющегося хронического заболевания ЖКТ.

По данным систематического обзора и метаанализа, общая распространенность сопутствующих заболеваний органов пищеварения на момент диагностики COVID-19 составляла всего 4% [2].

Повреждение ЖКТ коронавирусом SARS-CoV-2 закономерно приводит к нарушению микробно-тканевого комплекса (усилению имеющихся нарушений) и повышению проницаемости барьера СО ЖКТ с формированием и прогрессированием таких патофизиологических феноменов как хроническое системное воспаление и цитокиновая агрессия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, которые с одной стороны определяют соматический статус пациента, в т.ч. и больного с COVID-19, а с другой — оказывают влияние на тяжесть инфекции и возможность развития ее осложнений. В свою очередь, изменение состава и функции микробиома и виroma кишечника приводит к нарушению взаимодействия оси “кишечник-легкие” и изменению функции легочного барьера [3, 4, 13]. Данные о влиянии тяжелых и осложнённых хронических заболеваний ЖКТ на течение COVID-19 представлены в соответствующих подразделах.

Обследование пациентов с COVID-19 (подозрением на нее), с учетом возможностей диагностики в медицинском учреждении, должно включать:

- уточнение жалоб со стороны органов пищеварения: анорексия, нарушения стула, метеоризм, тошнота, рвота, боль в животе;

- физикальное обследование с подробным исследованием органов брюшной полости (осмотр живота, пальпация, перкуссия) с определением зон урчания, болезненности при глубокой пальпации, размеров печени и селезенки по Курлову. Выяснение характеристик стула: частота за сутки, объем, форма (консистенция), цвет, запах, наличие патологических примесей;

- дополнительное лабораторное исследование: определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы, гамма-

глутамиламинотрансферазы, щелочной фосфатазы, содержания билирубина;

— ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости — при наличии клинических и лабораторных признаков поражения печени;

— эндоскопическое исследование — по экстренным показаниям (при многократной рвоте, рвоте с кровью, подозрении на желудочно-кишечное кровотечение, тяжелой дисфагии, интенсивной боли в животе).

С учетом локальных ресурсов целесообразно определение коронавируса SARS-CoV-2 в пробах кала, как для установления диагноза, так и для мониторинга вирусного клиренса.

В период пандемии COVID-19 лечение хронических заболеваний ЖКТ проводится на основе действующих клиническими рекомендациями. Особенности терапевтических подходов в отношении ведения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, хроническими заболеваниями печени, кишечника, ХП, не имеющих COVID-19 и на фоне развившейся COVID-19, представлены в соответствующих подразделах.

Общими рекомендациями, направленными на снижение рисков инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2 и тяжелого течения возникшей инфекции, являются укрепление иммунной резистентности СО ЖКТ и дыхательного тракта, нормализация микробно-тканевого комплекса и взаимодействия оси “кишечник-легкие”, восстановление защитного барьера СО. Для поддержания баланса кишечной микрофлоры используются ее модуляторы (пребиотики, пробиотики) и нутритивная поддержка.

В настоящее время способность устранять повышенную проницаемость СО ЖКТ доказана только для одной молекулы — регулятора синтеза простагландинов E2 и I2 — ребамипида. Его действие реализуется на трех структурных уровнях (преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный) на всем протяжении ЖКТ. Основными компонентами позитивного действия препарата являются восстановление качественного (мукопротеины и альфа-дефензины) и количественного состава слоя слизи, повышение продукции белков плотных контактов, гликозамингликанов, нейтрализация свободных радикалов, стимуляция ангиогенеза. Влияние ребамипида на регуляцию (разрешение) воспаления осуществляется путем уменьшения адгезии нейтрофилов к эпителиальным клеткам, снижения активности нейтрофилов и макрофагов, снижения уровня воспалительных цитокинов (IL-8, IL-1, IL-10, TNF-α) [3, 14, 15].

Назначение ребамипида существенно повышает эффективность лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, НПВП-индуцированной гастропатией и энтеропатией, хроническим гастритом, язвенной болезнью и другими заболеваниями. Широкое использование ребамипида в мировой практике для восстановления

и защиты СО ЖКТ в условиях воздействия эндогенных и экзогенных факторов агрессии особенно актуально в комплексных лечебных подходах при COVID-19 [16].

Большая доказательная база, свидетельствующая об эффективности препарата в лечении различных заболеваний ЖКТ, нашла отражение во включении ребамипида в клинические рекомендации российских и международных врачебных ассоциаций [17-22].

Ребамипид восстанавливает барьерные функции СО, что включает себя нормализацию количественного и качественного состава слизи как ЖКТ, так и дыхательных путей, обладает потенциалом для уменьшения интенсивности воспалительных процессов в лёгких путем ингибирования активации эпидермального фактора роста и снижения содержания провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1, TNF-α), уровень которых повышен при COVID-19, а также способствует сохранению альвеолярного и мышечных слоёв [3, 23-25].

Также имеются данные о способности ребамипида восстанавливать саливацию, что особенно актуально, учитывая значимость фекально-орального пути заражения коронавирусной инфекцией [26].

В целом, повышение защитных свойств барьера СО с помощью ребамипида позволяет достигнуть и поддерживать у пациента клиническую ремиссию гастроэнтерологического заболевания, а также, в силу влияния молекулы на содержание целого ряда цитокинов, может оказать влияние на снижение риска тяжелого течения COVID-19 в случае его инфицирования.

Резюме:

1. У пациентов с COVID-19 с высокой частотой выявляются гастроинтестинальные симптомы: диарея, тошнота, рвота, анорексия.
2. Увеличение частоты и выраженности гастроинтестинальных симптомов и нарушений печеночных показателей ассоциируется с более тяжелым течением COVID-19 и более частым развитием ее осложнений.
3. Повреждение СО ЖКТ коронавирусом SARS-CoV-2 может приводить к нарушению (потенцировать имеющиеся изменения) микробно-тканевого комплекса и повышению проницаемости барьера СО ЖКТ с формированием и прогрессированием патофизиологических феноменов (хроническое системное воспаление и цитокиновая агрессия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция), определяющих соматический статус пациента и влияющих на тяжесть инфекции и возможность развития ее осложнений.
4. Наличие и тяжесть хронических заболеваний органов пищеварения могут значимо влиять на течение COVID-19 и на прогноз пациента в целом.
5. Ребамипид оказывает положительное влияние на защитный барьер СО ЖКТ и других органов, реализуя выраженное цитопротективное действие, что позволяет применять его для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ. Препарат перспективен к использованию в комплексной терапии и профилактике COVID-19.

4.2. Кислотозависимые заболевания ЖКТ

Актуальность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) обусловлена ее высокой распространенностью, широким спектром клинических проявлений, большой частотой диагностических ошибок и опасностью осложнений.

ГЭРБ — хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное периодическими забросами желудочного и/или дуоденального содержимого в пищевод вследствие нарушения моторно-эвакуаторной функции эзофагогастродуоденальной зоны, с развитием повреждения СО дистальной части пищевода (дистрофии эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита, в ряде случаев метаплазии), характеризующееся пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями, ухудшающими качество жизни пациентов, а также возможным развитием осложнений [3, 17, 27].

Рекомендации по терапии пациентов, не имеющих COVID-19

В период пандемии лечебно-диагностические мероприятия в отношении пациентов с ГЭРБ, не инфицированных COVID-19, в целом проводятся в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [17, 27] с учетом ряда эпидемиологических и клинических аспектов.

Первичная диагностика ГЭРБ проводится на амбулаторном этапе, при отсутствии “симптомов тревоги” все дополнительные лабораторно-инструментальные исследования планируются на постпандемический период. Повторные визиты целесообразно проводить с использованием дистанционных средств коммуникации, телемедицинских консультаций.

С учетом реорганизации сил и средств здравоохранения для оказания помощи больным COVID-19 стационарное дообследование пациентов с рефрактерной ГЭРБ (отсутствие клинической и эндоскопической ремиссии на фоне 4–8 нед. полноценной терапии) может быть отложено или проведено амбулаторно. При возникновении осложнений, требующих оказания неотложной помощи в стационаре, проводится весь необходимый комплекс лечебно-диагностических мероприятий согласно правилам маршрутизации пациентов без COVID-19, нуждающихся в экстренной хирургической помощи [1].

Лечение пациентов с ГЭРБ включает рекомендации по питанию и изменению образа жизни, медикаментозную терапию и предусматривает, прежде всего, нормализацию структуры и функции СО пищевода, что, как следствие, способствует устранению гиперчувствительности и восстановлению моторики.

В качестве препаратов, снижающих агрессивное воздействие соляной кислоты, применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые обеспечивают у части пациентов купирование симптомов

и их контроль, а также предупреждение развития осложнений. Необходимо использовать препараты, обладающие минимальным риском межлекарственных взаимодействий (пантопразол 40 мг/сут., рабепразол 20 мг/сут.). Рекомендованная продолжительность основного курса ИПП составляет 8 нед. (при наличии внепищеводных синдромов, упорном течении — 12 нед.), дальнейшая поддерживающая противорецидивная терапия ИПП в половинной дозе — до 6 мес.

В этой связи приобретает актуальность проблема снижения мощности защитного кислотного барьера желудка и потенциального увеличения риска фекально-орального заражения SARS-CoV-2. В настоящее время данные, свидетельствующие о повышенном риске заражения COVID-19 на фоне приема ИПП, или ассоциированного с ними риска осложнений у заразившихся пациентов, имеют характер отдельных клинических наблюдений или экспериментальных исследований. По данным ретроспективного общенационального когортного исследования, включившего 8309 историй болезни пациентов после ишемического инсульта, кислотосупрессивная терапия с использованием ИПП и H₂-гистаминовых антагонистов связана с повышенным риском развития постинсультной пневмонии, в то время как при лечении мукопротекторными средствами (ребамипидом) такая связь отсутствовала [28]. Также имеются экспериментальные данные, демонстрирующие связь применения ИПП с повышением титра коронавируса SARS-2 в легких на фоне кислотосупрессивной терапии [29]. В связи с этим крайне важным представляется разъяснение необходимости тщательного соблюдения противоэпидемических мероприятий всем пациентам, получающим кислотосупрессивную терапию.

В комплексной терапии дополнительно могут использоваться невсасывающиеся антациды и адсорбенты (с учетом сорбционного эффекта принимать отдельно от других лекарственных препаратов). Также используются средства коррекции микробиотки кишечника (пребиотики, пробиотики).

В качестве препаратов для купирования симптоматики применяются прокинетики — лучшим профилем безопасности обладает итоприд (150 мг/сут. до 4 нед.).

Диагностику и эрадикацию инфекции *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ, длительно получающих ИПП, целесообразно отложить на постпандемический период, т.к. прием антибиотиков может существенно изменить иммунную резистентность организма и способствовать формированию множественной антибиотикорезистентности бактериальной флоры.

У пациентов, страдающих ГЭРБ с эрозивно-язвенным эзофагитом, внепищеводными проявле-

ниями со стороны дыхательной системы, осложненными формами заболевания, а также длительно применяющих препараты с выраженным кислото-супрессивным эффектом можно предполагать более тяжелое течение COVID-19. В свою очередь, мукопротекторные препараты, в частности, ребамипид, продемонстрировали способность восстанавливать барьер СО ЖКТ и ротовой полости: нормализовать слюноотделение, а также состав слизи [3, 23–25], что создает определенные приоритеты для профилактики фекально-орального инфицирования.

ГЭРБ характеризуется существенной коморбидностью, включающей как гастроэнтерологическую, так и общесоматическую патологию, тесно ассоциирована с избыточной массой тела и ожирением, а также с другими компонентами метаболического синдрома, для которых установлено негативное влияние на течение COVID-19.

Рекомендации по терапии пациентов с ГЭРБ на фоне развившейся COVID-19

При назначении лечения по поводу ГЭРБ и симптомов поражения пищевода у пациентов с COVID-19 необходимо провести анализ рисков межлекарственных взаимодействий используемых антисекреторных препаратов, прокинетиков и противорвотных агентов со средствами, применяемыми в терапии COVID-19. Антациды имеют потенциальный риск взаимодействия с азитромицином, хлорохином и гидроксихлорохином; метоклопрамид — с хлорохином, гидроксихлорохином, лопинавиром/ритонавиром. Домперидон не рекомендован в комбинации с лопинавиром/ритонавиром, азитромицином, хлорохином и гидроксихлорохином. Постоянно обновляющийся перечень межлекарственных взаимодействий представлен на электронном ресурсе Ливерпульской группы по лекарственному взаимодействию (The Liverpool Drug Interaction Group) (<https://www.covid19-druginteractions.org/>).

У пациентов с COVID-19 для контроля симптомов гастроэзофагеального рефлюкса используются ИПП (пантопразол 40 мг/сут., рабепразол 20 мг/сут.), при необходимости — прокинетики (итоприд — 150 мг/сут.). Ребамипид (300 мг/сут. — 8 нед.) показан как средство коррекции защитного барьера СО, а также обеспечивает профилактику и лечение НПВП-индуцированных поражений пищевода. В комплексную терапию входят средства коррекции микробно-тканевого комплекса кишечника (пребиотики, метабиотики). Назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сут. обусловлено не только коррекцией билиарного рефлюкса, но необходимостью гепатопротекции (на фоне полипрагмазии с использованием гепатотоксичных лекарств).

Хронический гастрит — хроническое прогрессирующее заболевание желудка, морфологически характеризующееся развитием дистрофии, воспале-

ния и дисрегенерации СО желудка с исходом в ее атрофию, с частой ассоциацией с инфекцией *H. pylori*, приводящее к нарушению функций желудка (секреторной, моторно-эвакуаторной, инкреторной и др.), проявляющееся болевым абдоминальным и диспепсическим синдромами, а также экстраорганными нарушениями [17].

Ключевыми компонентами диагностики хронического гастрита являются морфологические изменения СО желудка, характер и выраженность которых напрямую связаны с риском развития онкопатологии, хотя и не всегда ассоциируются с клиническими проявлениями.

Рекомендации по терапии пациентов, не имеющих COVID-19

Особенностью ведения пациентов с хроническим гастритом в условиях пандемии COVID-19 является максимальное использование амбулаторно-поликлинического этапа и дистанционных средств коммуникации. Все дополнительные лабораторно-инструментальные исследования (в т.ч. диагностика *H. pylori*) у пациентов с низким риском развития осложнений и онкопатологии могут быть отложены на постпандемический период.

При возникновении осложнений, требующих госпитализации по неотложным показаниям проводится весь необходимый комплекс лечебно-диагностических мероприятий согласно правилам маршрутизации пациентов без COVID-19, нуждающихся в экстренной хирургической помощи [1].

Лечение пациентов с хроническими гастритами направлено на достижение регрессии болевого абдоминального и диспепсического синдромов, нормализацию нарушенных функций желудка, и, что крайне важно, на максимально полноценное восстановление морфо-функциональных характеристик эпителия СО желудка и его регенерации [17, 30].

С учетом негативного влияния антибиотиков на иммунитет и формирования полирезистентной микрофлоры необходим дифференцированный подход к эрадикации *H. pylori*. При выявлении ассоциированных с *H. pylori* предраковых морфологических изменений, рака желудка, MALT-лимфомы, развитии множественных эрозивных поражений СО желудка и ряда осложнений заболевания необходимо проведение эрадикационной терапии *H. pylori* с обязательным использованием рекомендованных схем и средств повышения эффективности эрадикации. В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых среди препаратов, повышающих эффективность эрадикации, представлен ребамипид (УДД 1, УУР В). Мукопротективные свойства ребамипида позволяют рекомендовать его не только для повышения эффективности стандартной эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, но и для лечения

постхеликобактерных состояний, особенно при эрозивно-язвенных поражениях СО желудка и двенадцатиперстной кишки (УДД 1, УУР В). Кроме того, среди мер по увеличению эффективности эрадикационной терапии могут быть рассмотрены: двухнедельный курс антибактериальной терапии, двойная доза ИПП, пробиотики [17, 18].

Для купирования симптомов заболевания, ассоциированных с гиперацидностью используются ИПП с минимальным риском межлекарственных взаимодействий (пантопразол 40 мг/сут., рабепразол 20 мг/сут.). Пациентам, которым эрадикация *H. pylori* отложена, не следует длительно использовать ИПП из-за риска прогрессирования морфологических изменений СО желудка. При наличии моторных нарушений назначаются прокинетики, эффективным препаратом с лучшим профилем безопасности является итоприд (150 мг/сут. до 4 нед.), спазмолитики (мебеверин — 400 мг/сут., гиосцин бутилбромид 30–60 мг/сут.). Билиарный дуоденогастральный рефлюкс требует применения УДХК (10–15 мг/кг массы тела в сут. до 3 мес.) [17].

Назначение ребамипида (300 мг/сут. сроком до 8 нед.) обусловлено его положительным влиянием на все уровни защитного барьера СО желудка и его проницаемость. Препарат продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с хроническим гастритом (в т.ч. рефрактерным к ИПП) в купировании симптомов диспепсии (боль, вздутие, дискомфорт в эпигастрии, отрыжка), нормализации эндоскопической картины, а также восстановлении клеточной структуры СО желудка. Канцеропротективный эффект ребамипида реализуется через восстановление активности сигнального пути sonic hedgehog, что способствует обратимости атрофии клеток желудка, а также через его антиоксидантное, противовоспалительное, антицитокиновое действие. Установлено влияние препарата на обратное развитие кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии. Для реализации канцеропревентивного эффекта длительность приема ребамипида увеличивается до 26–52 нед. [3, 30].

В комплексной терапии пациентов с хроническим гастритом используются средства коррекции микробно-тканевого комплекса кишечника (пребиотики, метабиотики).

Хронический гастрит с множественным эрозивным поражением СО желудка, развитием осложнений может негативно влиять на течение COVID-19.

Рекомендации по терапии пациентов с хроническим гастритом на фоне развившегося заболевания COVID-19

При лечении хронического гастрита, а также проявлений поражения желудка на фоне COVID-19 необходимо использовать наиболее безопасные ИПП (пантопразол 40 мг/сут., рабепразол 20 мг/сут.), прокинетики (итоприд — 150 мг/сут.), спазмолитики

(мебеверин — 400 мг/сут., гиосцин бутилбромид 30–60 мг/сут.) и противорвотные средства (метоклопрамид по 10 мг внутривенно или внутримышечно 3 раза/сут.) с минимальными рисками межлекарственных взаимодействий со средствами, применяемыми в терапии COVID-19. Домперидон не рекомендован в комбинации с используемыми противовирусными препаратами (<https://www.covid19-druginteractions.org/>). Обязательным компонентом терапии является гастроэнтеропротектор ребамипид (300 мг/сут.), у которого отсутствуют риски межлекарственных взаимодействий. Препараты УДХК в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сут. используются для снижения агрессивности дуоденогастрального рефлюктата и гепатотропной терапии, в комплексной терапии используются средства коррекции микробно-тканевого комплекса кишечника (пребиотики, метабиотики).

Проведение эрадикации *H. pylori* на фоне лечения COVID-19 не целесообразно. После выздоровления пациента от COVID-19 необходимо провести диагностику *H. pylori* и уточнить наличие показаний к его эрадикации.

Лечение НПВП-гастропатии предполагает воздействие на факторы кислотно-пептической агрессии и повышение защитных свойств СО желудка. В этих целях используется ребамипид в комбинации с ИПП. Применение ребамипида (в виде монотерапии или в комбинации с ИПП) также снижает риск и предупреждает возникновение НПВП-гастропатии [17, 19, 20, 30].

Язвенная болезнь (ЯБ) — хроническое, циклически рецидивирующее заболевание желудка и двенадцатиперстной кишки, полиэтиологическое (в большинстве случаев ассоциированное с инфекцией *H. pylori*), морфологическими эквивалентами которого являются язвенный дефект и/или рубцовая деформация в пределах гастродуоденальной СО, манифестирующее характерным болевым абдоминальным, диспепсическим, регургитационным и астено-вегетативным синдромами, осложнениями которого могут быть кровотечение, перфорация, пенетрация, стенозирование и малигнизация [17, 21].

Рекомендации по терапии пациентов, не имеющих COVID-19

Ведение пациентов с обострением (впервые выявленной) ЯБ в условиях пандемии COVID-19 проводится с использованием амбулаторно-поликлинического этапа и телемедицинских консультаций. Из лабораторно-инструментальных исследований проводятся общий анализ крови и анализ кала на скрытую кровь, при первичной диагностике — фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФГДС), диагностика *H. pylori* доступным референтным методом [17, 21]. При возникновении типичных для пациента симптомов обострения ЯБ проведение ФГДС может быть отложено.

В случае возникновения осложнений, требующих госпитализации по неотложным показаниям (кровотечение, перфорация, пенетрация) проводится весь необходимый комплекс лечебно-диагностических мероприятий согласно правилам маршрутизации пациентов без COVID-19, нуждающихся в экстренной хирургической помощи [1].

Лечение пациентов с ЯБ включает в себя диетическое питание, модификацию образа жизни, отмену препаратов с ulcerогенным действием, лекарственную терапию, направленные на достижение регрессии болевого абдоминального и диспепсического синдромов, нормализацию нарушенных функций желудка и двенадцатиперстной кишки, максимально полноценное заживление язвенного дефекта [17, 21, 30].

Для заживления язв показано проведение антисекреторной терапии ИПП в течение 4-6 нед. Используются препараты, имеющие самое низкое сродство к системе цитохрома P450 (пантопразол 40 мг/сут., рабепразол 20 мг/сут.). У пациентов с редкорезидивирующим и неосложненным течением ЯБ эрадикационная терапия выявленной инфекции *H. Pylori* заболевания целесообразно отложить по эпидемиологическим показаниям.

Для ускорения темпов заживления язв и улучшения качества образующегося рубца показано назначение ребамипида (300 мг/сут. на срок до 8 нед.). Также ребамипид препятствует адгезии *H. pylori*, снижает риск реколонизации и увеличивает эффективность эрадикационной терапии [17, 21, 30].

В комплексной терапии пациентов с ЯБ применяются средства коррекции микробно-тканевого комплекса кишечника (пребиотики, метабиотики).

Обострение ЯБ, развитие ее осложнений могут оказать негативное влияние на тяжесть течения COVID-19.

Рекомендации по терапии пациентов на фоне развившегося заболевания COVID-19

Лечение ЯБ, а также симптоматических язв желудка и двенадцатиперстной кишки (в т.ч. НПВП-ассоциированных) на фоне COVID-19 проводится с использованием наиболее безопасных ИПП (пантопразол 40 мг/сут., рабепразол 20 мг/сут.), ребамипида (300 мг/сут.) [17, 19, 20, 21]. В комплексной терапии применяются средства коррекции микробно-тканевого комплекса кишечника (пребиотики, метабиотики).

Проведение эрадикации *H. pylori* на фоне комплексной (в т.ч. антибактериальной) терапии COVID-19 не целесообразно. После выздоровления пациента от COVID-19 проводится диагностика *H. pylori* и уточняются показания к его эрадикации.

Резюме:

1. Кислотозависимые заболевания органов пищеварения в фазе обострения и при развитии осложнений могут негативно влиять на течение COVID-19.
2. Пациентам с кислотозависимыми заболеваниями необходимо строго соблюдать противоэпидемические рекомендации с целью снижения риска заражения COVID-19.
3. В условиях пандемии COVID-19 ведение пациентов с кислотозависимыми заболеваниями осуществляется амбулаторно, максимально используются дистанционные средства коммуникации. ФГДС проводится только при первичной диагностике ЯБ, а также по экстренным показаниям при развитии осложнений.
4. Цитопротективный препарат ребамипид восстанавливает защитный барьер СО ЖКТ, эффективно купирует клинические проявления органической и функциональной диспепсии, способствует быстрому заживлению эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной СО и нормализации ее клеточной структуры, оказывает канцеропротективное действие и имеет потенциал для использования в комплексной терапии COVID-19.

4.3. Заболевания печени

Пандемия COVID-19 представляет собой огромную проблему для системы здравоохранения всех стран. Пожилые пациенты и пациенты, имеющие хронические заболевания, были определены как группы населения с риском развития тяжелого течения заболевания COVID-19. В настоящий момент обобщены материалы нескольких когортных исследований, которые позволили определить взаимное влияние хронических заболеваний печени и развития COVID-19, а также определены группы риска для гепатологических пациентов. Прежде всего, установлен факт ухудшения прогноза течения COVID-19 у пациентов с повышенной активностью АЛТ, сниженным количеством тромбоцитов и сниженным уровнем альбумина на момент госпитализации, что соответствовало прогрессирующему течению цирроза печени (классификация Чайлда-Пью) [31]. Обобщение результатов лечения, полученных из больницы Оксфордского университета NHS Foundation Trust и Университета Северной Каролины, позволило определить увеличение летальности у пациентов с циррозом печени до 40% [32]. Наличие декомпенсированного цирроза печени закономерно повышало нежелательный исход заболевания до 43-63%. Данные также показали, что у многих пациентов с циррозом печени и COVID-19 ухудшался прогноз и по течению хронического диффузного заболевания печени (прогрессирование печеночной энцефалопатии, асцита, повышение риска развития кровотечения).

В настоящее время обсуждается вопрос прямого повреждающего действия вируса SARS-CoV-2 непосредственно на гепатоциты. Установлено, что рецептор АПФ2, используемый вирусом для проникновения в клетку, экспрессируется на холангиоцитах и энтероцитах, что подразумевает опосредованное влияние инфекции на течение хронических заболеваний печени (через билиарный тракт и нару-

шенный барьер СО кишечника) [33]. В эксперименте установлено, что экспрессия и активность АПФ2 резко повышались в гепатоцитах и в клетках желчных протоков при гипоксии [34].

Необходимо также отметить, что любые системные вирусные инфекции могут протекать с проходящими повышениями активности трансаминаз, которые отражают развитие системной воспалительной реакции, вызванной циркулирующими цитокинами (так называемый “реактивный гепатит”), что, безусловно, будет ухудшать течение хронических заболеваний печени.

В настоящий момент группами риска, наиболее уязвимыми для вируса SARS-CoV-2 с риском негативного прогноза течения COVID-19, необходимо считать пациентов с циррозом печени (особенно декомпенсированным), после трансплантации печени, с аутоиммунными заболеваниями печени, получающими иммуносупрессивную терапию, с гепатоцеллюлярной карциномой, с декомпенсированными (прогрессирующее течение) диффузными заболеваниями печени, с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Пациенты с НАЖБП или неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), как правило, имеют сопутствующие метаболические заболевания, такие как СД, АГ и ожирение, что относит их к группе повышенного риска развития неблагоприятного течения COVID-19. Таким образом, необходимо отметить, что не только факт наличия НАЖБП относит их к группе риска, а сопряженность (коморбидность) заболевания с рядом факторов, которые имеют уже доказанный негативный прогноз по COVID-19.

Рекомендации по ведению пациентов с хроническими заболеваниями печени для снижения рисков инфицирования и тяжелого течения заболевания

С целью снижения риска заражения COVID-19 всем пациентам с хроническими заболеваниями печени необходимо строго соблюдать общие правила социального дистанцирования. Рекомендуется отложить плановые визиты к специалистам, либо заменить их телефонными контактами/телемедицинскими консультациями, выполнять лабораторные исследования в ближайшей к месту жительства лаборатории.

При необходимости консультирования пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени или выполнения им диагностических мероприятий должен быть взвешен риск заражения. Эти соображения требуют адаптации стандартных диагностических процедур для амбулаторной помощи, включая реконструкцию зон ожидания, чтобы иметь достаточное расстояние между пациентами, сокращение времени ожидания и ограничение числа участвующих в процедуре медицинских работников.

Диагностические процедуры

Эндоскопия. ФГДС должна выполняться у пациентов с риском развития кровотечения из вари-

козно расширенных вен пищевода. По возможности необходимо проводить неинвазивную оценку риска кровотечения (количество тромбоцитов или Бавено VI).

Эндоскопическая ретроградная холангиография для дилатации или замены стента у пациентов после трансплантации печени или у пациентов с первичным склерозирующим холангитом должна выполняться после тщательного индивидуального анализа риска и пользы, включая риск внутрибольничного инфицирования SARS-CoV-2 в зависимости от локальной нагрузки лечебного учреждения по COVID-19.

УЗИ органов брюшной полости может быть выполнено при наличии доступных ресурсов и оценки индивидуального риска инфицирования в специализированном центре. Пациентам с повышенным риском неблагоприятного течения COVID-19 (например, пациентам с повышенным уровнем альфа-фетопротейна, прогрессирующим течением цирроза, хроническим вирусным гепатитом В высокой степени активности, НАСГ/диабетом и т.д.) УЗИ может быть выполнено после оценки реальной угрозы прогрессирования хронического заболевания печени.

Биопсию печени следует отложить у пациентов с НАЖБП или хроническим вирусным гепатитом (для уточнения/постановки диагноза) при умеренно повышенных трансаминазах (например, АЛТ не менее чем в 3 раза выше верхней границы нормы), при уточнении этиологии заболевания печени.

Биопсия должна выполняться у пациентов со значительным повышением трансаминаз (например, АЛТ $>5 \times N$) неизвестной этиологии (в случаях предполагаемых аутоиммунных заболеваний печени, лечение без гистологического диагноза может проводиться, исходя из индивидуальных соображений риска и выгоды, а также на основании лабораторной диагностики), с подозрением на злокачественные новообразования.

Ведение пациентов

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени рекомендуется не снижать иммуносупрессивную терапию. Уменьшение следует рассматривать только в особых случаях (например, вызванная лекарствами лимфопения или бактериальная/грибковая суперинфекция) после консультации специалиста. Также есть мнение, что иммуносупрессия может рассматриваться как дополнительный фактор, способный обеспечить определенную защиту от иммунопатологических реакций, которые способствуют повреждению легких в случаях с более тяжелыми проявлениями COVID-19 [35].

У пациентов с компенсированным циррозом следует рассмотреть возможность неинвазивной оценки риска развития осложнений — кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (количество тромбоцитов или критерии Baveno VI).

Лист ожидания трансплантации печени должен быть ограничен пациентами с плохим краткосрочным прогнозом в т.ч. с острой/острой на фоне хронической печеночной недостаточностью, высокими показателями по шкале прогноза MELD (≥ 25 баллов). Рекомендуется сокращение программы обследования пациента перед проведением трансплантации печени в стационаре до строго необходимой, а также сократить количество консультаций в других отделениях/клиниках (офтальмологических, дерматологических, стоматологических, неврологических) или провести их в амбулаторных условиях.

Следует тщательно выполнять рекомендации по профилактике спонтанного бактериального перитонита и печеночной энцефалопатии.

Регулярное тестирование на SARS-CoV-2 следует проводить перед трансплантацией у донора и реципиента. Согласие на диагностические и терапевтические процедуры, связанные с трансплантацией печени, должно включать потенциальный риск внутрибольничного инфицирования SARS-CoV-2.

Рекомендации по ведению пациентов с хроническими заболеваниями печени и COVID-19

Лечение пациентов с хроническим заболеванием печени и желчевыводящих путей требует от врача, прежде всего, определить симптомы, не укладывающиеся в клиническую картину COVID-19, и найти им объяснение с позиций, имеющейся у пациента патологии (хронических заболеваний печени и/или желчевыводящих путей).

На сегодняшний день выделяют следующие механизмы повреждения печени при COVID-19 [36]:

1. Иммуно-опосредованное повреждение вследствие тяжелой воспалительной реакции при COVID-19. Биомаркеры воспаления, включая С-реактивный белок, сывороточный ферритин, лактатдегидрогеназа, интерлейкины: ИЛ-6, ИЛ-2 были достоверно повышены у тяжелых пациентов с COVID-19.

2. Прямая цитотоксичность, обусловленная активной репликацией вируса в клетках печени и холангиоцитов. SARS-CoV-2 связывается с мишенью клетки через АПФ2. АПФ2 обильно экспрессируется в печени и в билиарных эпителиальных клетках (холангиоцитах).

3. Реактивация (обострение) ранее существовавшего заболевания печени. Пациенты с ранее существовавшим хроническим заболеванием печени могут быть более восприимчивы к повреждению печени от COVID-19 вследствие увеличения экспрессии АПФ2 рецепторов при диффузных поражениях печени.

Также необходимо учитывать повышенную нагрузку на гепатобилиарную систему пациентов в условиях течения COVID-19: интоксикационный синдром, НПВП, антибактериальные и противови-

русные средства. Это обстоятельство требует мониторинга состояния гепатобилиарной системы в течение всего периода лечения COVID-19 пациентов с хроническим заболеванием печени и желчевыводящих путей. Мониторинг включает оценку основных биохимических гепатологических синдромов (синдром цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности и иммуновоспалительного). При появлении клинической симптоматики поражения гепатобилиарной системы необходимо провести УЗИ органов брюшной полости, поскольку полученные данные могут повлиять на тактику ведения пациентов.

Пациенты с хроническими заболеваниями печени и/или желчевыводящих путей, инфицированные SARS-CoV-2, могут поступать в инфекционные отделения и больницы для лечения COVID-19. Поскольку в таких учреждениях может отсутствовать возможность оказания специализированной гепатологической помощи, специализированным центрам рекомендуется предоставлять возможность дистанционных гепатологических консультаций (согласно приведенным выше рекомендациям).

При лечении пациентов с хроническими заболеваниями печени и/или желчевыводящих путей следует также учитывать возможные побочные эффекты. Это особенно важно при оценке лекарственных взаимодействий у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, а также с нарушенной функцией печени (например, с циррозом печени класса В/С по классификации Чайлда-Пью). У этих пациентов значительно повышается риск лекарственной токсичности. Также важно подчеркнуть, что все изучаемые в настоящее время препараты не получили однозначного одобрения в качестве этиотропного лечения COVID-19, поэтому, в случае развития токсического поражения печени у данной категории пациентов, необходимо соблюдать протокол ведения пациентов с лекарственным гепатитом.

Следует избегать передозировки ацетаминофена (доза 2-3 г/сут. считается безопасной у пациентов с циррозом печени без активного употребления алкоголя), а также минимизировать прием НПВП у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией. В случае необходимости использования НПВП, включать в комплексную терапию ребамипид в стандартной дозировке (300 мг/сут.) с целью предупреждения риска развития кровотечения, а также нормализации функции печени.

В настоящий момент в группу риска наиболее уязвимых гепатологических больных для COVID-19, с риском негативного прогноза течения заболевания, необходимо относить:

1. Пациентов с циррозом печени (особенно декомпенсированным).
2. Пациентов после трансплантации печени.

3. Пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени, получающих иммунносупрессивную терапию.

4. Пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой.

5. Пациентов с декомпенсированными (прогрессирующее течение) диффузными заболеваниями печени.

6. Пациентов с НАЖБП.

Пациенты с НАЖБП или НАСГ, как правило, имеют сопутствующие метаболические заболевания, такие как СД, АГ и ожирение, а также вынуждены принимать большое количество потенциально гепатотоксичных препаратов, что относит их к группе повышенного риска заражения SARS-CoV-2, а также — тяжелого течения этой инфекции. Это делает НАЖБП не менее опасной в плане тяжелого течения COVID-19, чем вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит и фиброз/цирроз печени. По данным Gao F, et al. (2020), у недиабетических пациентов с COVID-19 наличие НАЖБП ассоциировалось с 4-кратным повышением риска развития тяжелой COVID-19. При этом, вероятность осложнений повышалась с увеличением числа метаболических факторов риска. Ассоциация с тяжестью COVID-19 сохранялась и после корректировки с учетом возраста, пола и сопутствующих патологических состояний [37].

Поэтому, пациенты с НАЖБП в период пандемии COVID-19 нуждаются в особом внимании врачей для снижения уровня повреждения печени (степени стеатоза и фиброза) и нормализации печеночных трансаминаз. Чем меньше степень структурных изменений печени, тем меньше рецепторов АПФ2 в ней, ниже риск ее инфицирования и повреждения вирусом.

В условиях пандемии COVID-19 для пациентов с хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы, печеночными проявлениями COVID-19, гепатотоксичными эффектами проводимой терапии, а также с целью предотвращения тяжелых осложнений COVID-19 со стороны печени патогенетически обоснованным средством является УДХК. Препарат оказывает гепатопротективный и цитопротективный эффект как в отношении гепатоцитов, так и холангиоцитов (клеток-мишеней для коронавируса), чего не установлено у других гепатотропных средств, а также обладает антифибротическим, иммуномодулирующим и регулирующим апоптоз действием. УДХК обладает способностью тормозить развитие фиброза и оказывать выраженное системное иммуномодулирующее и противовоспалительное воздействие не только в печени, а и в других органах и системах, что может быть актуальным для профилактики фиброза легких, типичного осложнения COVID-19. В эксперименте УДХК значительно уменьшала липополисахарид-индуцированный отек легких и воспалительные изменения в легких за счет стимуляции

выведения жидкости из альвеол, что может быть актуально в комплексной терапии отека легких — смертельного осложнения COVID-19. Вследствие своих плейотропных эффектов, УДХК является препаратом выбора для пациентов с НАЖБП, коморбидная отягощенность которых составляет потенциальную группу риска тяжелого течения COVID-19. По данным международного исследования “УСПЕХ” установлено, что применение 15 мг/кг массы тела УДХК (Урсосан®) в сутки на протяжении 24-х нед. при НАЖБП приводит к уменьшению активности воспалительных процессов в печени, ее стеатоза, улучшает показатели липидного обмена и обладает антиатерогенными свойствами. Оптимизация обмена веществ у пациентов с COVID-19 может положительно влиять на прогноз течения инфекции [3, 38].

Диагностические процедуры

Эндоскопические процедуры связаны с повышенным риском распространения SARS-CoV-2. Показания к эндоскопическим процедурам у пациентов с COVID-19 должны ограничиваться чрезвычайными ситуациями, такими как желудочно-кишечное кровотечение, бактериальный холангит или другими угрожающими жизни условиями.

УЗИ должно быть отложено до выздоровления. Исключение могут составлять пациенты с выраженным обострением хронического заболевания с целью уточнения лечебной стратегии (хронический калькулезный холецистит, бактериальный холангит, обострение билиарнозависимого панкреатита).

Биопсия печени должна быть отложена у большинства пациентов, т.к. лечение COVID-19 значительно важнее, чем диагностика сопутствующего заболевания печени; связанное с COVID-19 системное воспаление затрудняет оценку гистологических характеристик, специфичных для этиологии заболевания печени; биопсия печени может создавать риск передачи вируса (хотя до настоящего времени вирус не был обнаружен в ткани печени, экспрессия его рецептора на холангиоцитах указывает на такую возможность). В особых случаях стратегия вырабатывается индивидуально, на основании коллегиального решения.

Резюме:

1. Хронические заболевания печени в стадии декомпенсации ухудшают прогноз течения COVID-19.
2. Пациентам с хроническими заболеваниями печени необходимо строго соблюдать все противозидемические правила с целью снижения риска заражения COVID-19.
3. COVID-19 может стать причиной декомпенсации у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени.
4. Гастроэнтерологические проявления COVID-19 у данной категории пациентов могут быть клиническим проявлением обострения имеющихся хронических заболеваний печени.
5. Хронические заболевания печени являются крайне неблагоприятным фоном для развития лекарственного поражения печени, что требуют особого мониторинга для данной категории пациентов.

4.4. Воспалительные заболевания кишечника

У пациентов с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями, к которым принадлежат болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), имеется потенциальный повышенный риск инфицирования SARS-CoV-2. Это связано, прежде всего, с часто получаемой иммуносупрессивной терапией для контроля активности ВЗК. Кроме того, необходимость нахождения в медицинских учреждениях в связи с проведением регулярных лечебных или диагностических процедур может увеличить частоту контакта с носителями SARS-CoV-2. Несмотря на этот потенциальный риск, имеющиеся опубликованные данные пока не свидетельствуют о повышенной заболеваемости COVID-19 у пациентов ВЗК [39].

В настоящее время создан международный реестр учета пациентов с ВЗК и подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2 (SECURE-IBD Database). Из 1302 зарегистрированных на момент написания данных рекомендаций пациентов (36 больных из РФ) госпитализация потребовалась 396 (30%) в связи с тяжелым течением ВЗК или COVID-19 (или обоими состояниями). Смертность составила 3% (45 больных) с некоторым преобладанием летальных исходов у мужчин (5%, в сравнении с женщинами — 2%), и несколько выше смертность наблюдалась при ЯК (5%) по сравнению с БК (2%) [40].

Определение, диагностика

ЯК — хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее СО [41].

БК — хроническое, рецидивирующее заболевание ЖКТ неясной этиологии, характеризующееся

трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [42].

У пациентов с COVID-19 нередко развиваются симптомы поражения ЖКТ, что может имитировать обострение и/или прогрессирование ВЗК [40].

В таблице 2 представлены обобщенные данные по дифференциальной диагностике гастроэнтерологических симптомов COVID-19 и симптомов обострения ВЗК, основанные на текущих национальных рекомендациях [41, 42] и опубликованных данных [43].

Применение данного дифференциального подхода позволит избежать дополнительного посещения медицинских учреждений для проведения уточняющих эндоскопических процедур и лучевых методов исследований. В этих условиях фекальный кальпротектин может быть использован как неинвазивный маркер активности воспаления при ВЗК. В период пандемии COVID-19 эндоскопические и лучевые методы исследований должны быть ограничены теми, которые срочно необходимы или будут непосредственно влиять на лечение ВЗК (КТ или МРТ для диагностики осложнений, например, абсцесса или непроходимости) [44].

Рекомендации по терапии пациентов с ВЗК, не имеющих COVID-19, направленные на снижение рисков инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения заболевания в случае инфицирования

Необходимо избегать прерывания поддерживающей ремиссии ВЗК терапии, т.к. это может привести к обострению ВЗК с риском назначения системных кортикостероидов, что является доказанным

Таблица 2

Дифференциальный диагноз гастроэнтерологических симптомов при COVID-19 и обострении ВЗК

Симптомы	COVID-19	Обострение ВЗК
Гастроэнтерологические симптомы		
Потеря аппетита	39,9-78,6%	Редко, при выраженной интоксикации
Диарея	2-49,5%	Характерно
Тошнота, рвота	До 1/3 случаев	Редко, при выраженной интоксикации
Боль в животе	Нечасто — 2,2-6,0%	Характерно
Кровотечение	Как из верхних, так из нижних отделов ЖКТ 4-13,7%	Ректальное кровотечение характерно для ЯК. Для БК при поражении толстой кишки
Императивные позывы на дефекацию, тенезмы	Не описаны	Характерно для ЯК
Потеря вкуса	5,6-88%	Не характерно
Лабораторные исследования		
Клинический анализ крови	Лейкопения, лимфопения, реже — тромбоцитопения При ОРДС — характерны лейкоцитоз, нейтрофилез и лимфопения	Лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления, при наличии абсцесса или на фоне стероидной терапии). При высокой активности — тромбоцитоз
СРБ крови	↑ коррелирует с тяжестью течения	↑ коррелирует с тяжестью течения
Лактатдегидрогеназа крови	↑↑	Норма
Ферритин крови	↑↑	Норма или снижен
Фекальный кальпротектин кала	Не описано	↑ коррелирует с распространенностью патологического процесса в кишечнике

Таблица 3

Рекомендации по ограничительным мерам в условиях пандемии
в зависимости от факторов риска тяжелого течения COVID-19 [45]

Очень высокий риск	Средний риск	Низкий риск
Рекомендована обязательная самоизоляция	Рекомендовано строгое социальное дистанцирование	Рекомендовано социальное дистанцирование
1. Коморбидные состояния (респираторные, кардиоваскулярные, гипертензия, сахарный диабет) и/или возраст ≥ 70 лет и на любой терапии “среднего риска” и/или имеющие умеренную или высокую активность ВЗК 2. Все пациенты с ВЗК, вне зависимости от коморбидности, имеющие ≥ 1 из следующих критериев: – прием оральных или интравенных системных стероидов ≥ 20 мг/сут. в эквиваленте по преднизолону – начало биологической терапии в сочетании с иммуномодуляторами или системными стероидами в течение предшествующих 6 нед. – умеренная или высокая активность ВЗК, не контролируемая препаратами из группы “среднего риска” – синдром короткой кишки, требующий нутритивной поддержки – необходимость парентерального питания	Пациенты, получающие следующие лекарственные препараты: – Монотерапия анти-ФНО препаратами (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб) – Биологические препараты + иммуносупрессоры у стабильных пациентов (кроме случаев начала терапии в течение 6 нед.) – Устекинумаб – Ведолизумаб – Тиопурины (азатиоприн, меркаптопурин) – Метотрексат – Ингибиторы кальциневрина* – Ингибиторы JAK-киназы (тофацитиниб) – Иммуносупрессивная терапия в рамках клинических исследований – Микофенолат мофетил. Талидомид* – Системные кортикостероиды < 20 мг/сут. в пересчете на преднизолон	Пациенты, получающие следующие лекарственные препараты: – 5-АСК – Терапия ректальными формами – Пероральные формы топических стероидов — будесонид или бекламетазон* – Препараты для лечения хологенной диареи (холестирамин*, колестипол*) – Противодиарейные средства (например, лоперамид) – Антибактериальные препараты для лечения перianальных поражений или синдрома избыточного бактериального роста

Примечание: * — препараты не указаны в Российских национальных рекомендациях по ведению пациентов с ВЗК; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, 5-АСК — 5-аминосалициловая кислота.

фактором риска возникновения инфекционных осложнений [45].

В связи с тем, что пациенты с ВЗК должны продолжать поддерживающую терапию Британским обществом гастроэнтерологов по изучению ВЗК была предложена стратификация рисков для пациентов с ВЗК, в т.ч. исходя из проводимой терапии, [45]. В соответствии с той стратификацией были разработаны ограничительные меры для таких пациентов (таблица 3).

В опубликованных данных высказывается предположение, что повышенная проницаемость кишечника при обострении ВЗК, так же, как и высокая экспрессия рецепторов АПФ2 для проникновения SARS-CoV-2 может быть предрасполагающим фактором для заражения пациентов через ЖКТ [36]. Сохранение клинической ремиссии ВЗК на фоне стабильной терапии существенно уменьшает кишечную проницаемость [46]. Таким образом, использование препаратов для поддержания ремиссии ВЗК и уменьшения проницаемости кишечного барьера (ребамипид) является важным аспектом профилактики потенциального риска инфицирования SARS-CoV-2 через гастроэнтерологический тракт.

В результате совещания экспертов Международной организации по изучению воспалительных заболеваний кишечника (IOIBD) (89 ученых-вра-

чей из 26 стран) был опубликован список групп препаратов, используемых при ВЗК, с точки зрения влияния на риск инфицирования SARS-CoV-2 [47]:

1. Препараты для лечения ВЗК, прием которых не увеличивает риск инфицирования SARS-CoV-2: месалазин, сульфасалазин, будесонид, ведолизумаб, устекинумаб.

2. Препараты для лечения ВЗК, прием которых, возможно, увеличивает риск инфицирования SARS-CoV-2: оральные преднизолон ≥ 20 мг/сут. (или другие системные кортикостероиды в эквивалентной дозе).

3. Препараты для лечения ВЗК с неизвестной позицией по риску увеличения инфицирования SARS-CoV-2: ингибиторы ФНО- α , тиопурины, метотрексат, тофацитиниб.

Рекомендации по терапии пациентов с ВЗК на фоне заболевания COVID-19

В опубликованных когортных исследованиях указывается, что факторами неблагоприятного течения COVID-19 при ВЗК является активность ЯК или БК, возраст и коморбидность пациентов [48]. Авторы делают вывод, что предупреждение обострения ВЗК поможет избежать фатального течения COVID-19.

При выявлении SARS-CoV-2, но без проявления COVID-19, пациенты безопасно могут продол-

жить оральный и ректальный прием препаратов 5-АСК (месалазин, сульфасалазин). В случае приема стероидов, пациентов следует перевести на более низкие дозы преднизолона (<20 мг/сут.) или на будесонид, когда это возможно. Доступные методы лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ингибиторы ФНО- α , ведолизумаб или устекинумаб) должны быть отложены на 2 нед. После 2-х недельного перерыва, если по-прежнему нет проявлений COVID-19, лечение генно-инженерными биологическими препаратами можно возобновить. Если при выявлении SARS-CoV-2 пациент находился на терапии иммуносупрессорами (тиопурины, метотрексат) или на приеме тофацитиниба, прием данных препаратов должен быть временно прекращен [45, 49].

У пациентов с ВЗК, имеющих клинические проявления COVID-19, для выбора тактики лечения следует определить тяжесть COVID-19.

При легком течении COVID-19 госпитализация не требуется. Необходимо снизить дозу системных кортикостероидов (до 20 мг/сут. и ниже) или перевести на будесонид (за исключением случаев использования лопинавир/ритонавир [1]). Лечение препаратами 5-АСК следует продолжить. Тиопурины, метотрексат и тофацитиниб следует прекратить. Введение биологических препаратов следует отложить на 2 нед. (возобновить при условии отрицательного теста на SARS-CoV-2) [45, 49].

При среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 пациенты подлежат госпитализации по показаниям с фокусом на проведение лечения SARS-CoV-2. При выборе терапии для COVID-19 следует учитывать следующие факторы: ограничение введения внутривенных стероидов тремя днями, по возможности быстрое снижение орального приема

преднизолона или переключения на будесонид, учитывая взаимодействие с лопинавир/ритонавиром. Можно продолжить прием препаратов 5-АСК, возможно использовать ректальную пену будесонида. Тиопурины, метотрексат и тофацитиниб следует прекратить на весь период острых проявлений COVID-19, хотя в настоящее время проводятся исследования тофацитиниба для лечения COVID-19. Лечение биологическими препаратами можно отложить как минимум на 2 нед. до разрешения симптомов COVID-19 или выработки анти-SARS-CoV-2-антител [45, 49, 50].

Резюме:

1. Риск инфицирования SARS-CoV-2, а также тяжесть течения и исходы COVID-19 у пациентов с ВЗК не выше, чем в общей популяции.
2. Высокая активность ВЗК, пожилой возраст и коморбидность пациентов являются основными факторами неблагоприятного течения COVID-19.
3. В условиях пандемии COVID-19 рекомендуется проводить эндоскопическое исследование только в экстренных случаях, когда требуется критическое изменение тактики лечения ВЗК или решение вопроса о хирургическом вмешательстве.
4. В период ремиссии ВЗК и в случае отсутствия инфицирования SARS-CoV-2 медикаментозная терапия, эффективная для поддержания ремиссии, должна быть продолжена. Системные и топикальные кортикостероиды не могут быть использованы в качестве поддерживающей терапии.
5. При инфицировании SARS-CoV-2 рекомендовано временно прекратить терапию тиопуринами, метотрексатом, снизить оральный прием системных стероидов до 20 мг/сут. в пересчете на преднизолон. Терапию биологическими препаратами следует отложить как минимум на 2 нед.
6. Пероральный будесонид является безопасным и может быть использован при обострении ВЗК, за исключением случаев, когда пациент получает лопинавир/ритонавир в связи с SARS-CoV-2.
7. Рекомендовано регистрировать все случаи сочетания ВЗК и SARS-CoV-2 в международном регистре: <https://covidibd.org/>

4.5. Синдром раздраженного кишечника

Современная концепция патогенеза СРК основывается на формировании висцеральной гиперчувствительности и нарушения моторики кишечника в условиях генетической предрасположенности и влияния психосоциальных факторов [51].

Пандемия COVID-19, ее информативное сопровождение, безусловно, оказывает существенное влияние на психологический статус населения. В Китае, в период пика эпидемии, было проведено исследование состояния психоэмоциональной сферы 1210 жителей 194 городов посредством заполнения он-лайн опросников. Более половины (53,8%) респондентов отметили влияние COVID-19 на их психологическое состояние как средней и тяжелой степени выраженности, у 16,5% были выявлены депрессивные симптомы, у 28,8% — тре-

вожные расстройства, а 8,1% опрошенных сообщили об умеренном и сильном уровне стресса [52]. Установлено, что SARS-CoV-2 в кишечнике может влиять на абсорбцию триптофана через АПФ2, приводя к снижению содержания антимикробного пептида и, следовательно, изменяя кишечную микробиоту, вызывая воспаление кишечника [5].

Таким образом, в настоящее время имеется основание для ожидания роста впервые выявленных случаев СРК, а также увеличению выраженности гастроэнтерологических симптомов у пациентов с уже установленными функциональными заболеваниями. Эту ситуацию необходимо дифференцировать со случаями диарейного синдрома у пациентов с подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2, т.к. известна тропность SARS-CoV-2 к эпителиальным клеткам терминального отдела подвздошной кишки и толстой кишки [53].

Определение, классификация

СРК — функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере 1 раз в нед., которая характеризуется следующими признаками (двумя или более): связана с дефекацией, сочетается с изменением ее частоты и/или формы кала. Эти симптомы должны отмечаться у больного в последние 3 мес. при общей продолжительности наблюдения не менее 6 мес. [51].

В подавляющем числе случаев в период эпидемии COVID-19 диагностику СРК можно отложить. Исключение составляет диарейный синдром у пациентов с подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2. У таких пациентов необходимо проведение дифференциальной диагностики между поражением ЖКТ, вызванным SARSCoV-2 и течением (ухудшением) СРК [3].

Рекомендации по терапии пациентов с СРК, не имеющих COVID-19, направленной на снижение рисков инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения заболевания, в случае инфицирования

Пациентам с СРК следует рекомендовать соблюдение режима социального дистанцирования, а, когда возможно, самоизоляции.

В настоящее время не опубликовано результатов исследований, подтверждающих протективное действие каких-либо препаратов, используемых при СРК, на возможность или степень инфицирования SARS-CoV-2.

Исходя из парадигмы изменения кишечной проницаемости при многих заболеваниях ЖКТ, включая функциональные, рекомендовано использование средств, регулирующих синтез простагландинов E₂ и I₂ в СО кишечника и повышающих образование макромолекулярного гликопротеинового комплекса. Для решения этой задачи в арсенале практикующего врача в настоящее время имеется только одно средство — ребамипид [54].

Важным разделом лечения пациентов с СРК является создание терапевтического союза между врачом и пациентом, соглашение в отношении

лечебной стратегии. Данный аспект лечения СРК затруднен в условиях ограниченной возможности прямого (очного) контакта между врачом и пациентом и должен быть реализован с использованием возможностей телемедицины.

Рекомендации по терапии пациентов с СРК на фоне заболевания COVID-19

Для лечения COVID-19 используется по показаниям фавипиравир и по решению врачебной комиссии допускается применять следующие препараты: гидроксихлорохин, хлорохин, мефлохин, азитромицин, лопинавир и ритонавир, интерфероны, умифеновир, а также препараты упреждающей противовоспалительной терапии [1].

В настоящее время не зарегистрировано неблагоприятных взаимодействий между препаратами, используемыми для купирования симптомов СРК и основными лекарственными средствами, рекомендуемыми для лечения COVID-19. Однако препараты для лечения COVID-19 имеют побочные эффекты со стороны ЖКТ, которые необходимо дифференцировать с симптомами СРК [55] (таблица 4).

Лечение побочных гастроэнтерологических эффектов, так же, как и проявлений СРК основано на симптоматическом подходе [51, 55].

При необходимости продолжения терапии COVID-19 и выраженной диарее необходима адекватная регидратация и поддержание электролитного баланса. Не противопоказано применение препаратов для контроля диареи (лоперамид) [55]. Однако, учитывая влияние ритонавира на уровень лоперамида в крови, при совместном использовании этих препаратов не рекомендовано превышать максимальную суточную дозу лоперамида (16 мг). В целях купирования абдоминальной боли пациентам с СРК рекомендованы спазмолитические препараты (гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, мебеверин) [51]. В случае некупирующейся боли в животе на фоне первичной симптоматической терапии, необходимо рассмотреть возможность дебюта других синдромосходных состояний и про-

Таблица 4

Препараты для лечения COVID-19 и их побочные эффекты со стороны ЖКТ

Препарат	Побочные эффекты со стороны ЖКТ	Побочные эффекты, которые необходимо дифференцировать с симптомами СРК
Гидроксихлорохин, хлорохин, мефлохин	Тошнота, рвота, потеря веса, боль в животе	Боль в животе
Азитромицин	Диарея, тошнота, рвота, боль в животе	Диарея, боль в животе
Лопинавир и ритонавир	Увеличение печеночных ферментов	Нет
Рекомбинантный интерферон бета-1b	Увеличение печеночных ферментов, тошнота, рвота, диарея, запор, боль в животе	Диарея, запор, боль в животе
Тоцилизумаб	Увеличение печеночных ферментов, перфорация кишки, панкреатит, боль в животе	Боль в животе

Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СРК — синдром раздраженного кишечника.

вести углубленный диагностический поиск для исключения органической патологии кишечника.

Резюме:

1. Нет данных о повышенной заболеваемости COVID-19 у пациентов с СРК.
2. Информационное освещение проблемы COVID-19 часто вызывает стрессовое влияние на психологический статус населения, что может быть причиной роста впервые выявленных случаев СРК, а также усиления выраженности симптомов у пациентов с уже установленным диагнозом.
3. В подавляющем числе случаев первичную диагностику СРК можно отложить. Исключение составляют: упорный болевой абдоминальный синдром, не купирующийся симптоматической терапией, появление “симптомов тревоги” и диарейный синдром у пациентов с подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2.
4. Лечение СРК в условиях пандемии COVID-19 не отличается от принятых в Российских национальных рекомендациях принципов. Неблагоприятного взаимодействия препаратов для купирования симптомов СРК и лекарственных средств для лечения COVID-19 при приеме рекомендуемых инструкцией доз не зарегистрировано.
5. В случае развития побочных эффектов со стороны ЖКТ при лечении COVID-19 (абдоминальная боль, диарея, запор) прием лекарственных средств в большинстве случаев может быть продолжен на фоне применения симптоматической терапии.

4.6. Хронический панкреатит

Актуальность обсуждения особенностей ведения больных COVID-19 с ХП обусловлена вероятностью повторных “волн” COVID-19, высокой частотой ХП, этиологическими факторами (алкоголь, табакокурение, инфекции — в т.ч. вирусные), развитием СД, трофологической недостаточности, которые относятся к факторам риска тяжелого течения COVID-19.

Анализ клинического течения коронавирусных инфекций — SARS-CoV (2002 — июль 2003), MERSCoV и нынешняя пандемия COVID-19, не позволяет сделать убедительных и достоверных выводов о взаимовлиянии COVID-19 и ХП [1, 4].

В настоящее время появляется все больше работ, свидетельствующих о поражении поджелудочной железы у пациентов с COVID-19. Изменения включают преходящий стеатоз, отек поджелудочной железы без значительного некроза поджелудочной железы с отчетливым воспалением двенадцатиперстной кишки, проявления истинной экзокринной недостаточности поджелудочной железы, требующие лечения [56, 57].

Современные представления по диагностике и лечению ХП отражены в международных и национальных, в т.ч. и российских (РГА, НОГР, “Профессиональное медицинское сообщество “Панкреатологический клуб”), рекомендациях [58–62], основанных на принципах доказательной медицины.

ХП — группа хронических заболеваний поджелудочной железы различной этиологии, воспалительной природы, характеризующихся болью

в верхних отделах живота, развитием необратимых структурных изменений паренхимы и протоков, замещением их соединительной (фиброзной) тканью и формированием вследствие этого экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности [58].

Распространенность в России — 27,4–50 случаев на 100 тыс. населения, наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости острым и ХП, обычно ХП развивается в среднем возрасте (35–50 лет) [58]. Летальность после первичного установления диагноза ХП составляет до 20% в течение первых 10 лет и >50% — через 20 лет.

Для пациентов с ХП без COVID-19 на наш взгляд большое значение имеют профилактические меры, включающие: а) диспансерное наблюдение (своевременные — диагностика, профилактика и лечение обострений, компенсация экзо-эндокринной недостаточности), б) профилактическое лечение (индивидуально).

Персонифицированный подход по указанным направлениям определяется этиологией (алкогольный, билиарнозависимый, аутоиммунный, лекарственный, инфекционный и др.), степенью тяжести, клиническими проявлениями, характером течения (частота, тяжесть обострений), длительностью и фазой заболевания (ремиссия/обострение), наличием/отсутствием осложнений, эффективностью проводимого лечения.

Для диагностики: 1) внешнесекреторной функции ПЖ оценивают клинические проявления (стеаторея, метеоризм, снижение массы тела), уровень панкреатической эластазы-1; 2) эндокринной (внутрисекреторной) недостаточности: уровень глюкозы крови натощак, глюкозотолерантный тест, определение концентрации гликированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}); 3) трофологического статуса определяют: индекс массы тела, гемоглобин, общий белок, альбумин, абсолютное количество лимфоцитов, (при наличии возможности дополнительно — ретинол-связывающий белок, витамин B_{12} , фолиевую кислоту, трансферрин, магний, цинк) [58, 62, 63]. При выявлении внешнесекреторной недостаточности осуществляется нутритивная поддержка: исключение алкоголя и табакокурения, достаточное содержание белка в рационе, нормализация содержания в пище жиров (преимущественно среднецепочечные триглицериды, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты), адекватная полиферментная терапия (см. ниже). При развитии трофологической недостаточности: назначается парентеральное, энтеральное, либо комбинированное питание, витаминно-минеральные комплексы, содержащие высокие дозы витаминов и микроэлементов с антиоксидантными свойствами [59, 63].

В соответствии с временными рекомендациями Минздрава рекомендовано проведение профилак-

тического лечения лицам с высоким риском заболевания COVID-19. Предлагается к обсуждению профилактическое лечение больных с ХП при наличии признаков суб-/декомпенсации экзо- и/или эндокринной функции, особенно в сочетании с другими состояниями (возраст старше 60 лет, АГ, ССЗ), которые относятся к факторам риска неблагоприятного течения COVID-19 [1, 4]. Для определения конкретного варианта профилактического лечения (рекомбинантный интерферон альфа, гидроксихлорохин или мефлохин) важен анализ ранее перенесенных вирусных заболеваний (частота, тяжесть течения, осложненное течение, эффективность проводившегося лечения), в сложных клинических ситуациях возможно обсуждение конкретного больного с иммунологом. Требуется наблюдения и анализа эффект профилактического лечения в зависимости от этиологии ХП (билиарнозависимый, алкогольный, инфекционный, аутоиммунный, лекарственный и др.).

С учётом высокой частоты сочетания (коморбидности) ХП с другими заболеваниями ЖКТ, среди которых наиболее часто встречаются эрозивный эзофагит и гастродуоденальные язвы [63], а также принимая во внимание то, что поражение СО ЖКТ может способствовать развитию COVID-19, необходимо уделять особое внимание профилактике гастроинтестинальных осложнений ХП. С этой целью возможно назначение препарата ребамипид, который доказал свою эффективность как в профилактике, так и в лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и пищевода [21, 23, 65]. Перспективы применения ребамипида у пациентов с панкреатитом основываются на данных экспериментальных работ, показавших, что эта молекула оказывает влияние на высвобождение амилазы в ацинарных клетках поджелудочной железы у крыс [66].

Рекомендации по ведению пациентов с COVID-19

Пациентам с ХП в период пандемии следует придерживаться традиционных рекомендаций (самоизоляция, использование дистанционных форм консультаций: телефон, компьютерные технологии — телемедицина, тщательно обоснованное посещение медучреждений).

Многокомпонентное лечение при среднетяжелых и тяжелых формах течения COVID-19 включает этиотропную, патогенетическую, симптоматическую терапию, сопровождающуюся у части пациентов побочными эффектами — тошнотой, рвотой, диарей, болевым абдоминальным синдромом (лопинавир/ритонавир гидроксихлорохин, азитромицин, мефлохин, рибавирин — таблица 5, рекомбинантный интерферон бета-1b, тоцилизумаб — таблица 4) [1]. При повышении активности панкреатических ферментов (амилаза, липаза) и/или развитии панкреатита лопинавир/ритонавир необходимо отменить.

Указанные клинические особенности течения и лечения COVID-19 предполагают проведение дифференциальной диагностики с обострением панкреатита с оценкой клинической картины (хронологическая взаимосвязь симптомов — либо с традиционными провоцирующими факторами обострения панкреатита, либо, собственно, с COVID-19), а также с использованием в соответствии с клиническими рекомендациями лабораторно-инструментального обследования [58-60]. При обострении панкреатита уточняется степень его тяжести: оценивают клиническую симптоматику (кожные проявления — гиперемия, “мраморность”, цианоз; проявления энцефалопатии, гипотония — АД <100 мм рт.ст., снижение диуреза), лабораторные показатели — содержание лейкоцитов, глюкозы, альбумина, мочевины, кальция, коагулограмму, кислотно-щелочное равновесие [67],

Таблица 5

Побочные эффекты препаратов при лечении COVID-19 [1]

Препарат	Побочные эффекты ЖКТ Часто	Побочные эффекты ЖКТ Нечасто
Лопинавир/ритонавир	Очень часто: тошнота, диарея; Часто: повышение АСТ, АЛТ, ГГТ, гепатит; Панкреатит особенно при гипертриглицеридемии	Стеатоз печени, гепатомегалия, холангит, гипербилирубинемия; ЖКК, гастрит, ректальные кровотечения, стоматит, язвы в полости рта, недержание кала, запоры, сухость во рту
Гидроксихлорохин, хлорохина фосфат	Тошнота, диарея, рвота, боль животе	Повышение функциональных печеночных проб
Азитромицин	Тошнота, рвота, боль в животе, диарея	Анорексия, запор, метеоризм, псевдомембранозный колит, желтуха, гепатит
Мефлохин	Тошнота, рвота, боль в животе, диарея	Нарушения функции печени (разной степени выраженности), диспепсия

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилминотрансфераза, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

по показаниям — уточняющие исследования — МРТ органов брюшной полости (ЭндоУЗИ). При подтверждении острого панкреатита — продолжение лечения в условиях хирургического стационара.

Лечение обострения ХП проводят в соответствии с современными российскими клиническими рекомендациями [58-60, 63]:

— для купирования болевого синдрома рекомендуется применение диеты, полиферментных препаратов, анальгетиков, спазмолитиков. Проводится лечение полиферментными препаратами: микротаблетки/минимикросферы (25000 Ед во время приема пищи) в сочетании с антисекреторными препаратами (омепразол 20-40 мг/сут., рабепразол 20 мг/сут.). У пациентов с выраженной интенсивностью боли к терапии показано добавление: парацетамола (500 мг до 4 раз/сут.), октреотида (п/к по 100 мг до 3 раз/сут.), в случае необходимости — трамадола (табл. 50/100 мкг или внутримышечно 1 мл (50 мкг), 2 мл (100 мкг) в зависимости от интенсивности болевого синдрома);

— для купирования проявлений внешнесекреторной недостаточности рекомендуется соблюдение диетических рекомендаций; назначается заместительная ферментная терапия: микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, более эффективны: рекомендуемая минимальная доза составляет 25000-40000 Ед липазы на основной прием пищи и 10000-25000 Ед липазы — на промежуточный прием пищи, адекват-

ная доза подбирается индивидуально; повышению эффекта полиферментных препаратов способствует добавление ИПП (омепразола — 20/40 мг/сут., рабепразола — 20 мг/сут.).

Лечение недостаточности эндокринной функции проводится в соответствии с Клиническими Рекомендациями Российской Ассоциации Эндокринологов “Алгоритмы Специализированной Медицинской Помощи больным Сахарным Диабетом”, “Временными рекомендациями по ведению больных COVID19 и эндокринными заболеваниями” медицинской ассоциацией эндокринологов Санкт-Петербурга, 2020г, а также рекомендациями настоящего Консенсуса: Тактика ведения СД дифференцируется в зависимости от степени тяжести COVID-19, сопутствующей полиорганной недостаточности и характера специфической противовирусной терапии [68, 69].

Резюме:

1. Отсутствуют достоверные данные о взаимовлиянии ХП и COVID-19.
2. Высокая распространенность ХП, тяжесть его течения, экзо-/эндокринная недостаточность обосновывают необходимость профилактических мероприятий по снижению заболеваемости и осложненного течения COVID-19 у пациентов с ХП.
3. Направления ведения таких пациентов включают: диспансерное наблюдение (диагностика, коррекция лечения, купирование функциональных нарушений), дифференциальная диагностика, рассмотрение возможности профилактического противовирусного лечения для пациентов с трофологической недостаточностью (гипоальбуминемией) и/или суб-декомпенсированным СД.

Литература/References

1. Temporary guidelines for Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) version 7 (03.06.2020) of the Ministry of health of the Russian Federation. (In Russ.) Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 7 (03.06.2020) Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyu-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19>
2. Mao R, Qiu Y, He J-S, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. Published Online May 12, 2020. doi:10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
3. Grinevich VB, Kravchuk, AYU, Tkachenko EI, etc. Features of management of patients with gastroenterological pathology in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2020;176(4). (In Russ.) Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Ткаченко Е.И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;176(4). doi:10.31146/1682-8658-ecg-176-4.
4. Ivashkin VT, Sheptulin AA, Zolnikova OY, et al. New coronavirus infection (COVID-19) and digestive system. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 0 (In Russ.) Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В. и др. Новая
- коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;doi:10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
5. Ma C, Cong Y, Zhang H. COVID-19 and the Digestive System. *Am J Gastroenterol* 2020;00:1-4. doi:10.14309/ajg.0000000000000691.
6. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal Symptoms of 95 Cases With SARS-CoV-2 Infection. *Gut.* 2020; 69(6):997-1001. doi:10.1136/gutjnl-2020-321013.
7. Pan L, Mu M, Ren HG, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020. doi:10.14309/ajg.0000000000000620.
8. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2323-32. doi:10.3748/wjg.v26.i19.2323.
9. Suresh Kumar VC, Mukherjee S, Harne PS, et al. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000417. doi:10.1136/bmjgast-2020-000417.
10. Cheung KS, Hung IF, Chan PP. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020:S0016-5085(20)30448-0. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065.

11. Sultan S, Altayar O, Siddique SM. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;S0016-5085(20)30593-X. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.001.
12. Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. — 2020;3(6):e2011335. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11335.
13. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-69. Published 2020 Jan 31.
14. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 (Suppl. 1):55-62. doi:10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x.
15. Shim S, Jang HS, Myung HW, et al. Rebamipide ameliorates radiation-induced intestinal injury in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;153:29-40-7. doi:10.1016/j.taap.2017.05.012.
16. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1250-60. doi:10.1007/s10620-017-4871-9.
17. Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganieva DI, et al. VI National recommendations for the diagnosis and treatment of acid-dependent and associated with *Helicobacter Pylori* diseases (VI Moscow agreements). *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017;2:3-21. (In Russ.) Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter Pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;2:3-21.
18. Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55-70. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55-70. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
19. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *Scientific and practical rheumatology*. 2018;56:1-29. (In Russ.) Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1-29.
20. Lazebnik LB, Golovanova EV, Alekseenko SA, et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-enterocolopathies induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;151(03):4-18 (In Russ.) Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;151(03):4-18.
21. Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70. doi:10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70.
22. Oganov RG, Simanenko VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
23. Wen X, Chen X, Zhou X. Rebamipide inhibited expression of TLR4 and TNF-alpha release in pulmonary epithelial cell line A549 induced by lipopolysaccharide. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009;34(5):457-60.
24. Yasuda T, Chiba H, Satomi T, et al. Preventive effect of rebamipide gargle on chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral cancer: a pilot study. *J Oral Maxillofac Res*. 2012;2(4):e3. Published 2012 Jan 1. doi:10.5037/jomr.2011.2403.
25. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M, et al. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Health Care Sci*. 2019;5:16. Published 2019 Jul 25. doi:10.1186/s40780-019-0146-2.
26. Urita Y, Watanabe T, Maeda T, et al. Rebamipide and mosapride enhance pilocarpine-induced salivation. *N Am J Med Sci*. 2009;1(3):121-4.
27. Ivashkin VT, Mayev IV, Trukhmanov AS, et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75-95. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75-95. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
28. Song TJ, Kim J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216750. doi:10.1371/journal.pone.0216750.
29. Zhou J, Li C, Zhao G, et al. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Sci Adv*. 2017;3(11):eaao4966. doi:10.1126/sciadv.aao4966.
30. Martynov AI, Sheptulin AA, Mayev IV, et al. New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):7-14. (In Russ.) Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):7-14. doi:10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14.

31. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. Lancet. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
32. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry [published online ahead of print, 2020 May 21]. J Hepatol. 2020;S0168-8278(20)30305-6. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.013.
33. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell. 2020;181(2):281-92.
34. Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, et al. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. Gut. 2005;54(12):1790-6. doi:10.1136/gut.2004.062398.
35. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(4):420-2. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
36. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. Gastroenterology. 2020;158(6):1518-9. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.054.
37. Gao F, Zheng KI, Wang XB, et al. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients [published online ahead of print, 2020 May 21]. J Gastroenterol Hepatol. 2020;10.1111/jgh.15112. doi:10.1111/jgh.15112.
38. Mayevskaya M.V., Nadinskaia M.Y., Lunkov V.D., et al. An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(6):22-29. (In Russ.) Маевская М.В., Надинская М.Ю., Лунков В.Д. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;(6):22-9. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29.
39. Al-Ani AH, Prentice RE, Rentsch CA, et al. Review article: prevention, diagnosis and management of COVID-19 in the IBD patient. Aliment Pharmacol Ther. 2020;10.1111/apt.15779. doi:10.1111/apt.15779.
40. Current Data | Secure-IBD Database. <https://covidibd.org/current-data/>. Accessed June, 02, 2020
41. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Coloproctology. 2017;1:6-30. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л., и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации Колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2017;1:6-30.
42. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. Coloproctology. 2017;2:7-29. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л., и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации Колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017;2:7-29.
43. Samanta J, Dhar J, Khaliq A, Kochhar R. 2019 Novel Coronavirus Infection: Gastrointestinal Manifestations. Journal of Digestive Endoscopy. 2020;11(01):13-8. doi:10.1055/s-0040-1712077.
44. Gastroenterology professional society guidance on endoscopic procedures during the COVID-19 pandemic American Gastroenterological Association. <https://gastro.org/practice-guidance/practice-updates/covid-19/gastroenterology-professional-society-guidance-on-endoscopic-procedures-during-the-covid-19-pandemic/> Accessed June 06, 2020.
45. Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, et al. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. Gut. 2020;69(6):984-90. doi:10.1136/gutjnl-2020-321244.
46. Muhametova DD, Abduganieva DI, Koshkin SA, et al. Assessment of intestinal permeability in patients with inflammatory bowel diseases is a Medical matter. 2016;1:46-51. (In Russ.) Мухаметова Д.Д., Абдуганиева Д.И., Кошкин С.А., и др. Оценка кишечной проницаемости у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Лечебное дело. 2016;1:46-51.
47. Rubin DT, Abreu MT, Rai V, on behalf of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease. Management of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the COVID-19 Pandemic: Results of an International Meeting. Gastroenterology. 2020; doi:10.1053/j.gastro.2020.04.002.
48. Bezzio C, Saibeni S, Variola A, et al Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study. Gut. 2020. doi:10.1136/gutjnl-2020-321411.
49. RAND PANEL STATEMENTS Patients with COVID-19 Crohn's Disease and COVID-19 Ulcerative Colitis. IOIBD Update on COVID19 for Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. <https://ioibd.org/wp-content/uploads/2020/05/RAND-PANEL-STATEMENTS.pdf>
50. Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY, Cohen RD. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: Expert Commentary. Gastroenterology. 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.012.
51. Ivashkin VT, Shelygin YA, Baranskaya YK, et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(5):76-93. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(5):76-93. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
52. Wang C, Pan R, Wan X, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(5):1729. doi:10.3390/ijerph17051729.
53. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark K.L. Quantitative mRNA expression profiling of ACE2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. FEBS Lett. 2020;532:107-10.
54. 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.10.25.38-41.
55. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. J Dig Dis. 2020;21(3):125-6. doi:10.1111/1751-2980.12851.

56. Szatmary P, Arora A, Raraty MGT, et al. Emerging phenotype of SARS-CoV2 associated pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.069.
57. Bruno G, Fabrizio C, Santoro CR, Buccoliero GB. Pancreatic injury in the course of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a not-so-rare occurrence [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26134. doi:10.1002/jmv.26134.
58. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. Ed. Ivashkin VT, Maev IV, Shifrin OS, et al. 2014. 45 p. (In Russ.) Клинические Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Под ред. Ивашкина В.Т., Маева И.В., Шифрина О.С. и др. М., 2014. 45 с.
59. Guidelines Of the scientific society of Gastroenterologists on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (adopted by the II Congress of the NOGR on March 2, 2011 at a meeting of the Russian pancreatological club. *Experimental and clinical medicine*. 2011;7:122-9. (In Russ.) Рекомендации Научного Общества Гастроэнтерологов по диагностике и лечению хронического панкреатита (приняты II съездом НОГР 2 марта 2011 на заседании Российского панкреатологического клуба. Экспериментальная и клиническая медицина. 2011;7:122-9.
60. Khatkov IE, Maev IV, Bordin DS, et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Therapeutic archive*. 2017;2:105-13. (In Russ.) Хатьков И.Е. Маев И.В., Бордин Д.С., и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив*. 2017;2:105-13. doi:10.17116/terarkh 2017892105-113.
61. Khatkov IE, Maev IV, Bordin DS, et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: emphasis on nutritional status and nutrition issues. *Pharmateca*. 2016; *Gastroenterology/Hepatology*: 27-32. (In Russ.) Хатьков И.Е. Маев И.В., Бордин Д.С., и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: акцент на нутритивный статус и вопросы питания. *Фарматека*. 2016; *Гастроэнтерология/гепатология*:27-32.
62. Khatkov IE, Maev IV, Bordin DS, et al. Controversial issues of the Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Almanac of clinical medicine*. 2016;44,6:654-60. (In Russ.) Хатьков И.Е. Маев И.В., Бордин Д.С., и др. Спорные вопросы российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Альманах клинической медицины*. 2016;44,6:654-60.
63. Ivashkin VT, Mayev IV, Okhlobystin AV, et al. Clinical Guidelines of the Russian gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):72-100. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):72-100.
64. Hong SJ, Park S-H, Moon JS, et al. Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910-6. doi: 10.5009/gnl15537.
65. Yoshida N, Kamada K, Tomatsuri N, et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(12):3393-8. doi: 10.1007/s10620-010-1166-9.
66. Moon SJ, An JM, Kim J, et al. Pharmacological characterization of rebamipide: its cholecystokinin CCK1 receptor binding profile and effects on Ca²⁺ mobilization and amylase release in rat pancreatic acinar cells. *Eur J Pharmacol*. 2004;505(1-3):61-6. doi:10.1016/j.ejphar.2004.10.032.
67. Clinical Guidelines of the Russian society of Surgeons, Association of hepatopancreatobiliary surgeons of the CIS countries. *Acute pancreatitis*. Moscow, 2015. 38 p. (In Russ.) Клинические Рекомендации Российского Общества Хирургов, Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. *Острый панкреатит*. М., 2015. 38 с.
68. Clinical Guidelines Of The Russian Association Of Endocrinologists. Algorithms for Specialized Medical Care for patients with Diabetes. Ed. Dedov II, Shestakova MV, Mirova AYU. М. 2017. 111 p. (In Russ.) Клинические Рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов. Алгоритмы Специализированной Медицинской Помощи больным Сахарным Диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майрова А.Ю. М., 2017:111 с.
69. Temporary Guidelines for the management of patients with COVID19 and endocrine diseases. Ed. Grineva EN, Khalimov YS, Babenko AYU, et al. Medical Association of Endocrinologists of Saint-Petersburg. 2020, 9 p. (In Russ.) Временные рекомендации по ведению больных COVID19 и эндокринными заболеваниями. Под ред. Гринева Е.Н., Халимова Ю.Ш., Бабенко А.Ю. и др. Медицинская Ассоциация Эндокринологов Санкт-Петербурга, 2020. 9 с.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖКТ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ
КРОВОТЕЧЕНИЯ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ
ДИСФУНКЦИЯ
АТЕРОСКЛЕРОЗ
АГ
ИБС
ХСН

РЕБАГИТ® СПОСОБСТВУЕТ:

- УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ – ОДНОГО ИЗ ЗНАЧИМЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ^{1,2}
- ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЖКТ КРОВОТЕЧЕНИЙ И ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЙ, СВЯЗАННЫХ С АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ^{3,4,5}



Ребамипид включен в Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров: Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID19) у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения.

PRO.MED.CS
Praha a.s.
www.rebagit.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Воробейко Н.М., Печенко С.Н. Повышение проницаемости клеточной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека, 2010; 27(10): 122-128.
2. Костюков В.А., Петров С.П. Функции проницаемости клеточной стенки и ее взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современная гастроэнтерология и гепатология. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010; 10(1): 20-22.
3. Личков М.Н., Антонова М.В., Алексеев С.А. и др. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. 2020; 9(1): 11-13.
4. Печенко С.Н., Воробейко Н.М., Доскин В.В. и др. Взаимосвязь между проницаемостью слизистой оболочки желудка и развитием новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2020; 20(1): 1-10.
5. Воробейко Н.М., Кучинский М.В. и др. Особенности истории желудочно-кишечных заболеваний, наличие желудочно-кишечного тракта у больных хронической почечной болезнью и возможные пути их коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2019; 19(1): 1-10.
Уполномоченный представитель дистрибутора РРФ РФ: ЗАО «PRO.MED.CS», 115192, г. Москва, ул. 9-я Коломенская, д. 15, этаж 1. Контактный телефон: +7 (495) 679-07-03, 1905 943-06-16; info@promedcs.ru.

ЛП-001831