

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>

№ 5, 2020

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

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

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (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/subscription

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

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

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

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

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

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

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 19 5'2020 Часть 1

Главный редактор

Оганов Р. Г. (Москва)

Заместители главного редактора

Драпкина О. М. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Ответственный редактор номера

Подзолков В. И. (Москва)

Редакционная коллегия

Бойцов С. А. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Бузиашивили Ю. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Бубнова М. Г. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Ойроткинова О. Ш. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Подзолков В. И. (Москва)

Галявич А. С. (Казань)

Погосова Н. В. (Москва)

Глезер М. Г. (Москва)

Скрипникова И. А. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Таратухин Е. О. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Толпыгина С. Н. (Москва)

Драпкина О. М. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Калинина А. М. (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 "Силицея-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.roscardio.ru/ru/subscription

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

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

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

Periodicity — 6 issues per year

Circulation — 5 000 copies

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

Translator
Kleschenogov A. S.

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

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

Font's license №180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.19 5'2020 Part 1

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Drapkina O. M. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Podzolkov V. I. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Buziashvili J. I. (Moscow)

Bubnova M. G. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Veber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjavich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Gorbunov V. M. (Moscow)

Grinshteyn Yu. I. (Krasnoyarsk)

Drapkina O. M. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oynotkinova O. Sh. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pogosova N. V. (Moscow)

Scripnikova I. A. (Moscow)

Taratukhin E. O. (Moscow)

Tolpygina S. N. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shljahto E. V. (St-Petersburg)

International advisory board

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

Senior editor

Metelskaya V. A. (Moscow)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow)

Editorial office address

Petroverigskiy per. 10, str. 3,
Moscow 101990, Russia
Tel./Fax: +7 (495) 621 01 22;
Tel. +7 (495) 623 86 36
e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

Publisher:

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

Академик РАН, профессор Оганов Рафаэль Гегамович (09.12.1937 — 24.09.2020)

Двадцать четвертого сентября 2020 года ушел из жизни **Оганов Рафаэль Гегамович**, известный российский кардиолог, ученый, клиницист, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии РСФСР, лауреат премии Правительства РФ, почетный президент Российского кардиологического общества, главный редактор журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”.

Академик РАН, профессор Р. Г. Оганов прошел большой жизненный и творческий путь от клинического ординатора до академика РАН, ученого, врача и педагога, широко известного в России и за рубежом. В 1966г окончил с отличием лечебный факультет 2 Государственного московского медицинского института, обучался в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии, возглавляемой академиком П. Е. Лукомским. Работа на кафедре была посвящена изучению симпато-адреналовой системы и нарушениям углеводного обмена при инфаркте миокарда и других формах ишемической болезни сердца, результаты которой послужили основой кандидатской и докторской диссертаций.

В 1982г был назначен директором Института профилактической кардиологии ВКНЦ АМН СССР, а с 1988г и по 2011г — директором Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (ГНИЦ ПМ). Благодаря усилиям Рафаэля Гегамовича в Советском Союзе был создан научно-исследовательский центр, основной задачей которого были изучение и анализ эпидемиологической ситуации в стране, разработка и внедрение профилактических программ для снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний.

В 1997г Оганов Р. Г. был избран член-корреспондентом, а в 2000г — действительным членом РАМН, в настоящее время — РАН. Постановлением Правительства РФ от 21 августа 2012 года академик РАН, профессор Оганов Р. Г. вошел в состав президиума ВАК Минобрнауки России.

Круг научных интересов академика, профессора Р. Г. Оганова всегда был очень широк и разнообразен. Выполненные под его руководством научные исследования позволили впервые в СССР и, затем в РФ получить данные о распространенности основных сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска среди всего населения страны, были разработаны программы, позволяющие прогнозировать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 5-10 лет вперед, успешно проводились исследования, в которых изучалась распространен-



ность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди детей, школьников и студентов. Последние исследования позволили разработать и, в процессе длительного наблюдения, апробировать профилактические программы по формированию здорового образа жизни в детском и подростковом возрасте.

Основываясь на эпидемиологических исследованиях, выполненных под руководством академика Р. Г. Оганова, в России были созданы и претворены в жизнь крупные кооперативные программы не только по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, но и по интегрированной профилактике неинфекционных заболеваний, основанной на общности факторов риска. Эта концепция была в последствие реализована в виде международной программы СИНДИ, получившей широкую известность и признание за рубежом, результаты которой в настоящее время активно используются в практическом здравоохранении на региональном уровне.

Обладая высоким научным профессионализмом, мастерством, глубоким чувством долга и ответственности, академик РАН, профессор Оганов Рафаэль Гегамович по праву пользовался глубоким уважением в научном, медицинском мире, достойно представляя отечественную медицинскую науку на международном уровне. Признанием международного авторитета Оганова Рафаэля Гегамовича являлось включение его в состав Координационного комитета по созданию Европейской модели оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, SCORE, которая в настоящее время получила дальнейшее развитие и широко используется в России и странах Европы.

Академиком РАН, профессором Р. Г. Огановым создана и плодотворно функционирует научная школа эпидемиологии неинфекционных заболева-

ний и профилактической медицины. Он — автор и соавтор более 600 научных работ, опубликованных в центральных медицинских журналах в России и за рубежом, автор и соавтор 8 патентов, 16 книг и монографий, наиболее значимыми из которых являются “Preventive Cardiology” (1985), “Кардиология” (2004), “Болезни сердца” (2006). Под руководством академика РАН, профессора Оганова Р. Г. были подготовлены и защищены 16 докторских и 30 кандидатских диссертаций, а его индексы научного цитирования — самые высокие в отечественных и международных базах.

Высокое чувство долга и ответственность, честность, требовательность, богатая научная эрудиция в сочетании с большим клиническим опытом — это качества, характерные для Рафаэля Гегамовича Оганова, благодаря которым он заслуженно пользовался и всегда будет пользоваться уважением своих учеников, медицинской и научной общественности в России и за рубежом.

Опыт ученого, клинициста, руководителя и хорошие организаторские способности академика РАН, профессора Р. Г. Оганова были востребованы не только в рамках ГНИЦ ПМ (в настоящее время — НМИЦ ТПМ). Благодаря его энергии, высокой науч-

ной эрудиции и человеческим качествам были достигнуты большие успехи в объединении кардиологов России, а академик РАН, профессор Р. Г. Оганов не случайно три срока занимал пост президента Всероссийского научного общества кардиологов. Он был главным редактором журналов “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, “Рациональная фармакотерапия в кардиологии”, “Профилактическая Медицина”, членом редколлегии журнала “Кардиология”. Академик РАН, профессор Р. Г. Оганов имеет Орден “Знак почета”.

Академик РАН, профессор Р. Г. Оганов обладал высокой внутренней культурой, личным обаянием, доброжелательностью, активной жизненной позицией, чувством справедливости и ответственности за судьбы людей.

Вся медицинская и научная общественность выражает искренние соболезнования родным и близким в связи с тяжелой утратой.

Редакция и редколлегия журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” присоединяется к соболезнованиям. Уход Рафаэля Гегамовича является огромной утратой для научного издания, которое было им создано в 2002 году и возглавлялось в течение многих лет.



Фотография из архива журнала. Редколлегия в 2005 году. В верхнем ряду (слева направо): А. Н. Бритов, В. В. Кухарчук, И. Е. Колтунов, Д. М. Аронов, Д. В. Небиеридзе, В. А. Орлов, М. А. Гуревич, В. А. Люсов, Ю. М. Поздняков. В нижнем ряду (слева направо): И. Е. Чазова, Л. И. Ольбинская, Р. Г. Оганов, С. А. Шальнова, И. Г. Фомина.

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А.,
Баятина Д. А.

Уровень индекса аугментации у больных
с различными стадиями гипертонической болезни

Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И.,
Симомян А. А.

Анализ пятилетней динамики ремоделирования
сонных артерий у больных артериальной
гипертонией в условиях арктической вахты

Сердечная недостаточность

Ларина В. Н., Лунев В. И., Алехин М. Н.

Индекс глобальной функции левого желудочка:
прогностическое значение у пациентов
с хронической сердечной недостаточностью
в возрасте 60 лет и старше

Кириллова В. В., Соколова Л. А., Гарганеева А. А.,
Мещанинов В. Н., Баталов Р. Е.

Задержка жидкости у пациентов
с пароксизмальной и постоянной фибрилляцией
предсердий при хронической сердечной
недостаточности

Острый коронарный синдром

Бразжник В. А., Минушкина Л. О., Аверкова А. О.,
Зубова Е. А., Хасанов Н. Р., Галявич А. С.,
Чичкова М. А., Космачева Е. Д., Затеищиков Д. А.

Шкалы риска кровотечений у больных с острым
коронарным синдромом: место шкалы ОРАКУЛ

Ишемическая болезнь сердца

Коннов М. В., Сергиенко В. И.

Собственные и родительские предикторы курения
табака у детей лиц с ранней ишемической
болезнью сердца

Козлов С. Г., Чернова О. В., Шитов В. Н.,
Веселова Т. Н., Саидова М. А., Терновой С. К.

Сравнение результатов стресс-эхокардиографии
и компьютерной томографической ангиографии
в диагностике стабильной ишемической болезни
сердца у пациентов ≥ 70 лет

Факторы сердечно-сосудистого риска

Брагина А. Е., Васильева Л. В., Дружинина Н. А.,
Ахмедова З. Ф., Брагина Г. И., Подзолков В. И.

Гендерные особенности сердечно-сосудистых
факторов риска у студентов

Клиника и фармакотерапия

Тарзиманова А. И., Подзолков В. И.

Современные принципы лечения
наджелудочковых тахикардий

Саяутина Е. В., Шамуилова М. М., Баторова Л. И.,
Туаева Е. М., Верткин А. Л.

Статинотерапия у пациентов высокого
и очень высокого сердечно-сосудистого риска:
оптимальный подход

Contents

Original articles

Arterial hypertension

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Druzhinina N. A.,
Bayutina D. A.

Augmentation index in patients with different stages
of hypertension

Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Gapon L. I.,
Simonyan A. A.

Five-year dynamics of carotid artery remodeling
in hypertensive patients working on a fly-in/fly-out
basis in the Arctic

Heart failure

Larina V. N., Lunev V. I., Alekhin M. N.

Left ventricular global function index: prognostic value
in patients with heart failure aged 60 years and older

Kirillova V. V., Sokolova L. A., Garganeyeva A. A.,
Meshchaninov V. N., Batalov R. E.

Fluid retention in patients with paroxysmal
and permanent atrial fibrillation and heart
failure

Acute coronary syndrome

Brazhnik V. A., Minushkina L. O., Averkova A. O.,
Zubova E. A., Khasanov N. R., Galyavich A. S.,
Chichkova M. A., Kosmacheva E. D., Zateyshchikov D. A.

Bleeding risk scales in patients with acute coronary
syndrome: place of the ORACUL scale

Ischemic heart disease

Konnov M. V., Sergienko V. I.

Own and parental predictors of tobacco smoking
in children of persons with early ischemic heart disease

Kozlov S. G., Chernova O. V., Shitov V. N., Veselova T. N.,
Saidova M. A., Ternovoy S. K.

Stress echocardiography vs coronary computed
tomography angiography for the detection of obstructive
coronary artery disease in patients aged ≥ 70 years with
suspected stable coronary artery disease

Cardiovascular risk factors

Bragina A. E., Vasilieva L. V., Druzhinina N. A.,
Akhmedova Z. F., Bragina G. I., Podzolkov V. I.

Gender specificities of cardiovascular risk factors
in students

Clinic and pharmacotherapy

Tarzmanova A. I., Podzolkov V. I.

Modern treatment of supraventricular tachycardia

Sayutina E. V., Shamuilova M. M., Butorova L. I.,
Tuayeva E. M., Vertkin A. L.

Statin therapy in patients with high and very high
cardiovascular risk: an optimal approach

Зырянов С. К., Фитилев С. Б., Возжаев А. В., Шкробнева И. И., Ландышев Н. Н., Воронько Я. Г., Луценко А. М.

Гиполипидемическая терапия у пациентов разных возрастных групп с ишемической болезнью сердца в условиях амбулаторно-поликлинической практики

Исследования в кардиологии

Игнатенко П. В., Гостев А. А., Новикова О. А., Саая Ш. Б., Рабцун А. А., Попова И. В., Чебан А. В., Зейдлиц Г. А., Клеванец Ю. Е., Стародубцев В. Б., Карпенко А. А.

Динамика гемодинамических параметров при различных видах каротидной эндактерэктомии в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде у пациентов со стенозирующим каротидным атеросклерозом

Пауков В. С., Кириллов Ю. А., Ерохин Ю. А., Чернов И. А.

Изменения сердца и сосудов в пато- и морфогенезе алкогольной болезни

Шмидт Е. А., Бернс С. А., Неешпапа А. Г., Талызин П. А., Жидкова И. И., Мамчур И. Н., Потапенко А. А., Чукаленко Д. А., Барбараш О. Л. Особенности госпитального течения тромбоэмболии легочной артерии у пациентов различных возрастных групп

Вишнякова А. Ю., Бердалин А. Б., Головин Д. А., Лелюк С. Э., Лелюк В. Г.

Особенности атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий при вертебрально-базилярном ишемическом инсульте

Обзоры литературы

Сердечная А. Ю., Сукманова И. А.

Современные подходы к определению и лечению кардиогенного шока при инфаркте миокарда

Гуманова Н. Г., Климушина М. В., Богданова Н. Л., Стефаныук О. В., Метельская В. А.

Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть II

Потиевская В. И., Ахобеков А. А., Кононова Е. В.

Взаимосвязь нарушений ритма сердца с противоопухолевой терапией онкологических заболеваний

Абдулянов И. В., Амиров Н. Б., Гайсин М. Р., Каипов А. Э., Абдрахманова А. И.

Роль микроРНК в развитии фибрилляции предсердий у пациентов с клапанной патологией сердца

75

Zyryanov S. K., Fitilev S. B., Vozzhaev A. V., Shkrebneva I. I., Landyshev N. N., Voronko Ya. G., Lutsenko A. M.

Lipid-lowering therapy in outpatients of different ages with coronary artery disease

Research in cardiology

83

Ignatenko P. V., Gostev A. A., Novikova O. A., Saaya Sh. B., Rabtsun A. A., Popova I. V., Cheban A. V., Zeidlitz G. A., Klevanets Yu. E., Starodubtsev V. B., Karpenko A. A.

Hemodynamic changes in different types of carotid endarterectomy in the short- and long-term postoperative periods in patients with carotid artery stenosis

92

Paukov V. S., Kirillov Yu. A., Erokhin Yu. A., Chernov I. A.

Cardiac and vascular changes in the patho- and morphogenesis of alcohol use disorder

101

Shmidt E. A., Berns S. A., Neeshpapa A. G., Talyzin P. A., Zhidkova I. I., Mamchur I. N., Potapenko A. A., Chukalenko D. A., Barbarash O. L.

Features of in-hospital clinical course of pulmonary embolism in patients of different age groups

108

Vishnyakova A. Yu., Berdalin A. B., Golovin D. A., Lelyuk S. E., Lelyuk V. G.

Brachiocephalic atherosclerosis in patients with posterior circulation ischemic stroke

Literature reviews

114

Serdechnaya A. Yu., Sukmanova I. A.

Modern approaches to the diagnosis and treatment of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction

123

Gumanova N. G., Klimushina M. V., Bogdanova N. L., Stefanyuk O. V., Metelskaya V. A.

Valid cardiac biochemical markers. Part II

133

Potievskaya V. I., Akhobekov A. A., Kononova E. V.

Relationship between cardiac arrhythmias and anticancer therapy

142

Abdulyanov I. V., Amirov N. B., Gaisin M. R., Kaipov A. E., Abdrakhmanova A. I.

Role of miRNA in the development of atrial fibrillation in patients with valvular heart disease



Уровень индекса аугментации у больных с различными стадиями гипертонической болезни

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А., Баятина Д. А.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Оценить уровень индекса аугментации (Alp%) у больных гипертонической болезнью (ГБ) и определить значения Alp%, характерные для различных стадий ГБ.

Материал и метод. Обследовано 83 человека: 62 больных ГБ и 21 пациент группы контроля. Испытуемым проведено дуплексное сканирование сонных артерий и фотоплетизмография для определения Alp%. Результаты обрабатывались программой Statistica 10.0.

Результаты. Больные ГБ были разделены на 3 группы: с ГБ I стадии (n=23); с ГБ II стадии (n=18) и с ГБ III стадии (n=21). Величина Alp% была значимо выше во всех группах больных ГБ при сравнении с группой контроля, уровни Alp% были выше в группах с более высокой стадией ГБ. Выявлены корреляционные связи между Alp% и толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) ($r=0,676$, $p<0,05$), наличием ($r=0,496$, $p<0,05$) и количеством атеросклеротических бляшек (АСБ) ($r=0,56$, $p<0,05$), процентом стеноза сонной артерии ($r=0,564$, $p<0,05$). По результатам многофакторного анализа на уровень Alp% достоверно влияют только возраст, толщина КИМ, наличие АСБ. По результатам ROC-анализа для ГБ I стадии характерны уровни Alp% от -0,8 до 1,4% (чувствительность 87,5% и специфичность 55%); для II стадии — от 1,4% до 18,5% (чувстви-

тельность 71% и специфичность 57,3%) и для III стадии >18,5% (чувствительность 85,4% и специфичность 53%).

Заключение. С увеличением стадии ГБ Alp% достоверно нарастает и прямо коррелирует с толщиной КИМ, наличием, количеством АСБ и процентом стеноза сонной артерии. На уровень Alp% влияют биологический возраст, толщина КИМ и наличие АСБ. По результатам ROC-анализа определены пороговые значения Alp% для каждой стадии ГБ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, индекс аугментации, толщина комплекса интима-медиа, сосудистая жесткость.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/08-2020

Получена рецензия 18/08-2020

Принята к публикации 24/08-2020



Для цитирования: Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А., Баятина Д. А. Уровень индекса аугментации у больных с различными стадиями гипертонической болезни. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2666. doi:10.15829/1728-8800-2020-2666

Augmentation index in patients with different stages of hypertension

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Druzhinina N. A., Bayutina D. A.

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

Aim. To assess the augmentation index (Alx) in hypertensive patients depending on stages of hypertension (HTN).

Material and methods. Eighty-three people were examined: 62 patients with HTN and 21 patients of the control group. The subjects underwent a carotid duplex ultrasound and photoplethysmography to determine Alx. The results were processed using Statistica 10.0 software.

Results. Patients with HT were divided into 3 groups: stage I HTN (n=23); stage II HTN (n=18); stage III HTN (n=21). Alx was significantly higher in all groups of hypertensive patients compared to the control group. Alx levels were higher in the groups with a higher stage of HTN. Correlations were found between Alx and intima-media thickness (IMT) ($r=0,676$, $p<0,05$), the presence ($r=0,496$, $p<0,05$) and the number of atherosclerotic plaques (ASP) ($r=0,56$, $p<0,05$), carotid stenosis percentage ($r=0,564$, $p<0,05$). Multivariate analysis revealed that the Alx level is significantly affected only by age, INT and the presence of ASP. According to the ROC-analysis, stage I HTN are characterized by Alx levels from -0,8 to 1,4% (sensitivity, 87,5%; specificity, 55%), stage II — 1,4-18,5% (sensitivity, 71%; specificity, 57,3%), and stage III >18,5% (sensitivity, 85,4%; specificity, 53%).

Conclusion. With an increase in HTN stage, Alx significantly increases and directly correlates with IMT, the presence and amount of ASP, and the carotid stenosis percentage. The Alx level is influenced by age, IMT

and the presence of ASP. ROC-analysis revealed the threshold values of Alx for each stage of hypertension.

Key words: hypertension, augmentation index, intima-media thickness, vascular stiffness.

Relationships and Activities: none.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Bragina A. E. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Druzhinina N. A.* ORCID: 0000-0001-8397-0210, Bayutina D. A. ORCID: 0000-0002-6670-1778.

*Corresponding author: natalia_mur87@mail.ru

Received: 10/08-2020

Revision Received: 18/08-2020

Accepted: 24/08-2020

For citation: Podzolkov V. I., Bragina A. E., Druzhinina N. A., Bayutina D. A. Augmentation index in patients with different stages of hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2666. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2666

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: natalia_mur87@mail.ru

Тел.: +7 (915) 081-21-17

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Брагина А. Е. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Дружинина Н. А.* — к.м.н., ассистент кафедры, ORCID: 0000-0001-8397-0210, Баятина Д. А. — ординатор кафедры, ORCID: 0000-0002-6670-1778].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛПИ — лодыечно-плечевой индекс, ПАД — пульсовое АД, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование, ХБП — хроническая болезнь почек, Aip — индекс аугментации, Aip% — индекс аугментации, скорректированный по частоте сердечных сокращений и уровню АД, RI — индекс отражения, ESC/ESH — European Society of Cardiology/European Society of Hypertension, NYHA — New-York Heart Association, SI — индекс жесткости, VA — сосудистый возраст.

Введение

Первые попытки классифицировать гипертоническую болезнь (ГБ) были предприняты еще в 30-е годы прошлого столетия, после чего классификационные подходы претерпели существенные изменения как в отношении пороговых уровней артериального давления (АД), так и в отношении введения и определения понятия поражения органов, связанного с артериальной гипертензией (АГ).

До недавнего времени классификация базировалась на градации АГ по уровню АД, предложенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1993г [1]. Однако рекомендации ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) 2018г были дополнены стадийной классификацией ГБ, которая впервые была введена ВОЗ в 1993г, но отсутствовала в последующих европейских рекомендациях. Данный классификационный подход основан на учете поражений органов-мишеней, обусловленных АГ [2], оцениваемых с помощью лабораторно-инструментальных методик. Критерии поражения сердца, обусловленного АГ, признаны и не пересматриваются с момента их внесения в рекомендации. К ним относятся электрокардиографические и эхокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Перечень и пороговые значения маркеров поражения сосудистой стенки подвергаются ревизии при каждом обновлении рекомендаций на протяжении двух десятилетий (рисунок 1). В документе ВОЗ/Международного общества АГ (WHO/ISH) в 1993-1999гг в качестве поражения сосудистой стенки рассматривалось только наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) [1, 3]. В европейских рекомендациях ESC/ESH 2003г в качестве сосудистого поражения помимо АСБ было включено увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) $\geq 0,9$ мм [4],

в 2007г к прежним показателям были добавлены каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) >12 м/сек и лодыечно-плечевой индекс (ЛПИ) $<0,9$ [5]. Рекомендации ESC/ESH 2013г ознаменовались добавлением еще одного маркера поражения сосудистой стенки — пульсового АД (ПАД) >60 мм рт.ст. у пожилых и снижением порогового значения СРПВ >10 м/сек [6]. В последних рекомендациях ESC/ESH 2018г наличие АСБ было отнесено к более тяжелой степени поражения сосудистой стенки — клинически значимому сердечно-сосудистому заболеванию (ССЗ) [2].

Оценка сосудистой патологии, связанной с АГ, базируется, главным образом, на данных ультразвуковой диагностики (наличие АСБ, толщина КИМ сосудистой стенки), результатах оценки СРПВ, величине ЛПИ, а также уровне ПАД. Помимо этого, в качестве сосудистых предикторов повышения сердечно-сосудистого риска (ССР) и развития неблагоприятных исходов обсуждаются центральное АД, сердечно-лодыжный индекс, индекс аугментации (Aip) АД, кальциевый индекс коронарных артерий, сосудистый возраст и другие показатели [2].

В связи с подобной сохраняющейся неопределенностью оценка состояния сосудистой стенки у больных ГБ особенно на доклинических стадиях имеет большую значимость, а поиск новых и валидация существующих диагностических методик, позволяющих с высокой достоверностью и специфичностью оценить не только состояние сосудистой стенки, но и отнести пациента к группе больных ГБ определенной стадии для решения вопроса о назначении лечения и оценки прогноза больного, стал трендом в мировой кардиологии [2].

В последние годы большое внимание уделяется оценке артериальной жесткости, которая является



Рис. 1 Эволюция сосудистого критерия стадии ГБ.

Примечание: УЗИ — ультразвуковое исследование.

важным предиктором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов у больных ГБ. Артериальная жесткость, как один из факторов, определяющих ССР, заняла важное место наравне с такими общепризнанными бессимптомными поражениями органов-мишеней, обусловленными АГ, как ГЛЖ, альбуминурия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Золотым стандартом оценки артериальной жесткости на уровне крупных артерий является определение СРПВ в сегменте между сонной и бедренной артериями; определены и референтные значения для данного показателя у здоровых лиц и больных ГБ. Однако этот метод не используется в широкой клинической практике, что обусловлено, по-видимому, низкой воспроизводимостью и оператор-зависимостью методики [2]. Таким образом, поиск новых методик для оценки состояния сосудистой стенки, в частности артериальной жесткости, представляется актуальной задачей.

Одним из методов неинвазивной оценки жесткости сосудистой стенки является оценка Alp , который количественно характеризует повышение пульсовой волны в аорте, вызванное снижением упруго-эластических свойств артериальной стенки [7].

Целью нашего исследования стала оценка уровня $Alp\%$ в зависимости от степени атеросклеротического поражения артериальной стенки у больных ГБ I-III стадии, а также определение значений $Alp\%$, характерных для различных стадий ГБ.

Материал и методы

Обследовано 83 человека, в т.ч. 62 больных ГБ (28 мужчин и 34 женщины) и 21 пациент без ГБ и других ССЗ, которые составили группу контроля.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные подписали добровольное информированное согласие. Критериями включения были: наличие ГБ, диагностиро-

ванной в соответствии с рекомендациями ESC/EHS, 2018г [2], возраст от 30 до 70 лет.

Критериями исключения из исследования были: вторичная АГ, гипертонический криз, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, системные заболевания крови и соединительной ткани, сахарный диабет, СКФ <30 мл/мин/1,73 м², хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA (New-York Heart Association).

Степень АГ и стадия ГБ определялись в соответствии с рекомендациями ESC, 2018г [2]. Все больные получали стандартную антигипертензивную терапию на основании клинических рекомендаций [2], к моменту оценки сосудистой жесткости у всех больных были достигнуты целевые уровни АД. Всем больным было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) сонных артерий по стандартной методике с оценкой толщины КИМ в среднем отделе общей сонной артерии, наличия АСБ и процента стеноза сонной артерии на уровне АСБ на аппарате Aloka SSD 2000. Кроме того, исследовалась артериальная жесткость методом фотоплетизмографии с определением индекса жесткости (SI), индекса отражения (RI) и $Alp\%$, скорректированного по частоте сердечных сокращений и уровню АД, что позволило исключить влияние данных параметров на значение Alp , на аппарате Ангиоскан Professional (2015г, Россия) по стандартной методике [8]. Эхокардиография проводилась на аппарате Aloka SSD 2000 по стандартной методике, наличие ГЛЖ оценивалось по диагностическим критериям в соответствии с рекомендациями ESC (2018) [2]. Хроническая болезнь почек (ХБП) выявлялась у больных на основании результатов лабораторной диагностики, уровня креатинина, по которому с использованием формулы EPI рассчитывалась величина СКФ, вследствие чего устанавливалась стадия ХБП [2].

Результаты обрабатывались с помощью программы Statistica 10.0. При статистической обработке данных для переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ); для переменных с распределением, отличным от нормального, — медиану, 25-й и 75-й перцентили — Me [25%,75%]. Достоверность различий средних значений оценивали с помощью: t-критерия Стьюдента ($p(t)$ — при нормальном распределении) и критерия Манна-Уитни

Таблица 1

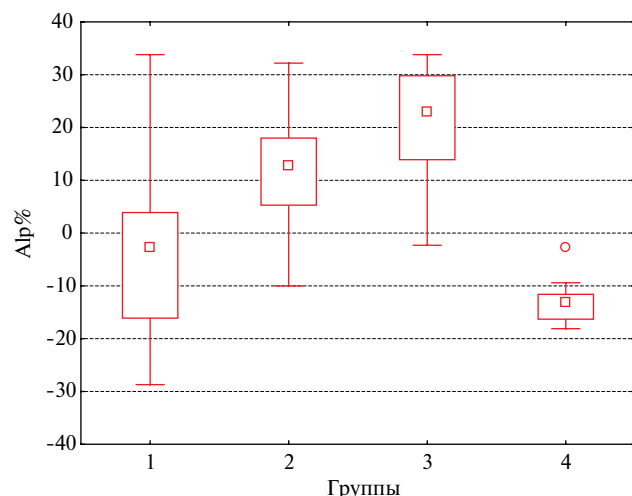
Клиническая характеристика обследованных групп

	1 группа n=23	2 группа n=18	3 группа n=21	Группа контроля n=21
Пол, муж/жен, %	53/47	58/42	46/54	38/62
Возраст, лет	47,66±14,44	54,88±11,41*	64,21±8,41**†	44,95±12,37
ИМТ, кг/м ²	32,88±9,33	28,63±3,08	29,98±4,81	27,13±4,68
Ожирение: нет/I/II/III степень, %	47/20/0/23	83/17/0/0	81/14/5/0	67/29/4/0
САД, мм рт.ст.	164,44±8,82*	170,0±7,56*	182,94±23,39*	113±9,78
ДАД, мм рт.ст.	97,77±9,72*	101,25±8,34*	109,71±13,05*	71,25±4,55
ГЛЖ, %	0	83,3**	95**	0
Курение, %	18	16	15	14
Продолжительность ГБ, лет все достоверно	3 [2;5]*	5 [3;6]*	5 [3;10]*	-
ХБП 3 стадии, %	0	33,3	43%	0

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, * — $p<0,05$ при сравнении с 1 группой; † — $p<0,05$ при сравнении 2 и 3 групп, ** — $p<0,05$ при сравнении с группой контроля.

($p(U)$) — для переменных с распределением, отличным от нормального. При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий χ^2 по Пирсону ($p(\chi^2)$). Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями использовали коэффициент корреляции Пирсона (r — при нормальном распределении

признака) и ранговый коэффициент корреляции Спирмана (ρ — при распределении признака, отличного от нормального). Для оценки степени влияния на исследуемый результативный показатель каждого из введенных в модель факторов при фиксированных на среднем уровне других факторах был проведен многофакторный регрессионный анализ. С целью оценки чувствительности и специфичности изменений уровня Alp — ROC-анализ.



1 — больные ГБ I стадии
2 — больные ГБ II стадии
3 — больные ГБ III стадии
4 — группа контроля

□ Median
□ 25%-75%
— Non-Outlier Range
○ Outliers
* Extremes

Рис. 2 Медианы $Alp\%$ в исследуемых группах.

Результаты

Все больные ГБ, включенные в исследование, были разделены на 3 группы в соответствии со стадией ГБ по классификации, описанной в рекомендациях ESC 2018г [2]: I стадия ($n=23$); II стадия ($n=18$) и III стадия ($n=21$). Группы были сопоставимы по половому составу, индексу массы тела, частоте ожирения и курения. Пациенты 2 и 3 групп были достоверно старше, имели более высокие цифры АД и продолжительность ГБ (таблица 1). Пациенты группы контроля статистически значимо не отличались по весу и доле курящих от больных ГБ, и были сопоставимы по возрасту с 1 группой.

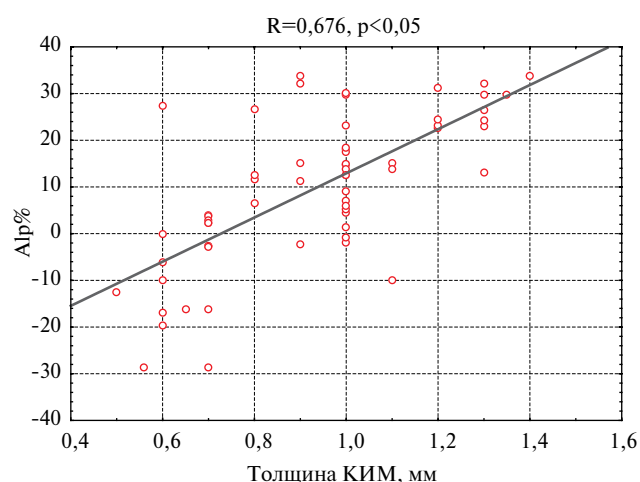
По данным УЗДС сонных артерий наименьшая толщина КИМ выявлена в контрольной группе и среди пациентов с ГБ I стадии. У пациентов с более тяжелыми стадиями ГБ толщина КИМ была достоверно выше по сравнению с группой контроля и пациентами с ГБ I стадии (таблица 2). Количество

Таблица 2

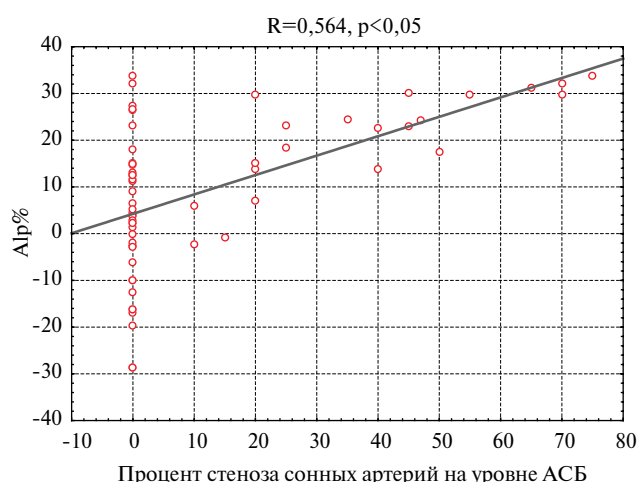
Состояние сосудистой стенки сонных артерий в обследованных группах

	1 группа $n=23$	2 группа $n=18$	3 группа $n=21$	Группа контроля $n=21$
Толщина КИМ, мм	$0,67 \pm 0,08$	$0,98 \pm 0,11^{**}$	$1,12 \pm 0,16^{**\dagger}$	$0,62 \pm 0,012$
Количество АСБ	-	-	3 [1;4]	-
Степень стеноза, %	-	-	40 [20;50]	-
$Alp\%$	$-2,46 [-16,1;3,9]^*$	$12,85 [5,3;18,1]^{**}$	$23,0 [13,9;29,8]^{**\dagger}$	$-12,7 [-18,3;-1,7]$

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с 1 группой, † — $p < 0,05$ при сравнении 2 и 3 групп, ** — $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля.



А



Б

Рис. 3 Корреляционные зависимости $Alp\%$ с КИМ (А) и процентом стеноза сонной артерии (Б) у больных ГБ.

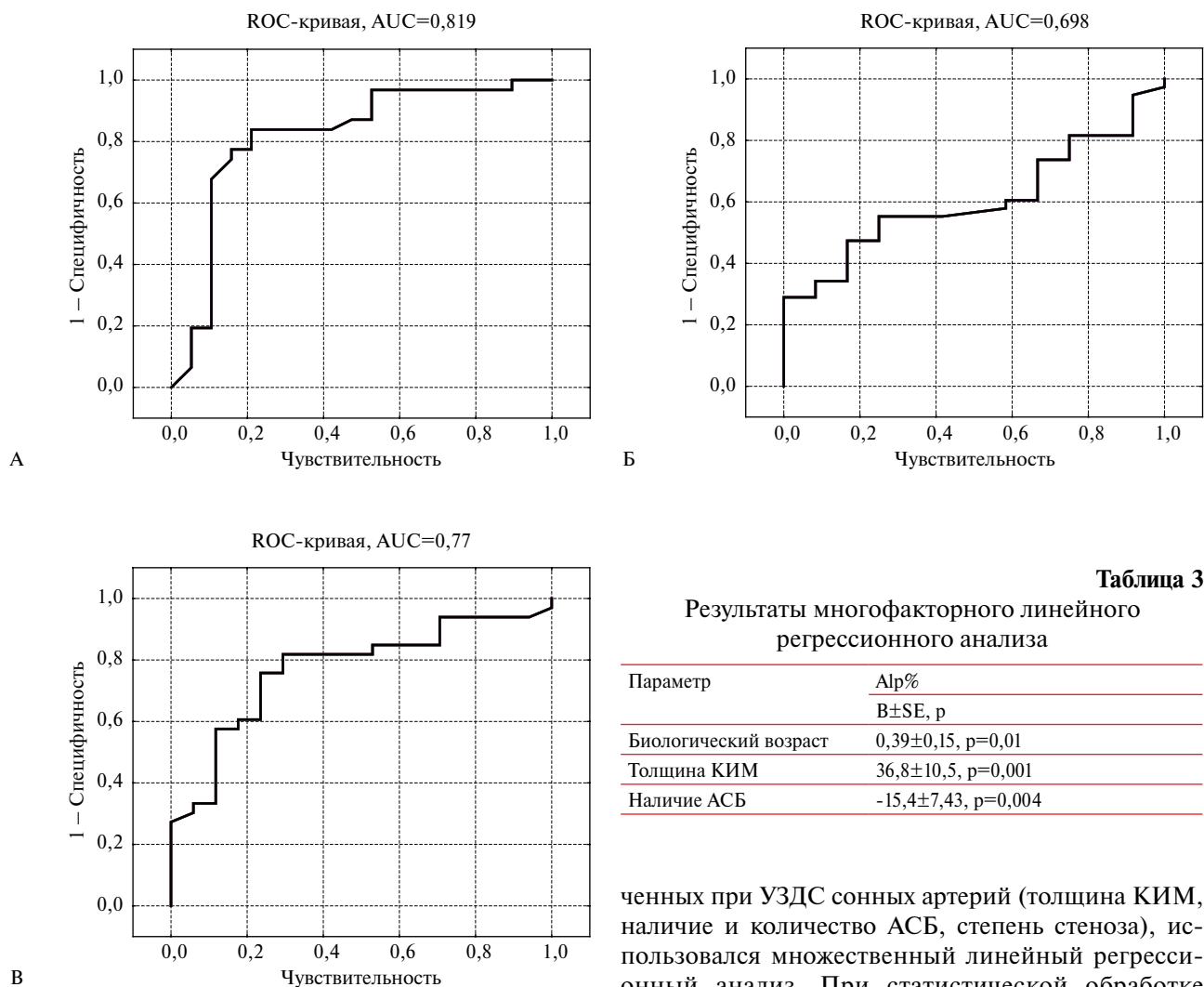


Рис. 4 ROC-кривые прогностического значения уровня Alpr% при ГБ I стадии (А), II стадии (Б) и III стадии (В).

АСБ в 3 группе больных ГБ составило 3 [1;4], степень стеноза — 40 [20;50]%.

Результаты фотоплетизмографии представлены в таблице 2. Величина Alpr% была достоверно выше во всех трех группах больных ГБ при сравнении с группой контроля $-2,7 [-18,3; -1,7]\%$. При этом уровни Alpr% были достоверно выше в группах с более высокой стадией ГБ по сравнению с группой контроля и пациентами с ГБ I стадии (рисунок 2).

При проведении корреляционного анализа у больных ГБ были выявлены связи между уровнем Alpr% и КИМ ($r=0,676$, $p<0,05$) (рисунок 3А), наличием ($r=0,496$, $p<0,05$) и количеством АСБ ($r=0,56$, $p<0,05$), а также процентом стеноза сонной артерии на уровне АСБ ($r=0,564$, $p<0,05$) (рисунок 3Б).

Для оценки значимости и достоверности влияния на уровень Alpr% различных факторов, в частности, курения, уровня АД, стадии ГБ, возраста, пола, индекса массы тела, а также параметров, полу-

Таблица 3

Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа

Параметр	Alpr%
	$B \pm SE$, p
Биологический возраст	$0,39 \pm 0,15$, $p=0,01$
Толщина КИМ	$36,8 \pm 10,5$, $p=0,001$
Наличие АСБ	$-15,4 \pm 7,43$, $p=0,004$

ченных при УЗДС сонных артерий (толщина КИМ, наличие и количество АСБ, степень стеноза), использовался множественный линейный регрессионный анализ. При статистической обработке полученных результатов оказалось, что на уровень Alpr% в рамках данной модели достоверно влияют только возраст, толщина КИМ и наличие АСБ (таблица 3).

Для оценки пороговых значений Alpr%, характерных для каждой стадии ГБ, проведен ROC-анализ (рисунок 4). Были получены пороговые значения показателя Alpr% для каждой стадии ГБ, представленные в таблице 4.

Обсуждение

Трендом современной медицины является персонализированный подход к диагностике и лечению хронических неинфекционных заболеваний, в т.ч. ССЗ и ГБ. В связи с этим ведется поиск новых надежных, малоинвазивных и экономически выгодных маркеров поражения сосудистой стенки, позволяющих обеспечить раннее выявление факторов риска ССЗ [2].

По мнению ряда авторов, дисфункция эндотелия и нарастание артериальной жесткости являются, с одной стороны, пусковыми механизмами развития АГ, а с другой — компонентами сосудистого ремоделирования и прогрессирования ГБ

Таблица 4

Пороговые значения показателя $Alp\%$ при различных стадиях ГБ

Стадия ГБ	Величина $Alp\%$	Чувствительность, %	Специфичность, %
I	-0,8; -1,4	87,5	55
II	1,4 до 18,5	71	57,3
III	>18,5	85,4	53

с последующим развитием фатальных осложнений [9–11]. Полученные в нашем исследовании результаты подтверждают данные о достоверно более высокой жесткости сосудистой стенки у пациентов с более высокими стадиями ГБ, определенными по степени поражения сосуда. Стандартным способом оценки жесткости сосудистой стенки в настоящее время считается определение СРПВ [2], который, тем не менее, обладает рядом недостатков, а именно низкой воспроизводимостью и оператор-зависимостью. Жесткость сосудистой стенки в нашей работе оценивалась методом фотоплетизмографии, при которой характер пульсовой волны, а также ее компонентов (прямой и отраженной волны) регистрируется с помощью оптического датчика, установленного на концевой фаланге пальца руки. Данный метод наравне с апplanationной тонометрией и автоматической тонометрией позволяет определить Alp , который рассчитывается как разница между вторым и первым систолическими пиками давления пульсовой волны, выраженная в процентах от ПАД. Этот показатель характеризует вклад давления отраженной волны в ПАД — давление аугментации. Именно эта часть пульсового АД увеличивается при нарастании артериальной жесткости и сопровождается ростом центрального АД и повышением постнагрузки на миокард левого желудочка [8, 11]. Значения Alp у молодых людей без сердечно-сосудистой патологии и сохраненной эластичности сосудов имеют отрицательное значение. При увеличении артериальной жесткости отраженные волны достигают сердца раньше во время сердечной систолы и Alp приобретает околонулевое значение, что свидетельствует об уравнивании давления прямой и отраженной пульсовых волн. С нарастанием артериальной жесткости, давление аугментации может превышать максимум давления прямой волны. В таком случае Alp может приобретать положительное значение. Повышение сосудистой жесткости может наблюдаться в норме, как проявление процессов старения. Имеются данные о связи повышенного Alp с риском общей и сердечно-сосудистой смертности [12].

По результатам нашего исследования величина $Alp\%$ была достоверно выше у больных ГБ, чем в группе контроля, кроме того, уровень $Alp\%$ был значимо выше на каждой последующей стадии ГБ, отражая процессы прогрессирования ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Полученные

корреляционные зависимости $Alp\%$ с толщиной КИМ, наличием и количеством АСБ, а также результаты многофакторного регрессионного анализа отражают связь данного показателя с ультразвуковыми маркерами поражения сосудистой стенки и согласуются с данными других авторов относительно нарастания уровня $Alp\%$, характеризующего артериальную жесткость не только при ГБ, но и при других состояниях, в т.ч. сахарном диабете [13–15].

Определение уровня жесткости сосудистой стенки по величине $Alp\%$ для оценки прогноза больных АГ проводилось в работах как отечественных [7, 13], так и зарубежных авторов [15–17]. В настоящем исследовании были выявлены прямые корреляции $Alp\%$ со степенью атеросклеротического поражения сосудов: количеством АСБ, толщиной КИМ. Тем не менее, референтных значений $Alp\%$, характерных для определенных стадий АГ, в доступной литературе не представлено.

Проведена попытка определения уровней $Alp\%$, характерных для каждой из стадий ГБ, которые могут использоваться в диагностических целях. По результатам проведенного ROC-анализа были выявлены пороговые значения $Alp\%$ для каждой группы больных АГ, включенных в исследование. Дальнейшие крупномасштабные исследования позволят уточнить величины Alp , характерные для каждой стадии ГБ с учетом возрастных и гендерных особенностей. Проведение фотоплетизмографии с определением $Alp\%$ может быть дополнительным диагностическим ресурсом для выявления поражения сосудистой стенки при ГБ и определения стадии заболевания.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования возможности использования в клинической практике показателей фотоплетизмографии, в частности $Alp\%$, в качестве маркеров ранних изменений сосудистой стенки еще до появления клинических признаков заболевания с целью выделения групп повышенного риска развития ССЗ и их осложнений.

Заключение

С увеличением стадии ГБ $Alp\%$ достоверно нарастает и прямо коррелирует с толщиной КИМ ($r=0,676$, $p<0,05$), наличием ($r=0,496$, $p<0,05$) и количеством АСБ ($r=0,56$, $p<0,05$), а также степенью стеноза сонной артерии на уровне АСБ ($r=0,564$, $p<0,05$).

По результатам многофакторного регрессионного анализа на уровень $\text{Alp}\%$ в рамках данной модели влияют только биологический возраст, толщина КИМ и наличие АСБ. Наиболее выраженной оказалась связь $\text{Alp}\%$ ($B=36,8 \pm 10,5$, $p=0,001$) с толщиной КИМ.

По результатам ROC-анализа для ГБ I стадии у больных с АГ характерна величина $\text{Alp}\%$ от $-0,8$ до $1,4\%$ с чувствительностью $87,5\%$ и специфичностью

55% ; для II стадии — от $1,4$ до $18,5\%$ с чувствительностью 71% и специфичностью $57,3\%$; для III стадии характерна величина $\text{Alp}\% >18,5\%$ с чувствительностью $85,4\%$ и специфичностью 53% .

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

Литература/References

- 1993 guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. Bull World Health Organ. 1993;71(5):503-17.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens. 1999;17:151-83.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003;(6):1011-53. doi:10.1097/00004872-200306000-00001.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007;(6):1105-87. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159-219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151.
- Korneva VA, Kuznetsova TYu. Evaluation of arterial wall stiffness indicators with daily monitoring of blood pressure. Therapeutic archive. 2016;9:119-24. (In Russ.) Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю. Оценка показателей жесткости артериальной стенки при суточном мониторингировании артериального давления. Терапевтический архив. 2016;88(9):119-124. doi:10.17116/terarkh2016889119-124.
- Parfenov AS. Express-diagnostics of cardiovascular diseases. World of dimensions. 2008;7:4-11. (In Russ.) Парфенов А. С. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Мир изменений. 2008;7:4-11.
- Podzolkov VI, Bragina AE, Druzhinina NA. Prognostic significance of endothelial dysfunction markers in arterial hypertension. Russ J Cardiol. 2018;(4):7-13. (In Russ.) Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал. 2018;(4):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-7-13.
- Musikhina NA, Gapon LI, Petelina TI, et al. Endothelial dysfunction and heart rate variability in patients with arterial hypertension and coronary artery disease. Arterial Hypertension. 2016;22(4):414-24. (In Russ.) Мусихина Н. А., Гапон Л. И., Петелина Т. И. и др. Особенности дисфункции эндотелия и вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Артериальная гипертензия. 2016;22(4):414-24. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-4-414-424.
- Polupanov AG, Mamasaidov JA, Geleskhanova YN, et al. Arterial stiffness and carotid arteries: correlation with daily blood pressure profile in essential hypertension. Arterial Hypertension. 2015;21(6):577-86. (In Russ.) Полупанов А. Г., Мамасаидов Ж. А., Гелесханова Ю. Н. и др. Артериальная жесткость и структурное состояние сонных артерий: взаимосвязь с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):577-86. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-577-586.
- Pannier BM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Different aortic reflection wave responses following long-term angiotensin-converting enzyme inhibition and beta-blocker in essential hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2001;28(12):1074-7. doi:10.1046/j.1440-1681.2001.03570.x.
- Evseyeva ME, Sergeeva OV, Dobroselskiy VN et al. Central aortic pressure and augmentation index in young adults with regard to cardiovascular risk factors. Arterial Hypertension. 2015;21(1):59-68. (In Russ.) Евсеева М. Е., Сегреева О. В., Добросельский В. Н. и др. Особенности центрального аортального давления и индекса аугментации у лиц молодого возраста с учетом факторов сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия. 2015;21(1):59-68. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-1-59-68.
- Kusunoki H, Iwashima Y, Kawano Y, et al. Association between circadian hemodynamic characteristics and target organ damage in patients with essential hypertension. Am J Hypertens. 2019;32(8):742-51. doi:10.1093/ajh/hpz088.
- Li WF, Huang YQ, Feng YQ. Association between central haemodynamics and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. J Hum Hypertens. 2019;33(7):531-41. doi:10.1038/s41371-019-0187-x.
- Ghosh A, Dharmarajan A, Swain PK, et al. Impact of cardiovascular factors on pulse wave velocity and total vascular resistance in different age group patients with cardiovascular disorders. Curr Aging Sci. 2019;11(4):261-8. doi:10.2174/1874609812666190226151500.
- Nardin C, Maki-Petaja KM, Miles KL, et al. Cardiovascular Phenotype of Elevated Blood Pressure Differs Markedly Between Young Males and Females: The Enigma Study. Hypertension. 2018;72(6):1277-84. doi:10.1161/HYPERTENSION.118.11975.

Анализ пятилетней динамики ремоделирования сонных артерий у больных артериальной гипертонией в условиях арктической вахты

Шуркевич Н. П.¹, Ветошкин А. С.^{1,2}, Гапон Л. И.¹, Симонян А. А.¹

¹Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия; ²Филиал “Медико-санитарная часть” общества с ограниченной ответственностью “Газпром добыча Ямбург”. п. Ямбург, Россия

Цель. Провести анализ 5-летней динамики атеросклеротического ремоделирования стенок общих сонных артерий (ОСА) у лиц с артериальной гипертонией (АГ), работающих в условиях арктической вахты, определить гендерные особенности, факторы, ассоциированные с визуализацией атеросклеротической бляшки (АСБ) и конечные точки исходов.

Материал и методы. В период 2012-2017гг на базе Филиала МСЧ ООО “Газпром Добыча Ямбург” (п. Ямбург, 68° с.ш.) наблюдались 372 человека: 273 мужчины (М) и 99 женщин (Ж) с АГ 1-2 ст. По данным ультразвукового исследования наблюдаемые были разделены на 2 группы: с первоначально нормальной стенкой ОСА — 137 М и 65 Ж и с признаками субклинического каротидного атеросклероза (СКА) в виде утолщения комплекса “интима-медиа” (КИМ) >0,9 мм: 136 М и 34 Ж без дифференцируемых АСБ. Проведен анализ динамики ремоделирования стенок ОСА в зависимости от половой принадлежности, уровня среднесуточного артериального давления (АД) по данным суточного мониторирования АД и эхо-структуры миокарда левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии, определены факторы, ассоциированные с выявлением АСБ и конечных точек.

Результаты. В условиях арктической вахты у больных АГ (М) значительно чаще, чем у Ж выявлялся СКА. Частота визуализации АСБ прямо зависела от первоначального состояния стенок ОСА и была выше у лиц обоего пола с утолщением КИМ. Уровень среднесуточного АД по данным суточного мониторирования АД незначительно влиял на степень развития атеросклеротического процесса. По результату 5-летней динамики у М значительно чаще, чем у Ж изменялась структура стенки ОСА. У лиц с концентрической гипертрофией ЛЖ независимо от первоначального состояния стенок ОСА регистрировалась

максимальная частота появления АСБ. Прогрессирование атеросклеротического процесса было более интенсивным у лиц с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией ЛЖ в сочетании с утолщением КИМ. У лиц с признаками начального атеросклероза ОСА острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения развивались значительно чаще, чем у пациентов с первоначально нормальным состоянием стенок ОСА.

Заключение. В условиях арктической вахты у М с АГ значительно чаще, чем у Ж выявлялись СКА, по результату 5-летней динамики он характеризовался более интенсивным прогрессированием, у М достоверно чаще сопровождался сердечно-сосудистыми осложнениями. Важно целенаправленное выявление признаков СКА для раннего начала медикаментозной терапии с целью профилактики фатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у работников в Арктике.

Ключевые слова: артериальная гипертония, Арктика, вахта, каротидный атеросклероз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/12-2019

Получена рецензия 23/12-2019

Принята к публикации 09/01-2020



Для цитирования: Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Симонян А. А. Анализ пятилетней динамики ремоделирования сонных артерий у больных артериальной гипертонией в условиях арктической вахты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2428. doi:10.15829/1728-8800-2020-2428

Five-year dynamics of carotid artery remodeling in hypertensive patients working on a fly-in/fly-out basis in the Arctic

Shurkevich N. P.¹, Vetoshkin A. S.^{1,2}, Gapon L. I.¹, Simonyan A. A.¹

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk; ²Primary healthcare unit, branch of Gazprom Dobycha Yamburg company. Yamburg, Russia

Aim. To analyze the 5-year dynamics of atherosclerotic remodeling of common carotid arteries (CCA) in persons with hypertension (HTN) working on a fly-in/fly-out basis in the Arctic. To determine sex characteristics, factors associated with atherosclerotic plaque (ASP) imaging, and outcome endpoints.

Material and methods. In the period 2012-2017, 372 (men, 273; women, 99) employees with grade 1-2 HTN working on a fly-in/fly-out

basis in the Arctic were observed. Depending on the ultrasound data, the subjects were divided into 2 groups: with an initially normal CCA wall (men, 137; women, 65) and with subclinical carotid atherosclerosis (SCA) in the form of intima-media thickness (IMT) increase >0,9 mm (men, 136; women, 34) without differentiable ASPs. The dynamics of CCA wall remodeling was analyzed depending on sex, the level of mean 24-hour blood pressure (BP) and echocardiography data

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Shurkevich@infarkta.net

Тел.: +7 (3452) 20-42-37

[Шуркевич Н. П. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3038-6445, Ветошкин А. С. — д.м.н., с.н.с. отделения; врач функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-9802-2632, Гапон Л. И. — д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3620-0659, Симонян А. А. — врач-ординатор отделения, ORCID: 0000-0003-4371-7522].

on the left ventricular (LV). Factors associated with the identification of ASPs and endpoints were determined.

Results. Men with HTN were significantly more likely to have SCA than women. The frequency of ASP imaging directly depended on the initial CCA characteristics and was higher in both sexes with IMT increase. The level of mean 24-hour BP insignificantly influenced the atherosclerosis severity. According to the 5-year follow-up, the structure of CCA wall changed significantly more often in men than in women. In individuals with concentric LV hypertrophy, regardless of the initial CCA state, the highest prevalence of ASP was recorded. The progression of the atherosclerotic process was more intense in individuals with concentric remodeling and normal LV geometry in combination with IMT increase. In individuals with initial atherosclerosis of CCA, acute myocardial infarction and acute cerebrovascular accident developed significantly more often than in patients with initially normal CCA walls.

Conclusion. Under the fly-in/fly-out conditions in the Arctic, in hypertensive men significantly more often than in women, SCA was detected and was characterized by more intense progression during 5-year follow-up. In men, it was significantly more often accompanied by cardiovascular complications. It is important to identify signs of SCA for early

initiation of therapy in order to prevent fatal cardiovascular events in Arctic workers.

Key words: hypertension, Arctic, fly-in/fly-out, carotid atherosclerosis.

Relationships and Activities: none.

Shurkevich N. P.* ORCID: 0000-0003-3038-6445, Vetoshkin A. S. ORCID: 0000-0002-9802-2632, Gapon L. I. ORCID: 0000-0002-3620-0659, Simonyan A. A. ORCID: 0000-0003-4371-7522.

*Corresponding author: Shurkevich@infarkta.net

Received: 12/12-2019

Revision Received: 23/12-2019

Accepted: 09/01-2020

For citation: Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Gapon L. I., Simonyan A. A. Five-year dynamics of carotid artery remodeling in hypertensive patients working on a fly-in/fly-out basis in the Arctic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2428. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2428

AB — арктическая вахта, АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, Ж — женщины, ИМ — инфаркт миокарда, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛЖ — левый желудочек, М — мужчины, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОСА — общие сонные артерии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СКА — субклинический каротидный атеросклероз, СМАД — суточное мониторирование АД, ст. — степень, ТКИМ — толщина КИМ, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Атеросклероз — это неинфекционная эпидемия современного человечества [1], которому подвержены практически все слои населения. Взаимосвязь изменений комплекса “интима-медиа” (КИМ) стенок сонных артерий с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их осложнениями подтверждена во многих исследованиях [2], несмотря на это, Американским обществом кардиологов по профилактике ССЗ определение толщины КИМ (ТКИМ) не рекомендовано для стратификации уровня риска [3]. Изменения сосудов в неблагоприятных для человека условиях Крайнего Севера в настоящее время мало освещены. Интенсивное освоение природных ресурсов арктических регионов приводит к притоку большого количества мигрантов, что определяет необходимость адаптации пришлого населения к экстремальным климатогеографическим факторам высоких широт [4]. Поэтому проблема сохранения здоровья у трудоспособного населения в условиях Арктики является актуальной и экономически важной, особенно в виду большой удаленности арктических вахтовых поселков от крупных медицинских центров. Научная новизна представленного исследования заключается в прослеживании 5-летней динамики ремоделирования общих сонных артерий (ОСА) у лиц с изначально неизменными стенками и у вахтовиков с субклиническим проявлением атеросклероза в виде утолщения КИМ, проведенном непосредственно в условиях арктической вахты (AB).

Цель исследования: провести анализ 5-летней динамики атеросклеротического ремоделирования

стенок ОСА у лиц с артериальной гипертонией (АГ), работающих в условиях AB, определить гендерные особенности, факторы, ассоциированные с визуализацией атеросклеротической бляшки (АСБ) и конечные точки (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения).

Материал и методы

В период 2012–2017 гг на базе Филиала МСЧ ООО “Газпром Добыча Ямбург” наблюдались 372 человека — 273 мужчины (М) и 99 женщин (Ж) — работников в условиях AB (п. Ямбург, 68° с. ш.) с АГ 1–2 ст. Из них первоначально имели неизменную структуру стенки ОСА 137 М и 65 Ж (1 группа), утолщение КИМ >0,9 мм — 136 М и 34 Ж (2 группа). Исключены из исследования лица с ожирением, сахарным диабетом, перенесенным до начала исследования острым инфарктом миокарда (ОИМ), острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и с дифференцируемыми АСБ в просвете ОСА. Группы были сопоставимы по возрасту: 48,9±6,5 лет (1 гр.) и 49,2±6,1 лет (2 гр.) (p=0,571). Длительность вахтового северного стажа обследованных лиц в обеих группах колебалась от 4,7 до 15,7 лет и составила в среднем 11,0±3,5 лет (1 гр.) и 10,8±3,0 лет (2 гр.), (p=0,543). Преимущественным режимом AB у 94,2% обследованных был тип “1:1” (месяц работы — месяц отдыха). Всем обследованным в течение каждого года наблюдения проводились ультразвуковые исследования ОСА, эхокардиография (ЭхоКГ) (ультразвуковой сканер экспертного класса ACUSON X300™, Premium Edition (PE), Siemens), суточное мониторирование артериального давления (СМАД) (BPLab). Стадии и степени АГ устанавливались в соответствии с рекомендациями РМОАГ и ВНОК (4-й пересмотр), 2010 г [5], тип геометрии левого желудочка (ЛЖ) — в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации кардиоваскулярной визу-

Таблица 1

Различия типов динамики
атеросклероза в зависимости от пола
и первоначального состояния стенок ОСА

Показатель	Пол	1 группа	2 группа	$p'(\chi^2)$
Без динамики	М	72	73	0,918
	Ж	46	18	0,405
	всего	118	110	-
	$p(\chi^2)$	0,217	0,283	-
Утолщение КИМ	М	28	-	-
	Ж	12	-	-
	всего	40	-	-
	$p(\chi^2)$	0,787	-	-
АСБ	М	36	58	0,046
	Ж	7	17	0,001
	всего	43	75	-
	$p(\chi^2)$	0,037	0,125	-
Клинически значимая АСБ	М	1	4	0,181
	Ж	0	0	-
	всего	1	4	0,181
	$p(\chi^2)$	0,491	0,318	-

Примечание: $p(\chi^2)$ — значимость различий между М и Ж, $p'(\chi^2)$ — значимость различий между 1 и 2 группами.

ализации, 2015г [6]. Утолщением КИМ считалось увеличение ТКМ по задней стенке в обеих ОСА $>0,9$ мм, измеренное на расстоянии 1 см от места бифуркации. АСБ определялась как локальное или диффузное утолщение КИМ, превышающее ТКМ $>50\%$ в сравнении с неизменным КИМ или ТКМ $>1,5$ мм [7]. Клинически значимый стеноз определялся при сужении площади просвета ОСА $>50\%$ с появлением стенотического паттерна кровотока по данным доплерографии. Степень выраженности стеноза сонных артерий оценивали по критериям NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial): стеноз низкой степени $<50\%$, умеренный стеноз от 50 до 69% и гемодинамически значимый стеноз $>70\%$ [8].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра (протокол №68). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Для статистического анализа результатов использовалась STATISTICA (StatSoft, версии 8.0 (США)). Применены следующие методы: описательная статистика с анализом вида распределения; оценка статистической значимости полученных результатов. Наличие нормального распределения количественных данных проверялось тестом Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение показателя, SD — стандартное отклонение. В зависимости от распределения при сравнении количественных показателей 2-х независимых групп использовался t -критерий Стьюдента или U -критерий Манна-Уитни. При сравнении частот применялся критерий χ^2 или точный критерий Фишера.

При сравнении зависимых групп применялся критерий Уилкоксона и критерий МакНемара, критерий Фридмана с использованием поправки уровня значимости для множественных сравнений или с поправкой Бонферрони для парных сравнений.

Результаты

Первоначально по данным ЭхоКГ ($n=272$) из всех обследованных нормальную эхо-структуру ЛЖ имели 104 чел. (М/Ж=62/42, $p(\chi^2)=0,011$), концентрическую гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) — 77 (68/9, $p(\chi^2)=0,001$), концентрическое ремоделирование ЛЖ — 78 чел. (64/14, $p(\chi^2)=0,011$) и эксцентрическую ГЛЖ — 13 чел. (12/1, $p(\chi^2)=0,039$). По данным СМАД ($n=136/31$) нормальное среднесуточное артериальное давление (АД) регистрировалось у 56 чел. (33,5%) — 46/10, $p(\chi^2)=0,073$, АГ 1 ст. у 61 чел. (36,5%) — 46/15, $p(\chi^2)=0,044$, и АГ 2 ст. у 50 чел. (29,9%) — 44/6, $p(\chi^2)=0,001$. ТИМ у лиц 1 гр. в среднем составила $0,72 \pm 0,11$ мм, у лиц 2 гр. — $1,13 \pm 0,17$ мм ($p<0,0001$).

В течение 5 лет наблюдения в просвете ОСА появились АСБ у 23% обследованных 1 гр., причем у М значимо чаще ($p=0,037$). Частота появления АСБ у лиц 2 гр. в сравнении с 1 гр. была значимо чаще, и составила 44,1% ($p<0,0001$, М/Ж: $p=0,046/0,001$) и мало зависела от половой принадлежности ($p=0,125$). Частота появления утолщения КИМ $>0,9$ мм у лиц 1 гр. регистрировалась на уровне 19,8%, и мало отличалась от частоты возникновения АСБ независимо от пола. При этом у 1 М 1 гр. и у 4 М 2 гр. определялся клинически значимый стеноз ($p=0,181$). В 1 гр. у М значимо чаще, чем у Ж изменялась структура стенки ОСА в течение 5 лет наблюдения — 52,5% vs 70,8% ($p=0,014$) (таблица 1).

Независимо от пола у лиц 1 гр., первоначально имевших нормальную геометрию ЛЖ ($n=78$), неизменная структура стенки ОСА сохранилась у 77% обследованных, утолщение КИМ в динамике было зафиксировано у 12,8%, появление АСБ у 10,3% (таблица 2).

У лиц 2 гр. ($n=26$) структура ОСА не изменилась у 18 чел. ($p=0,764$), дифференцированы АСБ у 6 чел., в т.ч. значимые стенозы у 2 чел. ($p=0,752$). У лиц с концентрической ГЛЖ в сравнении с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ также независимо от половой принадлежности значимо чаще регистрировалось появление АСБ как в 1 гр. (46,9%), так и во 2-й гр., частота появления АСБ в которой достигала 63,6% ($p<0,0001$). У лиц с концентрическим ремоделированием ЛЖ в сочетании с первоначально нормальной структурой стенки ОСА появление АСБ регистрировалось значимо реже, чем у лиц с утолщенным КИМ ($p(\chi^2)=0,022$). Интересные результаты получены у лиц с нормальной геометрией ЛЖ второй группы. У них значимо чаще по сравнению с первой группой в течение 5 лет наблюдения опре-

Таблица 2

Различия типов динамики атеросклероза
в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ по данным ЭхоКГ

Показатель	Группа	Геометрия ЛЖ			
		Норма	Концентрическое ремоделирование	Концентрическая ГЛЖ	Эксцентрическая ГЛЖ
Без динамики	1 гр.	60	18	10	4
	2 гр.	16	18	10	3
	всего	76	36	20	7
	$p(\chi^2)$	0,856	0,747	0,497	0,848
Утолщение КИМ	1 гр.	10	9	7	2
	2 гр.	-	-	-	-
АСБ	1 гр.	4	9	15	2
	2 гр.	12	22	34	2
	всего	16	31	49	4
	$p(\chi^2)$	0,007	0,022	0,215	0,681
Клинически значимая АСБ	1 гр.	0	1	0	0
	2 гр.	2	0	1	0
	всего	2	1	1	0
	$p(\chi^2)$	0,006	0,351	0,401	-

Примечание: $p(\chi^2)$ — значимость различий между 1 и 2 группами.

Таблица 3

Различия типов динамики атеросклероза
в зависимости от степени АГ по данным СМАД

Показатель	Группа	Степень АГ		
		Норма	1 ст.	2 ст.
Без динамики	1 гр.	21	12	8
	2 гр.	10	14	8
	всего	31	26	16
	$p(\chi^2)$	0,417	0,761	0,574
Утолщение КИМ	1 гр.	3	7	8
	2 гр.	-	-	-
АСБ	1 гр.	9	7	4
	2 гр.	12	20	19
	всего	21	27	23
	$p(\chi^2)$	0,207	0,135	0,039
Клинически значимая АСБ	1 гр.	0	0	1
	2 гр.	0	1	2
	всего	0	1	3
	$p(\chi^2)$	-	0,391	0,766

Примечание: $p(\chi^2)$ — значимость различий между 1 и 2 группами.

делялись сформировавшиеся АСБ ($p(\chi^2)=0,007$) и значимо чаще регистрировалось клинически значимое стенозирование просвета внутренней сонной артерии ($p(\chi^2)=0,006$) (таблица 2).

Как видно из данных таблицы 3, у лиц 2 гр. с АГ 2 ст. по данным СМАД значимо чаще, чем у лиц 1 гр. с АГ 2 ст. в течение 5-летнего наблюдения выявлялись АСБ ($p(\chi^2)=0,039$).

При этом у лиц 1 гр. с АГ значимо чаще, чем у лиц с нормальным АД, в течение наблюдения появились признаки утолщения КИМ (соответственно, у лиц с АГ 1 ст., $p(\chi^2)=0,046$; у лиц с АГ 2 ст. $p(\chi^2)=0,045$).

У лиц с нормальным АД, АГ 1 ст., АГ 2 ст. по данным СМАД визуализация АСБ в ОСА составила 35%, 44,3%, 46%, соответственно, что указывает на слабую ассоциацию выявления АСБ с уровнем АД (таблица 3).

В течение 5 лет в обеих группах у 19 М развился ОИМ, у 12 человек (М/Ж=8/4 чел.) — ОНМК по ишемическому типу. Летальных исходов не зарегистрировано. В 1 группе за 5 лет ОИМ развился у 4 чел. и у 15 чел. 2 группы ($p=0,004$). ОНМК, соответственно, было зарегистрировано у 4 человек 1 группы (М/Ж=2/2 чел.) и у 8 человек 2 группы (М/Ж=6/2 чел.) ($p=0,151$).

Обсуждение

Известно, что у пришлого контингента процессы атеросклеротических изменений сосудов протекают более интенсивно, чем у коренного населения Крайнего Севера [9]. Ранее проведенное исследование показало, что частота субклинического каротидного атеросклероза (СКА) ОСА у пациентов с АГ в условиях АВ определялась в ~2,5 раза чаще, чем у пациентов с АГ, проживающих в средней полосе (г. Тюмень) [10]. В настоящем исследовании в условиях АВ первоначально у пациентов с АГ (М) значимо чаще, чем у Ж выявлялся СКА в виде утолщения КИМ, а также у М значимо чаще, чем у Ж изменялась структура стенки ОСА в динамике 5-летнего наблюдения. По мнению одних авторов, увеличение ТКИМ играет компенсаторную роль для обеспечения адекватности кровотока и коррелирует с размером просвета артерии [11]. По мнению других авторов, утолщение КИМ не должно трактоваться как СКА, а как возрастное изменение. При этом отмечается, что оба процесса тесно взаимосвязаны: ферментативные, метаболические, воспалительные и клеточные изменения внутри диффузно утолщенной интимы подобны тем, которые наблюдаются при атеросклерозе [12]. В представленном исследовании прослеживалась достаточно четкая взаимосвязь между начальной структурой ОСА и степенью прогрессирования СКА: у лиц с начальными изменениями стенки в виде утолщения КИМ появление АСБ в течение 5 лет наблюдения регистрировалось значимо чаще, чем у лиц с нормальной структурой. Таким образом, состояние сосудистой стенки, ТКИМ, формирование АСБ — взаимосвязанный процесс, зависящий от многих факторов, в т.ч. и от активности системных факторов сосудистого микровоспаления [13].

Значимо более высокая распространенность ГЛЖ в высоких широтах подтверждена как в исследованиях авторов, так и в работах других исследователей, посвященных ремоделированию миокарда [14]. Считается, что сочетание ГЛЖ и увеличение ТКИМ являются общими суррогатными маркерами системного атеросклеротического процесса. Проведенное исследование показало, что у лиц с концентрической ГЛЖ независимо от половой принадлежности значимо чаще выявлялись АСБ в ОСА, частота которых достигала 63,6%, что совпадает с результатами других авторов. По мнению [15] особенностями СКА является его ассоциация с концентрическим типом геометрии ЛЖ и нарушением функции эндотелия. Вместе с тем, прогрессирование атеросклеротического процесса было более интенсивным у лиц с концентрическим ремоделированием и у лиц с нормальной геометрией ЛЖ. В течение 5 лет наблюдения в этих группах значимо чаще выявлялись сформировавшиеся АСБ и значимо чаще регистрировалось клинически значимое стенозирование

просвета внутренней сонной артерии. Наличие СКА является своеобразным маркером ишемической болезни сердца, что подтверждается исследователями [16].

В условиях АВ уровень среднесуточного АД слабо влиял на степень развития атеросклеротического процесса, но чем он был выше, тем чаще у таких лиц определяли дифференцируемые АСБ, и регистрировали утолщение КИМ. Однако следует учитывать, что по данным СМАД у 33,5% обследованных М и Ж с наличием АСБ в ОСА регистрировалось нормальное среднесуточное АД и в группах с нормальным АД, АГ 1 ст., АГ 2 ст., по данным СМАД, визуализация АСБ в ОСА составила 35, 44,3 и 46%, соответственно, что указывает на слабую ассоциацию появления АСБ с уровнем АД.

Известно, что до 70% случаев ССЗ развиваются у лиц с низким расчетным риском, поэтому при использовании стандартной шкалы происходит недооценка фактического риска [17]. В настоящем исследовании у лиц с признаками начального атеросклероза по результату 5-летней динамики ОИМ и ОНМК развивались чаще, чем у пациентов с первоначально нормальным состоянием стенок ОСА и достоверно чаще сопровождалась сердечно-сосудистыми осложнениями у М.

Несмотря на то, что АСБ и увеличение КИМ являются проявлениями одного и того же заболевания, их значение как предикторов кардиальных и церебральных эпизодов различно [18]. В одних работах было продемонстрировано, что АСБ обладает большей диагностической точностью в качестве предиктора развития инфаркта миокарда, чем увеличение КИМ [18], в других — инсульта [19]. По данным других авторов, увеличение КИМ более типично для ОСА, чаще развивается при АГ и является предиктором инсульта, тогда как АСБ встречается в бифуркации и внутренней сонной артерии, и их наличие ассоциируется в большей степени с гиперлипидемией и развитием инфаркта миокарда [20].

Таким образом, в условиях АВ, независимо от половой принадлежности, уровня АД и геометрии ЛЖ, выявление СКА диктует необходимость перевода пациента в высокую категорию риска, динамическое наблюдение, более раннее начало медикаментозной терапии, в т.ч. коррекции уровня липидов. Чем раньше будет выявлена эта патология, тем скорее возможна профилактика фатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Заключение

В условиях АВ СКА у М с АГ выявлялся значимо чаще, чем у Ж и по результату 5-летней динамики характеризовался более интенсивным прогрессированием, достоверно чаще сопровождался сердечно-сосудистыми осложнениями.

Независимо от половой принадлежности визуализация АСБ в ОСА пропорционально зависела от первоначального состояния стенок ОСА и слабо ассоциировалась с уровнем среднесуточного АД.

У лиц с концентрической ГЛЖ регистрировалась максимальная частота появления АСБ. Прогрессирование атеросклеротического процесса было более интенсивным у лиц с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией ЛЖ.

Важно целенаправленное выявление признаков СКА для раннего начала медикаментозной терапии с целью профилактики фатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у работников в условиях АВ.

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

Литература/References

- Latfullin IA. Atherosclerosis (brief history of development, causes, pathogenesis of the disease, risk factors, prevention principles). Izdatel'stvo Kazanskogo universiteta, 2015.p.144. (In Russ.) Латфуллин И.А. Атеросклероз (краткие сведения истории развития, причины, патогенез заболевания, факторы риска, принципы профилактики). Казань: Издательство Казанского университета, 2015 п. 144. ISBN 978-5-00019-567-3.
- Golovnina AE, Katamidze NO, Bondareva EV, et al. The role of ultrasound imaging of subclinical carotid atherosclerosis in predicting of cardiovascular risk in primary cardiovascular prevention. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017;12:5-16. (In Russ.) Головина А.Е., Катамидзе Н.О., Бондарева Е.В. и др. Роль ультразвуковой визуализации субклинического атеросклероза сонных артерий в прогнозировании сердечно-сосудистого риска в рамках первичной кардиоваскулярной профилактики. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;12:5-16.
- David C, Goff JR, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73. doi:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
- Sevost'janova EV. Features of lipid and carbohydrate metabolism in the North. Bjulleten' sibirskoj mediciny. 2013;1:93-100. (In Russ.) Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере. Бюллетень Сибирской медицины. 2013;1:93-100.
- Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (fourth revision). Systemnye gipertensii. 2010;3:5-26. (In Russ.) Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5-26.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendations. Russ J Cardiol. 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.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(2):93-111. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011.
- Argunov VA. Age dynamics of atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in men of Yakutsk and its 40 years evolution. Ateroskleroz. Nauchno-prakticheskij zhurnal. 2010;1:20-4. (In Russ.) Аргунов В.А. Возрастная динамика атеросклероза аорты и коронарных артерий у мужчин г. Якутска и его эволюция за 40 лет. Атеросклероз. Научно-практический журнал. 2010;1:20-4.
- Vetoshkin AS, Shurkevich NP, Gapon LI, et al. High blood pressure and atherosclerosis in the Northern watch. Arterial'naya gipertenziya. 2018;5:548-55. (In Russ.) Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И. и др. Повышенное артериальное давление и атеросклероз в условиях северной вахты" Артериальная гипертензия. 2018;5:548-55. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-548-555.
- Plekhanova OS, Parfenova EV, Tkachuk VA. Mechanisms of arterial remodeling after injury. Kardiologiya. 2015;7:63-77. (In Russ.) Плеханова О.С., Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Механизмы ремоделирования артерий после их повреждения. Кардиология. 2015;7:63-77.
- Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, et al. Vascular aging: the main features and mechanisms. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(4):93-100. (In Russ.) Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н. и др. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):93-100. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-93-100.
- Statinova EA, Omel'chenko RJ, Aursalidi AO. Infectious agents in the development of atherosclerosis. Ateroskleroz. 2013;3:4:51-64. (In Russ.) Статинова Е.А., Омельченко Р.Я., Аурсалиди А.О. Инфекционные агенты в развитии атеросклероза. Атеросклероз. 2013;3:4:51-64.
- Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, et al. Clinical and pathogenetic features of blood pressure chronostucture in Arctic watch conditions. Arterial'naya gipertenziya. 2015;5:500-12. (In Russ.) Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Гапон Л.И. и др. Клинико-патогенетические особенности хроноструктуры артериального давления в условиях арктической вахты. Артериальная гипертензия. 2015;5:500-12. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-5-500-513.
- Grigorieva EA, Volkova JG. Surrogate markers of atherosclerosis in patients with arterial hypertension I, II degree. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;8(1):15-19. (In Russ.) Григоричева Е.А., Волкова Э.Г. Суррогатные маркеры атеросклероза у пациентов с артериальной гипертензией I, II степени. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(1):15-19.
- Drozдова IV. Features of vascular remodeling in patients with arterial hypertension after brain stroke. Zaporozhskij medicinskij zhurnal. 2017;5:564-9. (In Russ.) Дроздова И.В. Особенности ремоделирования сосудов у больных артериальной гипертензией с перенесенным инсультом. Запорожский медицинский журнал. 2017;5:564-9. doi:10.14739/2310-1210.2017.5.110089.
- Rahman T, Haque SA, Majumder AAS, et al. Association of coronary artery disease and carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease. Indian Heart J. 2014;2:S35. doi:10.1016/j.ihj.2014.10.099.
- Butina EK, Bochkareva EV. Value of subclinical atherosclerosis of carotid arteries for primary cardiovascular prevention. Review of major international studies. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;5:558-66. (In Russ.) Бутина Е.К., Бочкарева Е.В. Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;5:558-66. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-558-566.
- O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. Eur Heart J. 2010;31(14):1682-9. doi:10.1093/eurheartj/ehq185.
- Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromsø Study. Stroke. 2011;42(4):972-8. doi:10.1161/STROKEAHA.110.589754.

Индекс глобальной функции левого желудочка: прогностическое значение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в возрасте 60 лет и старше

Ларина В. Н.¹, Лунев В. И.¹, Алехин М. Н.²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Москва; ²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ. Москва, Россия

Индекс глобальной функции (ИГФ) левого желудочка (ЛЖ) — новый показатель, объединяющий функциональные и структурные характеристики ЛЖ.

Цель. Оценить прогностическую значимость ИГФ ЛЖ у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материал и методы. В исследование были включены 78 пациентов (42% мужчины) в возрасте 74 (67-77) лет с ХСН II-III функциональных классов (ФК). ИГФ ЛЖ (в %) рассчитывался как ударный объем ЛЖ/глобальный объем ЛЖ $\times 100$, где глобальный объем ЛЖ был суммой среднего объема полости ЛЖ — (конечный диастолический объем ЛЖ + конечный систолический объем ЛЖ)/2, и объема миокарда (масса миокарда ЛЖ)/плотность ЛЖ).

Результаты. Величина ИГФ ЛЖ в целом составила 21,7 (19,3-22,9)%. При увеличении ФК наблюдалась тенденция к снижению ИГФ ЛЖ: при II ФК ИГФ ЛЖ составил 22,0 (20,3-23,1)%, при III ФК — 20,4 (17,5-22,4)%. За период наблюдения 30 (24-48) мес., умерли 15 (19,2%) пациентов. Среди пациентов, имевших II ФК, умерли 6 из 61 (9,8%), с III ФК — 9 из 17 (53,0%) ($p < 0,001$). Отрезное значение ИГФ ЛЖ для предсказания неблагоприятного прогноза у пациентов ≥ 60 лет с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ составило $\leq 21,1\%$ по данным анализа ROC-кривой ($p < 0,001$). При этой величине чувствительность ИГФ ЛЖ для предсказания неблагоприятного прогноза

составила 73,3%, специфичность — 70,0%. Отмечена худшая выживаемость больных при ИГФ ЛЖ $\leq 21,1\%$; среди пациентов, имевших ИГФ ЛЖ $\leq 21,1\%$, умерло 11 из 30 (36,7%), $> 21,1\%$ — 4 из 48 (8,3%) ($p = 0,016$).

Заключение. По мере увеличения ФК ХСН наблюдалась тенденция к снижению ИГФ ЛЖ. Более низкие значения ИГФ ЛЖ связаны с худшей выживаемостью. Отрезное значение ИГФ ЛЖ для предсказания неблагоприятного прогноза у пациентов ≥ 60 лет с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ $\leq 21,1\%$.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, индекс глобальной функции левого желудочка, фракция выброса левого желудочка, смертность, госпитализации, эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/11-2019

Получена рецензия 03/12-2019

Принята к публикации 27/12-2019



Для цитирования: Ларина В. Н., Лунев В. И., Алехин М. Н. Индекс глобальной функции левого желудочка: прогностическое значение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в возрасте 60 лет и старше. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2404. doi:10.15829/1728-8800-2020-2404

Left ventricular global function index: prognostic value in patients with heart failure aged 60 years and older

Larina V. N.¹, Lunev V. I.¹, Alekhin M. N.²

¹Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ²Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation. Moscow, Russia

Left ventricular (LV) global function index (LVGFI) is a novel marker that incorporates the functional and structural characteristics of the LV.

Aim. To evaluate the prognostic value of LVGFI in outpatients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) aged 60 years and older.

Material and methods. The study included 78 patients (male, 42%) aged 74 (67-77) years with NYHA class II-III heart failure. LVGFI was defined as LV stroke volume/LV global volume $\times 100$, where LV global volume was the sum of the LV mean cavity volume ((LV end-diastolic volume + LV end-systolic volume)/2) and myocardial volume (LV mass/density).

Results. The median LVGFI was 21,7% (interquartile range 19,3 to 22,9%). Higher NYHA class of HF was associated with worse LVGFI:

class II HF was associated with LVGFI of 22,0 (20,3-23,1)%, class III HF — with 20,4 (17,5-22,4)%. During the 3—month (24-48) follow-up period, 15 (19,2%) patients died. Among patients with NYHA class II HF, 6 out of 61 (9,8%) died, with class III HF — 9 out of 17 (53,0%) ($p < 0,001$). According to ROC analysis, the optimal LVGFI cut-off point for the prediction of an unfavorable prognosis in patients with HFpEF aged 60 years was $\leq 21,1\%$ ($p < 0,001$). The sensitivity was 73,3%, specificity — 70,0%. Patients with LVGFI $\leq 21,1\%$ had significantly lower survival: among patients with LVGFI $\leq 21,1\%$, 11 out of 30 (36,7%) died; among those with LVGFI $> 21,1\%$, 4 out of 48 (8,3 %) died ($p = 0,016$).

Conclusion. Higher NYHA class of HF was associated with worse LVGFI. Patients with lower LVGFI have significantly lower survival. The optimal

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: larinov@mail.ru

Тел.: +7 (910) 473-35-66

[Ларина В. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7825-5597, Лунев В. И. — ассистент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9002-7749, Алехин М. Н. — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-9725-7528].

LVGFI cut-off point for the prediction of an unfavorable prognosis in patients with HFrEF aged 60 years was $\leq 21,1\%$.

Key words: heart failure, left ventricular global function index, left ventricular ejection fraction, mortality, hospitalizations, echocardiography.

Relationships and Activities: none.

Larina V.N.* ORCID: 0000-0001-7825-5597, Lunev V.I. ORCID: 0000-0001-9002-7749, Alekhin M. N. ORCID: 0000-0002-9725-7528.

*Corresponding author: larinav@mail.ru

Received: 08/11-2019

Revision Received: 03/12-2019

Accepted: 27/12-2019

For citation: Larina V.N., Lunev V.I., Alekhin M. N. Left ventricular global function index: prognostic value in patients with heart failure aged 60 years and older. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2404. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2404

АГ — артериальная гипертензия, ГО — глобальный объем, ДИ — доверительный интервал, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИГФ ЛЖ — индекс глобальной функции левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ[↑]ST — ИМ с подъемом сегмента ST, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ ЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, УО — ударный объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из важнейших проблем медицины в связи с высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом.

В Российской Федерации среди пациентов с ХСН I-IV функциональных классов (ФК) средняя годовая смертность составляет 6%, а с клинически выраженной ХСН — 12% [1]. ХСН является ведущей причиной госпитализаций пациентов, особенно среди лиц >65 лет, при этом практически каждый 4-й пациент умирает в течение года после выписки из стационара в связи с декомпенсацией сердечной деятельности.

Крайне актуальным является вопрос раннего выявления неблагоприятных событий, в т.ч. и декомпенсации ХСН. Это требует поиска новых маркеров, основными требованиями к которым являются своевременное распознавание декомпенсации клинического состояния и воспроизводимость в условиях первичного этапа здравоохранения, где наблюдаются и получают лечение большинство пациентов старшего возраста с ХСН.

Индекс глобальной функции левого желудочка (ИГФ ЛЖ) является новым показателем, который наряду с функциональными параметрами учитывает структурные характеристики левого желудочка (ЛЖ). Впервые ИГФ ЛЖ был описан в 2013г [2] и оценивался методом магнитно-резонансной томографии. Было установлено, что ИГФ ЛЖ — независимый предиктор возникновения сердечной недостаточности (СН) и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС). Последующие упоминания этого индекса появляются в работах 2015-2016гг [3, 4], где оценивалось его прогностическое значение у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST). В этих исследованиях была выявлена тесная связь ИГФ ЛЖ с маркерами поражения миокарда [3] и микрососудистого русла, отмечена его высокая предсказательная ценность в отношении возникновения серьезных неблагоприятных ССС [4]. При этом дополнитель-

ная прогностическая ценность ИГФ ЛЖ при сравнении с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ была установлена не во всех исследованиях [4]. В 2019г в исследовании CARDIA (The Coronary Artery Risk Development in Young Adults) ИГФ ЛЖ впервые оценивался методом эхокардиографии (ЭхоКГ); была показана его высокая предсказательная ценность в отношении возникновения СН и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также показана его дополнительная прогностическая значимость по сравнению с ФВ ЛЖ [5].

В настоящее время число работ, посвященных изучению этого индекса у пациентов с ХСН, особенно в старшем возрасте, ограничено, что и послужило основанием для проведения представленного исследования.

Цель исследования — оценить прогностическую значимость ИГФ ЛЖ у пациентов в возрасте ≥60 лет с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материал и методы

Открытое нерандомизированное наблюдательное исследование.

Критерии включения: амбулаторные пациенты с ХСН II-IV ФК Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA — New-York Heart Association) и ФВ ЛЖ ≥50% в результате ишемической болезни сердца (ИБС) или артериальной гипертензии (АГ); возраст ≥60 лет; отсутствие госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и стабильное медикаментозное лечение ХСН в течение 1 мес. до включения в исследование, оптимальная визуализация сердца при ЭхоКГ-исследовании, позволяющая провести расчет ФВ ЛЖ.

Критерии не включения: гемодинамически значимые поражения клапанов сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, выраженные нарушения функции почек и печени; ИМ, инсульт в течение 3 мес. до включения в исследование.

Сплошное включение пациентов в исследование проводилось в период с сентября 2014г по декабрь 2017г в ГБУЗ “Диагностический клинический центр № 1 ДЗМ”, РФ. В представленный в работе фрагмент исследования

были включены 78 пациентов: 33 (42%) мужчины и 45 (58%) женщины, в возрасте 60–88 лет [медиана 74 (67–77) лет] с ХСН II–III ФК.

Причиной ХСН у 59 (76%) пациентов была ИБС, у 19 (24%) — АГ. ХСН II ФК была у 61 чел. (78%), III ФК — у 17 (22%). Длительность периода наблюдения составила 30 (24–48) мес.

У всех пациентов на момент включения в исследование оценивались жалобы, анамнез, проводился физикальный осмотр, оценивалась тяжесть клинического состояния. Диагноз ХСН подтверждался симптомами и/или клиническими признаками в покое или при физической нагрузке, объективными признаками дисфункции сердца в покое, положительным ответом на терапию [1]. Функциональный статус больных оценивался с помощью классификации по NYHA. Каждый больной подписал информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Исследование было принято к сведению Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

В качестве конечного события рассматривали летальный исход. Причина летального исхода устанавливалась на основании патологоанатомических результатов или заключения в амбулаторной медицинской карте пациента.

ЭхоКГ исследование приводили в двухмерном (В-режиме) и доплеровских режимах (импульсно-волновом и постоянно-волновом) на аппарате GE Vivid-3. При ЭхоКГ исследовании придерживались рекомендаций, предложен-

ных Американской Ассоциацией эхокардиографии и Европейского общества сердечно-сосудистой визуализации [6, 7]. ИГФ ЛЖ (в %) рассчитывался по формуле:

$$\text{ИГФ ЛЖ} = \frac{\text{УО ЛЖ}}{\text{ГО ЛЖ}} \times 100,$$

где: УО ЛЖ — ударный объем ЛЖ, ГО ЛЖ — глобальный объем ЛЖ.

ГО ЛЖ определялся как сумма среднего объема полости ЛЖ и объема миокарда:

$$\text{ГО ЛЖ} = \frac{\text{КДО ЛЖ} + \text{КСО ЛЖ}}{2} + \frac{\text{ММ ЛЖ}}{\text{П ЛЖ}},$$

где: КДО ЛЖ — конечный диастолический объем ЛЖ, КСО ЛЖ — конечный систолический объем ЛЖ, ММ ЛЖ — масса миокарда ЛЖ, П ЛЖ — плотность ЛЖ, определяемая как 1,05 г/мл.

КДО и КСО ЛЖ рассчитывали в 2-мерном режиме методом дисков (модифицированное уравнение Симпсона).

Конечно-диастолический размер (КДР, см) определялся как расстояние между левым контуром межжелудочковой перегородки (МЖП) и поверхностью эндокарда задней стенки на уровне зубца R электрокардиограммы (ЭКГ). Конечно-систолический размер (КСР, см) ЛЖ измерялся как минимальное расстояние между стенками ЛЖ в месте наибольшего сближения задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и МЖП. При этом пик сокращения ЗСЛЖ может не совпадать с пиком движения МЖП. В таком случае измерение расстояния между ними производилось не по диагонали, а строго по вертикали. Толщина МЖП определялась в конце диастолы между левым и правым контурами МЖП на уровне зубца R ЭКГ. Толщина ЗСЛЖ в конце диастолы определялась как расстояние от эндокардиальной до эпикардиальной поверхности задней стенки на уровне зубца R ЭКГ. На основании полученных данных рассчитывали ММЛЖ (г), по формуле: $\text{ММЛЖ} = 0,8 \cdot 1,04 \cdot ((\text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3) + 0,6$ (г).

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²) рассчитывали, как соотношение ММЛЖ к площади поверхности тела [6].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов программ SPSS 23.0.0.0. Описательная статистика качественных переменных представлена в виде частот и процентов, непрерывных количественных данных: при нормальном распределении в виде среднего значения (М) ± стандартное отклонение (SD), при распределении, отличном от нормального — в виде медианы (Ме) и 25-й и 75-й перцентилей распределения значений показателя (межквартильный размах). Нормальным считали распределение, при котором критерий отличия Шапиро-Уилка от теоретически нормального распределения Гаусса по значимости был >0,05. Сравнение количественных признаков проводили по ранговому U-критерию Манна-Уитни, сравнение качественных признаков — с использованием таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера.

Однофакторный анализ выживаемости проведен с помощью логарифмического рангового критерия для категориальных переменных и однофакторной регрессии Кокса для непрерывных переменных. Визуализация модели проведена с использованием кривых выживаемости. Прогностическая значимость ИГФ ЛЖ оценивалась с по-

Таблица 1

Клинико-демографические показатели и медикаментозное лечение пациентов с ХСН

Показатель	Пациенты, n=78
Пол (% муж/жен)	42,31/57,69
Возраст (лет)*	74 (67–77)
ФК ХСН (NYHA)	
II (п, %)	61 (78,2)
III (п, %)	17 (21,8)
ИМТ (кг/м ²)*	29,4 (25,6–32,1)
Табакокурение (п, %)	8 (10,3)
Избыточная масса тела (п, %)	24 (30,8)
Ожирение (п, %)	36 (46,2)
САД (мм рт.ст.)*	140 (130–150)
ДАД (мм рт.ст.)*	80 (70–90)
ЧСС (уд./мин)*	68 (63–79)
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (п, %)	61 (78,2)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II (п, %)	12 (15,4)
Бета-адреноблокаторы (п, %)	61 (78,2)
Диуретики (п, %)	57 (73,1)
Дигоксин (п, %)	8 (10,3)
Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (п, %)	9 (11,5)
Статины (п, %)	24 (30,8)
Блокаторы кальциевых каналов (п, %)	34 (43,6)

Примечание: * — данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Q25–Q75); ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

мощью ROC-анализа. Различия считали статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Причиной ХСН у 59 (76,0%) пациентов была ИБС, у 19 (24,0%) — АГ без клинко-ЭКГ признаков ИБС. Из сопутствующих заболеваний у всех 78 (100%) пациентов была АГ, у 17 (21,8%) — фибрилляция предсердий, у 10 (12,8%) — хроническая обструктивная болезнь легких, у 49 (62,8%) — хроническая болезнь почек, у 22 (28,2%) — сахарный диабет. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе перенесли 12 (15,4%) пациентов, у 2 (2,6%) имелась аневризма ЛЖ. Аортокоронарное шунтирование проводилось у 5 (6,4%), имплантация электрокардиостимулятора у 4 (5,1%) пациентов.

Клинико-демографические показатели и медикаментозное лечение пациентов с ХСН представлены в таблице 1.

Данные ЭхоКГ пациентов с ХСН представлены в таблице 2.

Величина ИГФ ЛЖ в целом по группе пациентов в возрасте ≥ 60 лет с ХСН составила 21,7 (19,3–22,9)%.

По мере увеличения ФК наблюдалась тенденция к снижению ИГФ ЛЖ: при ХСН II ФК ИГФ ЛЖ составил 22,0 (20,3–23,1)%, при III ФК — 20,4 (17,5–22,4)%.

За период наблюдения 30 (24–48) мес. умерли 15 (19,2%) пациентов. Среди больных с ХСН II ФК умерли 6 из 61 (9,8%), с ХСН III ФК — 9 из 17 (53,0%) ($p < 0,001$).

Отрезное значение ИГФ ЛЖ для предсказания неблагоприятного прогноза у пациентов ≥ 60 лет с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ составило $\leq 21,1\%$ по

данным анализа ROC-кривой — площадь под кривой $0,828 \pm 0,057$, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,94 ($p < 0,001$) (рисунок 1). При этой величине чувствительность ИГФ ЛЖ для предсказания неблагоприятного прогноза составила 73,3%, а специфичность — 70,0%.

Отрезное значение ФВ ЛЖ для предсказания неблагоприятного прогноза у пациентов 60 лет и старше с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ составило $\leq 57,5\%$ по данным анализа ROC-кривой — площадь под кривой $0,699 \pm 0,077$, 95% ДИ 0,55–0,85 ($p = 0,017$) (рисунок 2). При этой величине чувствительность ФВ ЛЖ для предсказания неблагоприятного прогноза составила 66,7%, а специфичность — 68,0%.

Отмечена худшая выживаемость больных при ИГФ ЛЖ $\leq 21,1\%$ (среди пациентов, имевших ИГФ ЛЖ $\leq 21,1\%$, умерли 11 из 30 (36,7%)), $> 21,1\%$ — 4 из 48 (8,3%) (отношение шансов (ОШ) 4,16, 95% ДИ 1,31–13,28, $p = 0,016$) (рисунок 3).

Таблица 2

ЭхоКГ параметры сердца у пациентов с ХСН

Показатель	Пациенты n=78
ФВ ЛЖ (%)	60 (55–61)
ЛП (см)	4,1 (3,8–4,3)
ПЖ (см)	2,6 (2,6–2,7)*
КДР (см)	4,8 (4,7–5,2)
КСР (см)	3,6 (3,4–3,8)
КДО (см)	102,5 (93,2–119,8)
КСО (см)	43 (35,0–54,8)
МЖП (см)	1,2 (1,1–1,3)
ЗСЛЖ (см)	1,1 (1,1–1,2)

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Q25–Q75); * — $n=35$. ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек.

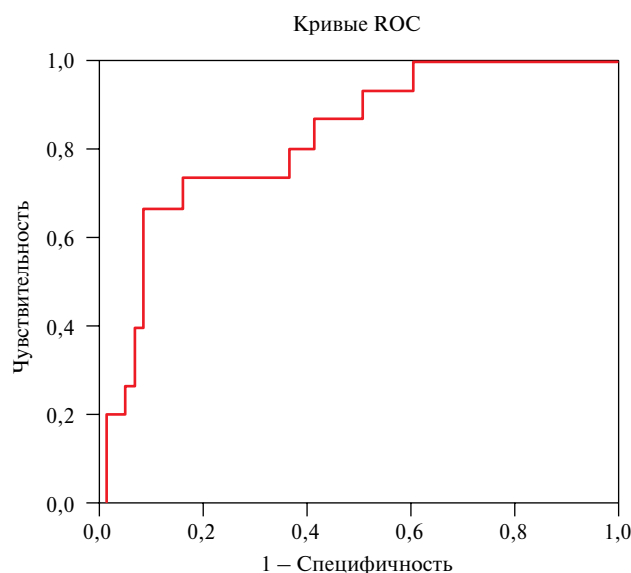


Рис. 1 ROC-кривая для предсказания неблагоприятного прогноза (госпитализация из-за декомпенсации ХСН + смерть) у пациентов ≥ 60 лет с ХСН для ИГФ ЛЖ.

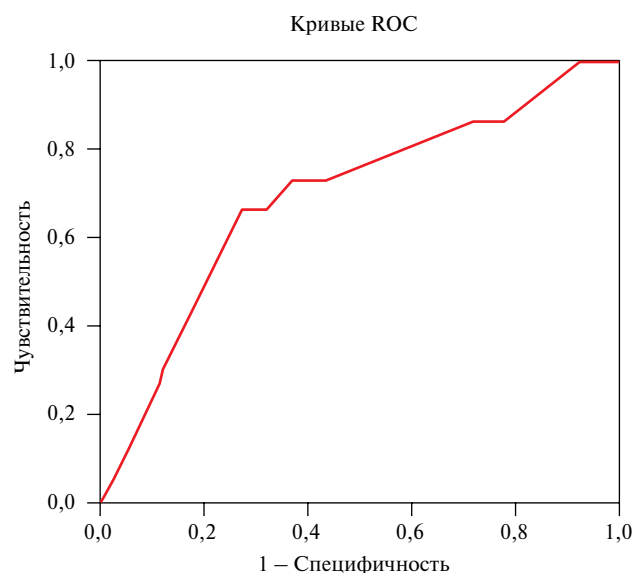
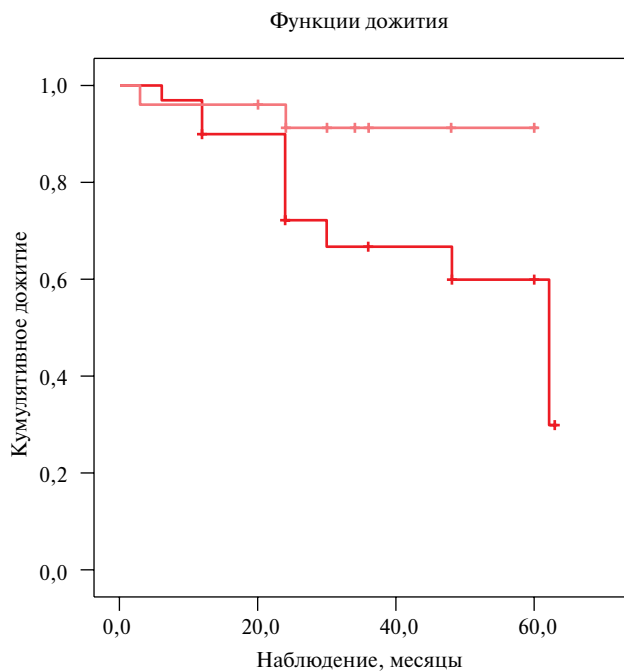


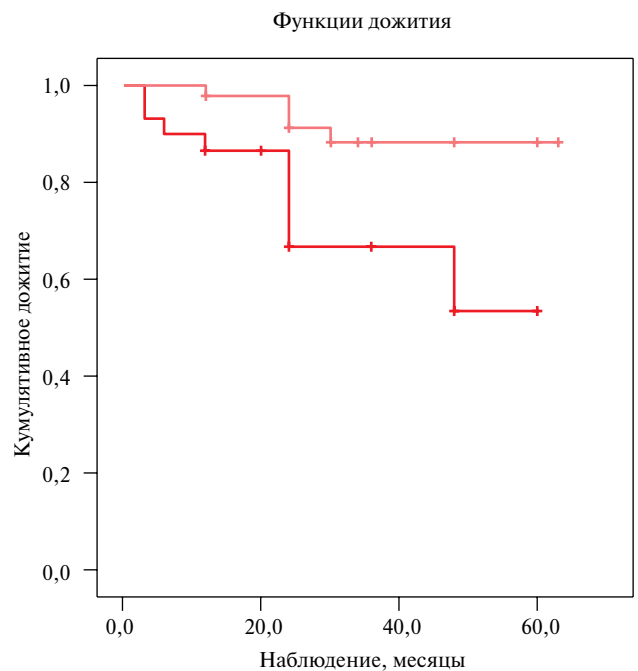
Рис. 2 ROC-кривая для предсказания неблагоприятного прогноза (госпитализация из-за декомпенсации ХСН + смерть) у пациентов ≥ 60 лет с ХСН для ФВ ЛЖ.



ИГФ ЛЖ 21,1% и ниже

— 0
— 1
+ 0 — цензурированные
+ 1 — цензурированные

Рис. 3 Кумулятивное дожитие больных с ХСН в возрасте ≥ 60 лет в зависимости от значения ИГФ ЛЖ, log-rank.



ФВ ЛЖ 57,5% и ниже

— 0
— 1
+ 0 — цензурированные
+ 1 — цензурированные

Рис. 4 Кумулятивное дожитие больных с ХСН в возрасте ≥ 60 лет в зависимости от значения ФВ ЛЖ, log-rank.

Отмечена худшая выживаемость больных с ФВ ЛЖ $\leq 57,5\%$ (среди пациентов, имевших ФВ ЛЖ $\leq 57,5\%$, умерли 10 из 30 (33,3%), $> 21,1\%$ — 5 из 48 (10,4%) (ОШ 5,23, 95% ДИ 1,63-16,82, $p=0,005$) (рисунок 4).

Отклик пациентов в конце наблюдения составил 100%.

Обсуждение

Настоящее ретроспективное наблюдательное исследование было посвящено изучению прогностической значимости ИГФ ЛЖ у амбулаторных пациентов старшего возраста с ХСН, причиной которой у большинства из них была ИБС. В работе впервые были получены значения ИГФ ЛЖ у пожилых больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Величина ИГФ ЛЖ в целом по группе наблюдаемых пациентов в возрасте ≥ 60 лет с ХСН составила 21,7 (19,3-22,9)%. Эти значения ИГФ ЛЖ оказались существенно меньше при сравнении с данными, полученными другими исследователями у лиц без ССЗ, а также у больных перенесших острый ИМ с последующей реваскуляризацией [2-5]. Это вполне закономерно, т.к. ремоделирование ЛЖ у больных ХСН выражено в наибольшей степени. Наблюдалась тенденция к снижению ИГФ ЛЖ по мере нарастания тяжести клинического состояния. В доступ-

ной научной отечественной и зарубежной литературе работ, анализировавших прогностическую ценность ИГФ ЛЖ у больных с ХСН пожилого возраста, не обнаружено.

Оценивали прогностическое значение ИГФ ЛЖ [2] в отношении клинических параметров ССС на протяжении взрослой жизни в многонациональной популяции у 5004 пациентов без ССЗ в анамнезе. Возраст пациентов без развившихся ССС — 61 ± 10 лет, с ССС — 68 ± 9 лет, из которых с развившейся СН — 68 ± 8 лет, с развившимися тяжелыми ССС — 67 ± 9 лет. Среди пациентов без развившихся ССС ФВ ЛЖ составила $69 \pm 7\%$, ИГФ ЛЖ — $40 \pm 7\%$, в отличие от пациентов с развившимися ССС — ФВ ЛЖ — $68 \pm 9\%$, ИГФ ЛЖ — $37 \pm 7\%$, из которых с развившейся СН — ФВ ЛЖ — $64 \pm 12\%$, ИГФ ЛЖ — $34 \pm 9\%$, с развившимися тяжелыми ССС — ФВ ЛЖ — $68 \pm 8\%$, ИГФ ЛЖ — $36 \pm 7\%$. В данном исследовании подтверждается связь между ФВ ЛЖ и ИГФ ЛЖ.

В работе [3] было показано, что у больных [возраст 62 (51-71) лет], перенесших ИМ $\uparrow$ ST и подвергнутых реперфузионному чрескожному коронарному вмешательству, с ИГФ ЛЖ < медианы (31,2% с межквартильным размахом 25,7-36,6%) значительно выше уровень серьезных неблагоприятных ССС и смертности ($p < 0,001$ и $p = 0,003$, соответственно). В группе пациентов с ИГФ ЛЖ > медианы ФВ ЛЖ

составила 58 (53-63)%, в группе пациентов с ИГФ ЛЖ < медианы — 43 (37-48)%. Объем пораженного миокарда, степень микроваскулярной обструкции, дисфункция ЛЖ также были значительно выше у пациентов с ИГФ ЛЖ ниже медианы ($p < 0,001$). Таким образом, ИГФ ЛЖ сильно коррелирует с маркерами тяжелого миокардиального и микроваскулярного повреждения при ИМ $\uparrow$ ST и обладает превосходящей прогностической значимостью по сравнению с традиционными факторами риска, включая ФВ ЛЖ. В данном исследовании подтверждается сильная корреляция между ИГФ ЛЖ и ФВ ЛЖ, а также отмечена худшая выживаемость больных с более низкими значениями ИГФ ЛЖ.

В исследовании [4] проводилась оценка прогностической значимости ИГФ ЛЖ в отношении развития серьезных неблагоприятных ССС (смерти, нефатальных повторных ИМ, развития застойной СН) у 200 пациентов (средний возраст 56 ± 11 лет) в течение 3 лет после перенесенного ИМ $\uparrow$ ST и реваскуляризации путем чрескожного коронарного вмешательства. Отрезное значение ИГФ ЛЖ для прогноза серьезных неблагоприятных ССС составило $\leq 29\%$ по данным анализа ROC-кривой (площадь под кривой 0,73, 95% ДИ 0,61–0,85) с чувствительностью 80% и специфичностью 68%. У пациентов с серьезными неблагоприятными ССС ($n=20$, 10%) ИГФ ЛЖ был значительно ниже [27 (21-29)%], чем у пациентов без серьезных неблагоприятных ССС [33 (28-38)%] ($p=0,001$). Согласно данным анализа Каплана-Мейера, снижение ИГФ ЛЖ было связано со снижением выживаемости без серьезных неблагоприятных ССС ($p < 0,001$). Согласно данным многомерного регрессионного анализа Кокса низкий ИГФ ЛЖ является сильным предиктором серьезных неблагоприятных ССС — отношение рисков (Hazard ratio) = 4,79, 95% ДИ 1,46–15,67 ($p=0,010$), аналогичные результаты были получены при проведении ROC-анализа (площадь под кривой 0,73, 95% ДИ 0,61–0,85). Однако по результатам С-статистики не было выявлено превосходящей ценности ИГФ ЛЖ по сравнению с ФВ ЛЖ ($p=0,38$). В этом исследовании подтверждается сильная корреляция между ИГФ ЛЖ и ФВ ЛЖ ($r=0,882$, $p < 0,001$), а также отмечена худшая выживаемость больных с более низкими значениями ИГФ ЛЖ.

В исследовании [5] оценивалось прогностическое значение ИГФ ЛЖ по сравнению с ФВ ЛЖ в отношении развития СН и ССЗ у 4107 пациентов без ССЗ, средний возраст которых составил $29,8 \pm 3,7$ лет. Среди пациентов без развившихся ССС ФВ ЛЖ составила $64,6 \pm 7,9\%$, ИГФ ЛЖ $34,8 \pm 6,1\%$, в отличие от пациентов с развившимися ССС: ФВ ЛЖ — $63,4 \pm 9,6\%$, ИГФ ЛЖ — $32,4 \pm 6,9\%$, из которых с развившейся СН — ФВ ЛЖ — $60,9 \pm 11,9\%$, ИГФ ЛЖ — $30,9 \pm 8,0\%$, с развившимися тяжелыми ССС — ФВ ЛЖ — $63,3 \pm 9,7\%$, ИГФ ЛЖ — $32,2 \pm 7,0\%$. Резуль-

таты данного исследования демонстрируют тесную взаимосвязь ИГФ ЛЖ с сердечно-сосудистыми факторами риска (мужской пол, высокое артериальное давление, высокий индекс массы тела и курение). Было подтверждено, что ИГФ ЛЖ является сильным независимым предиктором развития СН, ССЗ и обладает высокой прогностической ценностью по сравнению с ФВ ЛЖ. В отличие от предыдущих работ в данном исследовании оценка ИГФ ЛЖ впервые проводилась методом ЭхоКГ. В исследовании подтверждается сильная корреляция между величиной ИГФ ЛЖ и вероятностью развития СН и других ССЗ, а также более значимая прогностическая ценность по сравнению с ФВ ЛЖ. Эти же авторы показали возможность использования для расчета ИГФ ЛЖ как М-режима, так и двухмерного режима.

В представленной работе ИГФ ЛЖ рассчитывался с использованием 2-мерного режима ЭхоКГ с расчетом объемов ЛЖ методом дисков (модифицированное уравнение Симпсона). Считаем, это принципиально важно у больных с ХСН, т.к. у значительной их части имеются нарушения локальной сократимости ЛЖ, которые не могут быть учтены при использовании для расчета объемов М-режима ЭхоКГ.

У пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ в возрасте ≥ 60 лет ИГФ ЛЖ обладает независимой прогностической ценностью в отношении летального исхода. Отрезное значение ИГФ ЛЖ для предсказания неблагоприятного прогноза у пациентов ≥ 60 лет с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ составило 21,1% и ниже по данным анализа ROC-кривой — площадь под кривой $0,828 \pm 0,057$, 95% ДИ 0,72–0,94 ($p < 0,001$). При этой величине чувствительность ИГФ ЛЖ для предсказания неблагоприятного прогноза составила 73,3%, а специфичность — 70,0%. Авторы наблюдали худшую выживаемость больных при ИГФ ЛЖ $\leq 21,1\%$, по сравнению с больными, имевшими более высокий показатель ИГФ ЛЖ (ОШ 4,16, $p=0,016$).

Что касается ФВ ЛЖ, то ее отрезное значение для предсказания неблагоприятного прогноза у пациентов ≥ 60 лет с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ составило $\leq 57,5\%$ с чувствительностью — 66,7% и специфичностью — 68,0%.

ИГФ ЛЖ превосходит ФВ ЛЖ по прогностической значимости, является предиктором возникновения СН, тяжелых ССС и смертности как среди пациентов без ССЗ [2], так и среди перенесших ИМ $\uparrow$ ST [3, 4]. Помимо этого ИГФ ЛЖ имеет ряд других практических преимуществ, к которым, в частности, относится следующее: ИГФ ЛЖ тесно связан с ФВ ЛЖ, но несет в себе дополнительную информацию, что обуславливает его превосходящую прогностическую ценность. Он объединяет информацию о глобальных систолических характеристиках ЛЖ с его анатомическими параметрами,

на которые влияет ремоделирование сердца. В настоящее время в связи с разработкой новых и более надежных методов визуализации большее внимание уделяется ранней диагностике ремоделирования сердца, что особенно актуально в амбулаторных условиях. Ремоделирование и производительность ЛЖ лучше всего описываются комбинацией структурных и функциональных параметров, а объединение ударного объема, объема ЛЖ и массы ЛЖ в одном индексе улучшает прогностический потенциал в отношении неблагоприятных ССС [2].

ФВ ЛЖ — наиболее часто используемый функциональный индекс ЛЖ в клинической практике, но обладает недостаточной чувствительностью и специфичностью для прогнозирования последующих неблагоприятных ССС, особенно на субклинических стадиях заболеваний. Значимым изменениям ФВ ЛЖ предшествуют значительные компенсаторные изменения в массе и объемах ЛЖ. ФВ ЛЖ не чувствительна к изменениям массы ЛЖ, в то время как ИГФ ЛЖ учитывает данный параметр. Например, при концентрической гипертрофии ФВ ЛЖ остается неизменной (к примеру, на начальных стадиях гипертонической болезни), тогда как ИГФ ЛЖ значительно снижается [2]. Лишь в одном исследовании на данный момент не было выявлено значимых преимуществ ИГФ ЛЖ перед ФВ ЛЖ [4].

В условиях амбулаторного звена ЭхоКГ более широко используется в клинической практике по сравнению с магнитно-резонансной томографией. ИГФ ЛЖ легко определяется с помощью общепринятого ЭхоКГ исследования, и объединяет информацию о глобальных систолических характеристи-

ках ЛЖ с его анатомическими параметрами, имеет широкий ранг значений, коррелирующий с уровнем структурного ремоделирования ЛЖ. Количество больных, у которых не удастся адекватно рассчитать ИГФ ЛЖ при 2-мерном ЭхоКГ исследовании, невелико и составляет 3,1% вследствие потерь или неоптимального изображения одного или нескольких параметров ЛЖ на ЭхоКГ [5].

Таким образом, ИГФ ЛЖ может существенно дополнить структурно-функциональную характеристику ЛЖ сердца у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, и обладает дополнительной прогностической ценностью в сравнении с ФВ ЛЖ при использовании стандартных ЭхоКГ показателей, что особенно важно в условиях амбулаторного звена.

Заключение

Полученные результаты показывают, что по мере увеличения ФК ХСН прослеживается тенденция к снижению ИГФ ЛЖ. Более низкие значения ИГФ ЛЖ связаны с худшей выживаемостью.

Отрезное значение ИГФ ЛЖ для предсказания неблагоприятного прогноза у пациентов ≥ 60 лет с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ составило $\leq 21,1\%$.

Полученные результаты имеют большое значение для раннего выявления пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в возрасте ≥ 60 лет с повышенным риском развития осложнений, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических условиях.

Отношения и деятельность: 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. Kardiologiia. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
2. Newton N, Opdahl A, Choi EY, et al. Left ventricular global function index by magnetic resonance imaging — a novel marker for assessment of cardiac performance for the prediction of cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Hypertension. 2013;61(4):770-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.198028.
3. Eitel I, Pöss J, Jobs A, et al. Left ventricular global function index assessed by cardiovascular magnetic resonance for the prediction of cardiovascular events in ST-elevation myocardial infarction. J Cardiovasc Magn Reson. 2015;16:17:62. doi:10.1186/s12968-015-0161-x.
4. Reinstadler SJ, Klug G, Feistritzer HJ, et al. Prognostic value of left ventricular global function index in patients after ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(2):169-76. doi:10.1093/ehjci/jev129.
5. Nwabuo CC, Moreira HT, Vasconcellos HD, et al. Left ventricular global function index predicts incident heart failure and cardiovascular disease in young adults: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20(5):533-40. doi:10.1093/ehjci/jez123.
6. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
7. Schiller N, Osipov MA. Clinical echocardiography. 2nd edition. M.: Practice, 2005. 344 p. (In Russ.) Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. 2-е изд. М.: Практика, 2005. 344 с. ISBN 589816049-3.

Задержка жидкости у пациентов с пароксизмальной и постоянной фибрилляцией предсердий при хронической сердечной недостаточности

Кириллова В.В.^{1,2}, Соколова Л.А.¹, Гарганеева А.А.³, Мещанинов В.Н.^{1,2}, Баталов Р.Е.³

¹ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург;

²ГАОУ СО Институт медицинских клеточных технологий, лаборатория антивозрастных технологий.

Екатеринбург; ³НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия

Цель. Изучить наличие задержки жидкости в организме у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) при хронической сердечной недостаточности (ХСН) с целью коррекции проводимой терапии.

Материал и методы. У пациентов с ХСН I-III функциональных классов, имеющих пароксизмальную (n=16) и постоянную форму ФП (n=15), по сравнению с контрольной группой (n=14) исследовалось содержание общей и внеклеточной жидкости методом биоимпедансного векторного анализа; максимальный и минимальный диаметры венечного синуса эхокардиографически. Общее содержание воды в организме оценивалось по активному сопротивлению на частоте 50 кГц, содержание внеклеточной жидкости — по активному сопротивлению на частоте 5 кГц.

Результаты. Содержание общей и внеклеточной жидкости в организме у пациентов с ФП при ХСН больше, чем в контрольной группе, с большим их содержанием при постоянной ФП по сравнению с пароксизмальной формой (p<0,05): активное сопротивление на частоте 50 кГц у пациентов с постоянной, пароксизмальной формами ФП и в контрольной группе — 505,00±27,69; 610,44±42,46 и 669,71±20,51 Ом, соответственно; активное сопротивление на частоте 5 кГц — 564,29±30,28; 670,81±39,74 и 764,43±21,75 Ом, соответственно. Максимальный и минимальный диаметры венечного синуса у пациентов с ФП при ХСН больше, чем в контрольной группе, с большим минимальным диаметром при постоянной ФП по сравнению с пароксизмальной формой (p<0,05): максимальный диаметр венечного синуса у пациентов с пароксизмальной,

постоянной ФП и в контрольной группе — 22,17±0,57; 23,49±0,96 и 14,97±0,33 мм, соответственно, и минимальный диаметр венечного синуса — 12,63±0,62; 15,29±1,02 и 5,12±0,35 мм, соответственно.

Заключение. Пациенты с ФП при ХСН, имеют повышенное содержание общей и внеклеточной жидкости организма и дилатированный венечный синус. У пациентов с постоянной ФП по сравнению с больными с пароксизмальной формой содержание общей и внеклеточной жидкости больше.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, постоянная форма, хроническая сердечная недостаточность, общая жидкость в организме, внеклеточная жидкость, биоимпедансный векторный анализ, венечный синус.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/11-2019

Получена рецензия 18/11-2019

Принята к публикации 26/12-2019



Для цитирования: Кириллова В.В., Соколова Л.А., Гарганеева А.А., Мещанинов В.Н., Баталов Р.Е. Задержка жидкости у пациентов с пароксизмальной и постоянной фибрилляцией предсердий при хронической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2402. doi:10.15829/1728-8800-2020-2402

Fluid retention in patients with paroxysmal and permanent atrial fibrillation and heart failure

Kirillova V.V.^{1,2}, Sokolova L.A.¹, Garganeyeva A.A.³, Meshchaninov V.N.^{1,2}, Batalov R.E.³

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg; ²Institute of Medical Cell Technologies. Yekaterinburg; ³Cardiology Research Institute, Tomsk

National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To study the fluid retention in patients with atrial fibrillation (AF) and heart failure (CHF) in order to adjust the therapy.

Material and methods. In patients with class I-III HF and paroxysmal (n=16) and permanent AF (n=15), compared with the control group (n=14), the content of total body water (TBW) and extracellular fluid (ECF) was studied by bioelectrical impedance vector analysis. Using echocardiography, the maximum and minimum diameters of the coronary sinus were determined. TBW was assessed by the active resistance at a frequency of 50 kHz, while extracellular fluid — at a frequency of 5 kHz.

Results. The content of BW and ECF in patients with AF and HF is higher than in the control group, with a higher content in patients with permanent AF compared to the paroxysmal (p<0,05): resistance at a frequency of 50 kHz in patients with permanent AF, paroxysmal AF, and in the control group was 505,00±27,69, 610,44±42,46, and 669,71±20,51 ohms, respectively; active resistance at a frequency of 5 kHz — 564,29±30,28; 670,81±39,74, and 764,43±21,75 ohms, respectively. The maximum and minimum diameters of the coronary sinus in patients with AF and HF were larger than in the control group, with a larger minimum diameter in permanent AF compared with the

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: venova@list.ru

Тел.: +7 (903) 526-44-81, +7 (912) 270-84-96

[Кириллова В.В.* — к.м.н., врач функциональной и ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры биохимии; с.н.с. лаборатории антивозрастных технологий, ORCID: 0000-0001-6254-0756, Соколова Л.А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и скорой помощи, ORCID: 0000-0002-5931-9417, Гарганеева А.А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-9488-6900, Мещанинов В.Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии; г.н.с., зав. лабораторией антивозрастных технологий, ORCID: 0000-0001-7928-2503, Баталов Р.Е. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932].

paroxysmal ($p < 0,05$): the maximum diameter of the coronary sinus in patients with paroxysmal AF, permanent AF and in the control group was $22,17 \pm 0,57$, $23,49 \pm 0,96$, and $14,97 \pm 0,33$ mm, respectively, and the minimum diameter of the coronary sinus was $12,63 \pm 0,62$, $15,29 \pm 1,02$, and $5,12 \pm 0,35$ mm, respectively.

Conclusion. Patients with AF and HF have an increased content of TBW and ECF and a dilated coronary sinus. In patients with permanent AF in comparison with paroxysmal AF, the content of TBW and ECF is higher.

Key words: atrial fibrillation, paroxysmal atrial fibrillation, permanent atrial fibrillation, heart failure, total body water, extracellular fluid, bioelectrical impedance vector analysis, coronary sinus.

Relationships and Activities: none.

Kirillova V.V.* ORCID: 0000-0001-6254-0756, Sokolova L.A. ORCID: 0000-0002-5931-9417, Garganeyeva A.A. ORCID: 0000-0002-9488-

6900, Meshchaninov V.N. ORCID: 0000-0001-7928-2503, Batalov R.E. ORCID: 0000-0003-1415-3932.

*Corresponding author:
venova@list.ru

Received: 13/11-2019

Revision Received: 18/11-2019

Accepted: 26/12-2019

For citation: Kirillova V.V., Sokolova L.A., Garganeyeva A.A., Meshchaninov V.N., Batalov R.E. Fluid retention in patients with paroxysmal and permanent atrial fibrillation and heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2402. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2402

ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Введение

Прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) может приводить к возникновению нарушений ритма в результате структурных изменений миокарда. Одним из самых частых и опасных нарушений ритма является фибрилляция предсердий (ФП) [1]. Наиболее частой первичной причиной возникновения данной аритмии, как и самой ХСН, как считается в настоящее время, является артериальная гипертензия [2]. Повышенное артериальное давление сопровождается активацией нейрогормональной системы с последующим нарушением диастолической функции сердца, приводя к повышению конечного диастолического давления в желудочках. В результате увеличивается вклад предсердий в формирование конечно-диастолического объема желудочков, что приводит к их структурно-функциональной перестройке в виде дилатации, фиброза — субстрата для возникновения пароксизмальной формы ФП [3]. По мере прогрессирования структурно-функциональных изменений миокарда предсердий пароксизмальная ФП переходит в персистирующую, а затем и в постоянную форму [4].

Изучение ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН, имеющих ФП, по сравнению с пациентами, не имеющими нарушений ритма, показало более выраженные структурные изменения стенок и камер сердца. При постоянной форме ФП, по сравнению с пароксизмальной, выявлены более выраженная гипертрофия стенок миокарда левого желудочка, дилатация предсердий [5]. Известно, что дилатация предсердий сопровождается наличием интерстициального отека миокарда ушка правого предсердия у пациентов с ФП при ХСН [5].

В настоящее время в патогенезе развития и прогрессирования ФП при ХСН задержка жидкости

в организме и развивающийся при этом интерстициальный отек миокарда мало изучены и в лечении таких пациентов не учитываются.

Цель — исследовать наличие задержки жидкости в организме у пациентов с пароксизмальной и постоянной ФП при ХСН с целью коррекции проводимой терапии.

Материал и методы

В исследование включены 31 пациент с ФП при ХСН I-III функциональных классов (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association), развившейся на фоне гипертонической болезни (средний возраст $71,0 \pm 1,46$ лет) и 14 практически здоровых лиц (средний возраст $37,21 \pm 3,56$ лет) в качестве контрольной группы. Пациенты обратились в амбулаторный диагностический центр “Здоровое сердце” клиники “Уральская” г. Екатеринбург. Пациенты с ФП при ХСН разделены на две группы: 1 группа ($n=16$) — пациенты с пароксизмальной формой ФП при ХСН; 2 группа ($n=15$) — пациенты с постоянной формой ФП при ХСН. Диагноз ХСН выставлен в соответствии с последними рекомендациями по диагностике ХСН [6, 7]. Застой в малом круге кровообращения определялся ультразвуковым способом по диаметру легочных вен [8]. Трансторакальная эхокардиография проводилась на аппарате Philips HD-15 (США) по стандартному протоколу с дополнительным определением максимального и минимального диаметров венечного синуса с целью диагностики венозного застоя сердца. Исследовалось содержание общей и внеклеточной жидкости методом биоимпедансного векторного анализа на анализаторе ABC-01 “Медасс” (Россия) [9]. Общее содержание воды в организме оценивалось по активному сопротивлению на частоте 50 кГц, содержание внеклеточной жидкости — по активному сопротивлению на частоте 5 кГц. У всех пациентов получено письменное согласие на проведение лечебно-диагностических процедур.

Статистическую обработку результатов исследования проводили непараметрическими методами в виду отсутствия их нормального распределения, показанного по-

Таблица 1

Характеристика пациентов с пароксизмальной и постоянной ФП и контрольной группы

Показатель	Пароксизмальная форма ФП (n=16)	Постоянная форма ФП (n=15)	Контроль (n=14)
Пол, жен	12 (75%)	8 (53%)	12 (86%)
Возраст, лет	72,00±1,72*	68,73±2,25*	37,21±3,56
ИМТ	29,11±1,40*	33,11±1,71*	22,05±0,54
Гипертоническая болезнь	16 (100%)	15 (100%)	—
Ишемическая болезнь сердца	2 (12,5%)	—	—
Сахарный диабет 2 типа	1 (6,25%)	1 (6,66%)	—
ХСН ФК			—
I	12 (75%)	1 (6,6%)	
II	4 (25%)	7 (46,7%)	
III		7 (46,7%)	
Длительность течения гипертонической болезни	27,50±3,43	23,33±2,57	—
Длительность течения ХСН	17,50±2,11	14,25±2,83	—
Длительность течения ФП	5,33±1,64	9,83±0,55^	—
Терапия: β-адреноблокаторы	11 (68,7%)	10 (66,6%)	—
иАПФ/БРА	7 (43,7%)/7 (43,7%)	7 (46,6%)/6 (40%)	—
АМКР/индапамид	5 (31%)/4 (25%)	5 (33,3%)/3 (20%)	—
Петлевые диуретики	—	2 (13,3%)	—
Дигоксин	—	3 (20%)	—
Блокаторы Са-каналов	4 (25%)	2 (13,3%)	—
Правое предсердие (объем), мл	57,75±4,85*	96,20±11,79*^	32,93±1,59
Левое предсердие на левом боку, мм	40,19±0,86*	46,00±1,66*^	29,14±0,87
Индексированный объем левого предсердия, мл	50,28±2,22*	70,27±5,36*^	25,48±0,95
Фракция выброса по Симпсону, %	70,57±0,93	62,67±3,23	66,85±1,37
СДЛА, мм рт.ст.	18,67±1,91*	28,67±2,57*^	15,62±0,87
Венечный синус, макс. диаметр, мм	22,17±0,57*	23,49±0,96*	14,97±0,33
Венечный синус, мин. диаметр, мм	12,63±0,62*	15,29±1,02*^	5,12±0,35

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, иАПФ/БРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ^ — достоверность различий показателей между группами пароксизмальной и постоянной формами ФП, $p < 0,05$; * — достоверность различий показателей между исследуемыми группами и контролем, $p < 0,05$.

средством критерия согласия Пирсона. Достоверность различий между двумя группами по количественным переменным оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Качественные параметры представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения между двумя группами качественных переменных использовали критерий достоверности Стьюдента с поправкой Гессена. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение измеряемой величины, m — стандартная ошибка.

Результаты

В исследование включены пациенты с ФП, развившейся на фоне ХСН при гипертонической болезни. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты в группах были сопоставимы по степени тяжести ХСН, оцененной по ФК по NYHA, различия в доле пациентов с ХСН II и III ФК в группах 1 и 2 (75 vs 46,7%, 25 vs 46,7%) не достигли статистической значимости. Пациенты исследуемых групп имели сохраненную фракцию

выброса левого желудочка. В группе с пароксизмальной ФП два пациента перенесли инфаркт миокарда, одному из пациентов проведено аортокоронарное шунтирование. Медикаментозная терапия пациентов, с которой они обратились в диагностический центр, в зависимости от формы ФП отличалась незначительно (таблица 1): при постоянной форме 3 из 15 пациентов был назначен дигоксин и 2 — петлевой диуретик. Кроме того, пациенты с ФП получали антикоагулянтную терапию, по необходимости статины.

Пациенты с ФП при ХСН имели увеличенный объем левого и правого предсердий по сравнению с контрольной группой (таблица 1). При постоянной форме ФП объемы левого и правого предсердий оказались больше ($p < 0,05$), чем у пациентов с пароксизмальной формой (объем правого предсердия — $96,20 \pm 11,79$ и $57,75 \pm 4,85$ мл, соответственно; индексированный объем левого предсердия — $70,27 \pm 5,36$ и $50,28 \pm 2,22$ мл, соответственно).

Дилатация предсердий у пациентов с ФП сопровождалась увеличением максимального и мини-

Таблица 2

Активное сопротивление 50 кГц и 5 кГц у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП при ХСН и в контрольной группе

Показатели	Пароксизмальная ФП	Постоянная ФП	Контроль
Активное сопротивление 50 кГц, Ом	610,44±42,46*	505,00±27,69*^	669,71±20,51
Активное сопротивление 5 кГц, Ом	670,81±39,74*	564,29±30,28*^	764,43±21,75

Примечание: ^ — достоверность различий показателей между группами пароксизмальной и постоянной формами ФП, $p < 0,05$; * — достоверность различий показателей между исследуемыми группами и контролем, $p < 0,05$.

мального диаметров венечного синуса по сравнению с контрольной группой (таблица 1). У пациентов с постоянной формой ФП минимальный диаметр венечного синуса во время систолы предсердий составил $15,29 \pm 1,02$ мм, что больше, чем у пациентов с пароксизмальной формой ($12,63 \pm 0,62$ мм).

Активное сопротивление на частоте 50 кГц у пациентов с ФП было меньше, чем в контрольной группе (таблица 2), достигая наименьших значений при постоянной форме ($505,00 \pm 27,69$ Ом; $610,44 \pm 42,46$ Ом и в контроле — $669,71 \pm 20,51$ Ом, $p < 0,05$). Этот факт свидетельствует о том, что у пациентов с постоянной формой ФП при ХСН имеет место наибольшее количество общей жидкости в организме по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой и контрольной группой.

Активное сопротивление на частоте 5 кГц у пациентов с ФП оказалось меньше, чем в контрольной группе, достигая наименьшего при постоянной форме ($564,29 \pm 30,28$ Ом; $670,81 \pm 39,74$ Ом и в контроле — $764,43 \pm 21,75$ Ом, $p < 0,05$), что свидетельствует о том, что у пациентов с постоянной формой ФП при ХСН наибольшее количество внеклеточной жидкости в организме по сравнению с пациентами, имеющими пароксизмальную форму и в контрольной группе.

Обсуждение

Формирование ФП у пациентов на фоне ХСН при артериальной гипертензии патогенетически связано с ремоделированием левого предсердия в виде его дилатации, а в последующем и дилатации правого предсердия. В результате исследования у пациентов с ФП при ХСН выявлена дилатация левого предсердия, более выраженная при постоянной ФП. Кроме этого, у пациентов с постоянной формой ФП при ХСН наблюдается не только дилатация левого, но и правого предсердия. Дилатация обоих предсердий с большей дилатацией левого предсердия при постоянной ФП сопровождается более высоким содержанием общей и внеклеточной жидкости в организме по сравнению с пароксизмальной формой. По данным микроскопии миокарда ушка правого предсердия у пациентов с ХСН, имеющих ФП, показано наличие интерстициального отека [5], что согласуется с увеличением внеклеточной жидкости у этих пациентов и дилатированными

максимальным и минимальным диаметрами венечного синуса. Вероятно, увеличение общей и внеклеточной жидкости в организме больных с дилатацией предсердий и венечного синуса является одним из механизмов перехода пароксизмальной формы ФП в постоянную.

Одной из причин декомпенсации ХСН является недооценка клиницистами тяжести ХСН и, как результат, некорректная терапия — отсутствие назначения или использование неверной дозировки петлевых диуретиков [10]. В настоящее время задержка общей, внеклеточной жидкости в организме пациентов с ФП при ХСН в патогенезе ФП не рассматривается [1]. В связи с этим пациентам с ФП при ХСН не всегда назначаются диуретики, тем более петлевые. В данном исследовании 5 пациентов из 16 с пароксизмальной формой ФП получали верошпирон (31%) и 4 пациента — индапамид (25%). Пять пациентов из 15 с постоянной формой ФП получали верошпирон (35,7%), 3 пациента — индапамид (21%); и только 2 пациента — торасемид (14,3%). Небольшой процент назначения диуретической терапии, особенно петлевых диуретиков, у пациентов с ФП согласуется с данными по лечению в крупных регистрах [11, 12]. Имеются данные о том, что назначение адекватной диуретической терапии, способствующей уменьшению максимального и минимального диаметров легочных вен наряду с уменьшением размера и площади предсердий, является одним из способов лечения пароксизмальной формы ФП (Кириллова В. В. Способ лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при артериальной гипертензии. Изобретения. Полезные модели. 2019;29:2703517). В литературе представлены данные, свидетельствующие о том, что при добавлении диуретиков к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента частота рецидивов ФП уменьшается [13].

Заключение

ФП при ХСН сопровождается дилатацией левого предсердия, венечного синуса, повышенным содержанием общей и внеклеточной жидкости в организме, определенной методом биоимпедансного векторного анализа, что необходимо учитывать при лечении таких пациентов. Постоянная форма

ФП сопровождается дилатацией обоих предсердий с большей дилатацией левого предсердия, и минимального диаметра венечного синуса, а также задержкой жидкости в организме по сравнению с пароксизмальной формой.

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

Литература/References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Beyer-Westendorf J, Camm AJ, Fox KA, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation and treated with rivaroxaban: RIVaroxaban Evaluation in Real life setting (RIVER). Thromb J. 2019;17:7. doi:10.1186/s12959-019-0195-7.
3. Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. Circulation. 2012;126(19):2353-62. doi:10.1161/circulationaha.112.113233.
4. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaet R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. JACC. 2010;55(8):725-31. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.040.
5. Kirillova VV. Myocardial remodeling in patients with atrial fibrillation in chronic heart failure. Translational medicine. 2018;5(2):15-21. (In Russ.) Кириллова В.В. Ремоделирование миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью. Трансляционная медицина. 2018;5(2):15-21.
6. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure J. 2017;18(1):3-40. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3-40. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
8. Kirillova VV. Early ultrasound diagnostic of venous congestion in the small circle of blood circulation in patients with chronic heart failure. Russian Heart Failure J. 2017;18(3):208-12. (In Russ.) Кириллова В.В. Ранняя ультразвуковая диагностика венозного застоя в малом круге кровообращения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная недостаточность. 2017;18(3):208-12. doi:10.18087/RHFJ.2017.3.2315.
9. Mamatov BM, Villevalde SV, Klimenko AS, et al. Bioimpedance vector analysis for detecting subclinical congestion in patients with decompensated heart failure. Clin Pharmacol Ther. 2016;25(5):45-9. (In Russ.) Маматов Б.М., Виллевалде С.В., Клименко А.С. и др. Значение биоимпедансного векторного анализа в диагностике субклинического застоя крови у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(5):45-9.
10. 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.
11. Luigi B, Prasant M, Sanghamitra M, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. Circulation. 2016;133:1637-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406.
12. Douglas LP, Daniel BM, Richard AR, et al. CABANA Investigators Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. Am Heart J. 2018;199:192-9. doi:10.1016/j.ahj.2018.02.015.
13. Anner W, Willems R, Van der Merwe N, et al. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of atrial flutter: preventive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and diuretics. Heart. 2004;(9):1025-30. doi:10.1136/hrt.2003.023069.

Шкалы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: место шкалы ОРАКУЛ

Бражник В.А.^{1,2}, Минушкина Л.О.¹, Аверкова А.О.¹, Зубова Е.А.², Хасанов Н.Р.³, Галявич А.С.³, Чичкова М.А.¹, Космачева Е.Д.⁴, Затеищikov Д.А.^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ. Москва;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы». Москва; ³ФГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Казань; ⁴ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Краснодар, Россия

Цель. Сравнить диагностическую ценность разных шкал оценки риска кровотечений в отечественной группе больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с использованием различных систем классификации тяжести кровотечений.

Материал и методы. В исследование включены больные из наблюдательного, открытого, многоцентрового исследования ОРАКУЛ II (Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения). В представленный анализ вошли данные о 1502 больных с ОКС. Средний возраст — 65,7±12,9 лет. На визитах наблюдения (выписка из стационара, 25, 90, 180 и 360 сут. от индексного события) фиксировались все случаи кровотечений с описанием характера кровотечений, источника, тяжести, проводимого лечения и классификации по шкалам BARC, TIMI и ISTH.

Результаты. В период наблюдения кровотечения были зарегистрированы всего у 170 (11,3%) больных, в течение индексной госпитализации у 39 (2,6%), в течение года после индексной госпитализации у 131 (8,6%), у 19 (1,2%) больных регистрировались повторные кровотечения на нескольких визитах. Шкала ОРАКУЛ обладала наибольшей прогностической ценностью в отношении риска госпитальных кровотечений, превосходя по значимости такие шкалы как CRUSADE, ACTION-ICU, ACUITY, PARIS. Единственной шкалой с сопоставимой диагностической ценностью оказалась шкала Bleeding MACS. Следует отметить, что шкалы ORBIT и HASBLED обладали более низкой прогностической ценностью в отношении риска госпитальных кровотечений. В целом, все шкалы лучше предсказывали

большие кровотечения и несколько хуже — клинически значимые.

Заключение. Шкала риска кровотечений ОРАКУЛ выглядит наиболее приемлемым инструментом оценки риска кровотечений у больных после ОКС в условиях реальной отечественной клинической практики.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, кровотечение, смертность, шкала риска.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование было инициативным и проводилось под руководством кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ. Внешние источники финансирования не использовались.

Поступила 23/08-2019

Получена рецензия 11/10-2019

Принята к публикации 10/04-2020



Для цитирования: Бражник В.А., Минушкина Л.О., Аверкова А.О., Зубова Е.А., Хасанов Н.Р., Галявич А.С., Чичкова М.А., Космачева Е.Д., Затеищikov Д.А. Шкалы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: место шкалы ОРАКУЛ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2333. doi:10.15829/1728-8800-2020-2333

Bleeding risk scales in patients with acute coronary syndrome: place of the ORACUL scale

Brazhnik V.A.^{1,2}, Minushkina L.O.¹, Averkova A.O.¹, Zubova E.A.², Khasanov N.R.³, Galyavich A.S.³, Chichkova M.A.¹, Kosmacheva E.D.⁴, Zateyshchikov D.A.^{1,2}

¹Central State Medical Academy, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow; ²City Clinical Hospital № 51. Moscow; ³Kazan State Medical University. Kazan; ⁴Kuban State Medical University. Krasnodar, Russia

Aim. To compare the diagnostic value of different bleeding risk scales in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study included 1502 patients with ACS from the observational, open-label, multicenter trial ORACUL II. The mean age was 65,7±12,9 years. At follow-up visits (hospital discharge, 25, 90, 180 and 360 days from the index event), all cases of bleeding were recorded with a description of bleeding characteristics, source,

severity, treatment, and classification according to the BARC, TIMI, and ISTH scales.

Results. During the follow-up period, bleeding was recorded in only 170 (11,3%) patients: within the index hospitalization — in 39 (2,6%), within a year after the index hospitalization — in 131 (8,6%). In 19 (1,2%) patients, recurrent bleeding at several visits was recorded. In comparison with such scores as CRUSADE, ACTION-ICU, ACUITY, PARIS, the

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: minushkina@mail.ru

Тел.: +7 (903) 673-89-76

[Бражник В.А. — к.м.н., доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики; Главный врач, ORCID: 0000-0003-4144-4719; Минушкина Л.О.* — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4203-3586; Аверкова А.О. — аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-8867-117X; Зубова Е.А. — врач, ORCID: 0000-0001-8377-1350; Хасанов Н.Р. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-8582-708X; Галявич А.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197; Чичкова М.А. — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6962-3260; Космачева Е.Д. — зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-5690-2482; Затеищikov Д.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики; зав. первичным сосудистым отделением, ORCID: 0000-0001-7065-2045].

ORACUL scale had the highest predictive value in relation to the in-hospital bleeding risk. The only scale with comparable diagnostic value was the BleemACS score. It should be noted that the ORBIT and HASBLED scores had a lower predictive value for the in-hospital bleeding risk. In general, all scores were better at predicting major bleeding and slightly worse for clinically relevant ones.

Conclusion. The ORACUL scale seems to be the most acceptable tool for assessing the bleeding risk in patients after ACS in actual clinical practice in Russia.

Key words: acute coronary syndrome, bleeding, mortality, risk score.

Relationships and Activities: none. The study was investigator-initiated and was conducted under the guidance of the Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics of the Central State Medical Academy (Moscow, Russia). No external funding was used.

Brazhnik V.A. ORCID: 0000-0003-4144-4719, Minushkina L.O.* ORCID: 0000-0002-4203-3586, Averkova A.O. ORCID: 0000-0002-8867-117X,

Zubova E.A. ORCID: 0000-0001-8377-1350, Khasanov N.R. ORCID: 0000-0001-8582-708X, Galyavich A.S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Chichkova M.A. ORCID: 0000-0002-6962-3260, Kosmacheva E.D. ORCID: 0000-0001-5690-2482, Zateyshchikov D.A. ORCID: 0000-0001-7065-2045.

*Corresponding author: minushkina@mail.ru

Received: 23/08-2019

Revision Received: 11/10-2019

Accepted: 10/04-2020

For citation: Brazhnik V.A., Minushkina L.O., Averkova A.O., Zubova E.A., Khasanov N.R., Galyavich A.S., Chichkova M.A., Kosmacheva E.D., Zateyshchikov D.A. Bleeding risk scales in patients with acute coronary syndrome: place of the ORACUL scale. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2333. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2333

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТТ — антитромботическая терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, ОРАКУЛ — Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, ISTH — International Society on Thrombosis and Haemostasis, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction, ACTION-ICU — Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network — Intensive Care Unit, ACUTY — Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy, ACUTY-HORIZONS — Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy and Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction, BleemACS — Bleeding complications in a Multicenter registry of patients discharged with diagnosis of Acute Coronary Syndrome, CRUSADE — Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, HASBLED — Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly, ORBIT — Outcomes Registry for Better Informed Treatment, PARIS — Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimens in Stented Patients.

При ведении больных с острым коронарным синдромом (ОКС) все больше внимания уделяется проблеме профилактики кровотечений, что связано с выявленным значимым влиянием последних на прогноз ишемических событий [1]. Увеличивающаяся частота осложнений связана с необходимостью применения активной антитромботической терапии (АТТ) [2]. Постепенно внедряется в практику стратегия “избегания” кровотечений, направленная на профилактику геморрагических событий. Одной из ключевых частей такой стратегии считается разработка индивидуализированной тактики АТТ на основе оценки риска кровотечения, для чего разработано значительное число шкал [3]. В то же время, их диагностическая ценность в разных группах пациентов может существенно различаться. Разработанная шкала риска кровотечений ОРАКУЛ (Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения) на основе результатов одноименного, наблюдательного исследования, показала хорошую диагностическую ценность (с-критерий — 0,762) [4]. Следует отметить, что для определения прогноза имеют значение не все кровотечения. При использовании классификации кровотечений по BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [5] увеличение риска повторных ишемических событий у больных с ОКС характерно для кровотечений класса 2 и выше, 1-й класс (незначительные кровотечения) существенно на риск неблагоприятных исходов не влияет [6]. Для кровотечений класса 3b их прогностическое значение было сопоставимо

со значением повторного инфаркта миокарда (ИМ), а после кровотечений класса 3с уровень смертности достоверно выше (!) чем после ИМ [7]. Для оценки тяжести кровотечений используют и другие классификационные схемы — TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [8, 9] и т.д. При этом одно и то же кровотечение, согласно разным классификациям, часто оценивается по-разному.

Целью настоящего исследования было сравнить диагностическую ценность разных шкал оценки риска кровотечений в отечественной группе больных с ОКС с использованием различных систем классификации тяжести кровотечений.

Материал и методы

В исследование включены больные из наблюдательного, открытого, многоцентрового исследования ОРАКУЛ II. Критерием для включения было наличие ОКС и показание к проведению чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в текущую госпитализацию, вне зависимости от того, проведено ЧКВ или нет. Включение в исследование проводилось с 2014 по 2017гг. Подробно критерии включения описаны в предшествующих публикациях [10].

В представленный анализ вошли данные о 1502 больных, которые на момент написания работы имели хотя бы 1 визит наблюдения после включения в исследование. Критериями исключения были отсутствие согласия больного на участие в исследовании или невозможность контакта с больным после выписки.

Все пациенты должны были получать стандартную терапию на основании действующих рекомендаций. Из 1502 больных 560 (34,7%) чел. были включены в исследование в связи с ОКС с подъемом сегмента ST и 942

(64,3%) — в связи с ОКС без подъема ST. Средний возраст больных составил $65,7 \pm 12,9$ лет. В обследованной группе было 894 (59,5%) мужчин и 608 (40,5%) женщин. Ишемическую болезнь сердца в анамнезе имели 1132 (74,7%) больных, ИМ — 466 (31,5%), артериальную гипертензию (АГ) в анамнезе — 1320 (87,9%), хроническую сердечную недостаточность (СН) до настоящей госпитализации — 769 (51,2%), язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки — 216 (14,3%), онкологические заболевания в анамнезе — 131 (8,7%).

На визитах наблюдения (выписка из стационара, 25, 90, 180 и 360 сут. от индексного события) фиксировались все случаи кровотечений с описанием характера кровотечений, источника, тяжести, проводимого лечения и классификации по шкалам BARC, TIMI и ISTH.

Для референсной оценки риска кровотечений в представленном исследовании использована разработанная ранее авторами шкала ОРАКУЛ [4]. Расчет риска кровотечений проводится с использованием таких факторов как возраст, уровень гемоглобина при поступлении в стационар, скорость клубочковой фильтрации, наличие СН при индексном событии, анамнез язвенной болезни, проведение ЧКВ при индексной госпитализации и прием пероральных антикоагулянтов (таблица 1).

Для сравнения были выбраны шкалы риска, позволяющие оценить риск ранних кровотечений при ОКС и ЧКВ: CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) [11], ACTION-ICU (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network — Intensive Care Unit) [12], ACUITY-HORIZONS (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy and Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) [13], а также отдаленных (постгоспитальных) кровотечений: BleeMACS (Bleeding complications in a Multicenter registry of patients discharged with diagnosis of Acute Coronary Syndrome [14], PARIS (Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimens

in Stented Patients) [15]. Кроме того, протестирована прогностическая ценность в отношении риска кровотечений основных шкал оценки риска атеротромботических осложнений у больных с ОКС — GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [16] и TIMI [17]. Проанализирована также прогностическая значимость шкал ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment) и HASBLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly), предназначенных для прогнозирования риска кровотечений на фоне приема антикоагулянтов. Следует отметить, что и в шкалах оценки атеротромботического риска, и в шкалах ORBIT и HASBLED часть учитываемых факторов риска являются общими (таблица 2). Это создает предпосылки для их использования вне основного назначения. Расширенное использование разных шкал для оценки риска кровотечений у больных после ОКС ранее применялось и в других исследованиях [18, 19].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы SPSS 23.0 и MedCalc 18.5. Для непрерывных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному, а также рассчитаны средние величины и величины стандартного отклонения ($M \pm SD$). Если распределение соответствовало нормальному, для анализа достоверности их различия применяли t-критерий Стьюдента, при отличии от нормального распределения применяли непараметрические методы расчета. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона.

Анализ диагностической точности тестируемых шкал проводился путем построения характеристических кривых (receiver operator characteristic curve, ROC-кривых) для каждого диагностического критерия и вычисления площади под этими кривыми (area under curve, AUC). Также для каждого тестируемого диагностического критерия рассчитывались чувствительность, специфичность.

Тестируемый диагностический критерий оценивается как эффективный при значении нижней границы доверительного интервала AUC $> 0,5$ и p-уровне $< 0,05$. Интервал AUC от 0,9 до 1,0 соответствовал отличному качеству диагностического теста, от 0,8 до 0,9 — очень хорошему, от 0,7 до 0,8 — хорошему и от 0,6 до 0,7 — среднему качеству диагностического теста. При значении AUC $< 0,6$ диагностический тест считался неэффективным.

Сравнение прогностической точности разных шкал проводилось путем сравнения площади под ROC-кривыми по методу DeLong с использованием биномиальной экстракции данных.

Представленная работа является инициативным открытым наблюдательным многоцентровым исследованием, организованным кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД ПРФ.

Результаты

Кровотечения в исследовании ОРАКУЛ. В период наблюдения кровотечения были зарегистрированы всего у 170 (11,3%) больных, в течение индексной госпитализации — у 39 (2,6%), в течение года после индексной госпитализации — у 131 (8,6%), у 19 (1,2%) больных регистрировались повторные кровоте-

Таблица 1

Шкала ОРАКУЛ

Параметры	
Возраст до 55 лет	0 баллов
56-65 лет	8 баллов
66-75 лет	16 баллов
>75 лет	24 балла
Гемоглобин при поступлении:	
>125 г/л	0 баллов
100-125 г/л	48 баллов
<100 г/л	96 баллов
Класс СН по Killip при поступлении:	
1 класс	0 балла
2-4 класс	17 баллов
Клиренс креатинина:	
>90 мл/мин	0 баллов
60-89 мл/мин	6 баллов
<60 мл/мин	12 баллов
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в анамнезе	20 баллов
Применение антикоагулянтов в сочетании с антиагрегантами после ОКС (двойная или тройная терапия)	36 баллов
ЧКВ во время индексной госпитализации	38 баллов

Таблица 2

Шкалы геморрагического и ишемического риска, использованные в исследовании

Шкала	Параметры	Заболевание	Прогнозируемый исход	Характеристика исследования-прототипа		
				Количество больных	Возраст	Площадь под ROC-кривой
ACTION [12]	Возраст, креатинин, САД, ЧСС, гемоглобин, вес, пол, прием варфарина, сахарный диабет, СН, периферический атеросклероз	ОКС	Госпитальные большие кровотечения (снижение гемоглобина на 4 г/дл, внутричерепные, ретроперитонеальные кровотечения, переливание крови)	72131	64	0,73
CRUSADE [11]	Гематокрит, клиренс креатинина (Кокрофт-Голт), ЧСС, САД, периферический атеросклероз, сахарный диабет, СН, пол	ОКС	Госпитальные большие кровотечения (внутричерепные, ретроперитонеальные кровотечения, снижение Hct $\geq 12\%$, любое переливание крови)	71277	67	0,71
ACUITY-HORIZONS [13]	Возраст, пол, креатинин, лейкоциты, анемия, депрессия ST, АТТ	ОКС	Большие кровотечения по TIMI в течение 30 сут.	17421	62	0,74
PARIS [15]	Возраст, ИМТ, курение, анемия, клиренс креатинина, тройная АТТ	ЧКВ	Большие кровотечения (BARC 3-5) в течение 24 мес.	4190	65	0,73
BleeMACS [14]	Возраст, АГ, периферический атеросклероз, анамнез кровотечений, онкологические заболевания, креатинин, гемоглобин	ОКС+ЧКВ	Значимые кровотечения (TIMI II-III) в течение 12 мес.	10750	63,6	0,71
ORBIT [18]	Возраст, снижение гемоглобина, гематокрита, анемия, снижение СКФ, кровотечение в анамнезе, терапия антиагрегантами	Мерцательная аритмия	Большие кровотечения ISTH в течение 1 года	10132	75	0,67
HAS-BLED [19]	Возраст, АГ, нарушение функции почек, алкоголь, инсульт в анамнезе, кровотечение в анамнезе, терапия антиагрегантами	Мерцательная аритмия	Большие кровотечения ISTH в течение 1 года	3456	66,8	0,72
GRACE [16]	Возраст, САД, ЧСС, креатинин, СН, анамнез ИМ, динамика ST, ЧКВ, динамика маркеров повреждения миокарда	ОКС	Смерть в течение 6 мес.	15007	65	0,81 смерть 0,61 большие кровотечения
TIMI [17]	Возраст, САД, ЧСС, динамика ST, наличие факторов риска в анамнезе, применение АСК	ОКС	Смерть и ишемические события в течение 14 сут.	3910	65	0,65

Примечания: АСК — ацетилсалициловая кислота, САД — систолическое АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ИМТ — индекс массы тела.

ния на нескольких визитах. В таблице 3 представлена характеристика частоты и тяжести кровотечений, оценённых по разным шкалам. Следует отметить, что при использовании разных шкал тяжесть кровотечений различалась — при оценке по шкале TIMI частота больших и клинически значимых кровотечений оказалась меньше, чем при оценке по шкалам BARC и ISTH.

Сопоставление прогностической ценности шкалы ОРАКУЛ с другими моделями расчета геморрагического риска при использовании разных критериев кровотечения

Шкала ОРАКУЛ обладала наибольшей прогностической ценностью в отношении риска госпитальных кровотечений, превосходя по значимости та-

кие шкалы как CRUSADE, ACTION-ICU, ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), PARIS. Единственной шкалой с сопоставимой диагностической ценностью оказалась шкала BleeMACS. Следует отметить, что шкалы ORBIT и HASBLED обладали более низкой прогностической ценностью в отношении риска госпитальных кровотечений. В целом, все шкалы лучше предсказывали большие кровотечения и несколько хуже — клинически значимые. Диагностическая ценность в отношении кровотечений, зарегистрированных после выписки из стационара, для всех шкал была ниже, чем для госпитальных кровотечений. Шкала ОРАКУЛ обладала хорошей диагностической ценностью в отношении постгоспитальных кровоте-

ний, площадь под ROC-кривой оказывалась максимальной среди всех шкал (таблицы 4-6).

Обсуждение

Геморрагические события у больных с ОКС могут быть одним из важнейших прогностически неблагоприятных факторов, которые часто предшествуют повторным ишемическим событиям [20]. В настоящее время в клинической практике используется несколько шкал оценки риска кровотечений; наиболее распространенные шкалы представлены в таблице 2. Следует обратить внимание, что факторы, используемые при расчете геморрагических рисков, зачастую одновременно являются факторами риска ишемических событий — это уровень артериального давления (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), возраст, функция почек, сопутствующие заболевания (АГ, сахарный диабет, периферический атеросклероз и пр.). В ряде исследований для оценки геморрагических рисков пытаются использовать и шкалы оценки риска ишемических событий — такие как GRACE и TIMI. В представленной работе сравнили диагностическую ценность этих шкал с разработанной авторами моделью расчета риска кровотечений.

В клинической практике шкала GRACE используется для оценки риска ишемических событий

у больных с ОКС без подъема сегмента ST. Расчет шкалы GRACE имеет принципиальное значение в выборе тактики ведения пациентов, поэтому используется у большинства больных. Сделана попытка

Таблица 3

Частота развития и тяжесть кровотечений в исследовании ОПАКУЛ II

Шкала	Госпитальные кровотечения при индексной госпитализации	Все кровотечения за первый год наблюдения
BARC		
5 (фатальные)	1 (0,06%)	5 (0,3%)
4 (ассоциированные с АКШ)		2 (0,1%)
3 (большие)	8 (0,5%)	16 (1,06%)
2 (малые)	19 (1,3%)	43 (2,9%)
1 (незначимые)	11 (0,7%)	104 (6,9%)
TIMI		
III (большие)	5 (0,3%)	13 (0,8%)
II (малые)	24 (1,6%)	49 (3,3%)
I (незначительные)	10 (0,67%)	108 (7,2%)
ISTH		
Большие	10 (0,6%)	33 (2,2%)
Клинически-значимые небольшие	24 (1,6%)	58 (3,9%)
Не значимые	5 (0,3%)	79 (5,2%)

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование.

Таблица 4

Прогностическая ценность шкал оценки геморрагического риска (госпитального и внегоспитального) в реальной клинической практике (в исследовании ОПАКУЛ) при использовании различных критериев кровотечений

Шкала	BARC 2-5		BARC 3-5		TIMI III		TIMI II-III		ISTH большие		ISTH большие+значимые	
	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p*
ОПАКУЛ	0,762 [0,727-0,795]		0,794 [0,761-0,825]		0,739 [0,712-0,764]		0,699 [0,658-0,737]		0,642 [0,600-0,682]		0,696 [0,655-0,734]	
CRUSADE	0,702 [0,665-0,737]	0,185	0,643 [0,604-0,680]	0,04	0,651 [0,616-0,684]	0,11	0,652 [0,609-0,690]	0,41	0,652 [0,611-0,692]	0,80	0,628 [0,586-0,669]	0,144
ACTION-ICU	0,524 [0,491-0,557]	0,002	0,605 [0,572-0,637]	0,01	0,502 [0,471-0,534]	0,049	0,565 [0,522-0,607]	0,03	0,512 [0,469-0,555]	0,05	0,555 [0,512-0,597]	0,004
ACUITY-HORIZONS	0,647 [0,617-0,675]	0,117	0,630 [0,600-0,659]	0,03	0,633 [0,607-0,659]	0,05	0,592 [0,558-0,624]	0,05	0,592 [0,550-0,634]	0,57	0,581 [0,548-0,613]	0,07
BleeMACS	0,642 [0,613-0,670]	0,032	0,693 [0,665-0,720]	0,32	0,661 [0,635-0,685]	0,47	0,624 [0,591-0,656]	0,13	0,711 [0,670-0,749]	0,34	0,594 [0,561-0,626]	0,17
PARIS	0,657 [0,628-0,684]	0,05	0,601 [0,572-0,630]	0,04	0,669 [0,643-0,695]	0,29	0,644 [0,611-0,675]	0,38	0,625 [0,583-0,666]	0,55	0,642 [0,600-0,683]	0,24
ORBIT	0,675 [0,630-0,718]	0,09	0,661 [0,616-0,705]	0,20	0,532 [0,485-0,579]	0,03	0,626 [0,580-0,671]	0,17	0,598 [0,551-0,644]	0,31	0,587 [0,540-0,633]	0,03
HASBLED	0,512 [0,465-0,559]	0,003	0,525 [0,478-0,572]	0,012	0,514 [0,467-0,561]	0,02	0,515 [0,467-0,562]	0,037	0,533 [0,486-0,580]	0,26	0,516 [0,469-0,563]	0,02
GRACE	0,609 [0,577-0,641]	0,003	0,561 [0,491-0,613]	0,004	0,507 [0,476-0,538]	0,01	0,586 [0,552-0,619]	0,02	0,610 [0,558-0,643]	0,52	0,571 [0,538-0,604]	0,03
TIMI	0,611 [0,580-0,641]	0,003	0,618 [0,587-0,649]	0,01	0,677 [0,649-0,704]	0,97	0,585 [0,551-0,617]	0,04	0,601 [0,559-0,643]	0,41	0,617 [0,574-0,658]	0,13

Прогностическая ценность

Отличная и очень хорошая
 Хорошая
 Средняя
 Низкая
 Нет ценности
 Не вычисляема

Примечание: p* — по сравнению с AUC для шкалы ОПАКУЛ. CI — доверительный интервал. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 5

Прогностическая ценность шкал оценки риска госпитальных кровотечений

Шкала	BARC 2-5		BARC 3-5		TIMI III		TIMI II-III		ISTH большие		ISTH большие+значимые	
	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p*
ОРАКУЛ	0,777 [0,739-0,812]		0,951 [0,929-0,967]		0,586 [0,543-0,628]		0,713 [0,673-0,751]		0,620 [0,578-0,662]		0,658 [0,616-0,698]	
CRUSADE	0,746 [0,707-0,782]	0,75	0,688 [0,647-0,727]	0,0003	0,519 [0,476-0,562]	0,77	0,688 [0,647-0,727]	0,78	0,728 [0,688-0,765]	0,34	0,669 [0,628-0,709]	0,87
ACTION-ICU	0,676 [0,635-0,716]	0,67	0,802 [0,766-0,835]	0,001	0,599 [0,556-0,641]	0,94	0,595 [0,552-0,637]	0,26	0,649 [0,607-0,690]	0,91	0,545 [0,502-0,588]	0,08
ACUITY-HORIZONS	0,750 [0,711-0,786]	0,77	0,604 [0,561-0,646]	0,0001	0,561 [0,518-0,604]	0,92	0,645 [0,602-0,685]	0,71	0,617 [0,574-0,658]	0,75	0,585 [0,542-0,627]	0,12
BleeMACS	0,817 [0,782-0,849]	0,34	0,996 [0,987-1,000]	0,99	0,817 [0,782-0,849]	0,50	0,769 [0,731-0,804]	0,32	0,784 [0,747-0,818]	0,82	0,693 [0,653-0,732]	0,34
PARIS	0,717 [0,677-0,755]	0,54	0,610 [0,567-0,652]	0,001	0,550 [0,507-0,593]	0,84	0,675 [0,633-0,714]	0,31	0,650 [0,609-0,691]	0,42	0,647 [0,605-0,688]	0,78
ORBIT	0,662 [0,616-0,706]	0,017			0,585 [0,538-0,631]	0,8	0,660 [0,614-0,703]	0,20	0,511 [0,464-0,558]	0,048	0,661 [0,615-0,704]	0,82
HASBLED	0,575 [0,528-0,621]	0,009			0,549 [0,502-0,596]	0,69	0,514 [0,467-0,561]	0,005	0,594 [0,548-0,640]	0,95	0,505 [0,458-0,552]	0,005
GRACE	0,678 [0,646-0,726]	0,42	0,694 [0,653-0,733]	0,0003	0,567 [0,524-0,610]	0,92	0,646 [0,604-0,686]	0,41	0,701 [0,660-0,740]	0,54	0,614 [0,571-0,655]	0,45
TIMI	0,798 [0,762-0,831]	0,081	0,626 [0,584-0,667]	0,003	0,718 [0,678-0,755]	0,23	0,678 [0,637-0,718]	0,82	0,718 [0,678-0,756]	0,99	0,636 [0,593-0,676]	0,66

Прогностическая ценность

 Отличная и очень хорошая
 Хорошая
 Средняя
 Низкая
 Нет ценности
 Не вычисляема

Примечание: p* — по сравнению с AUC для шкалы ОРАКУЛ. CI — доверительный интервал. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 6

Прогностическая ценность шкал оценки риска кровотечений, зарегистрированных в течение 1 года после индексной госпитализации

Шкала	BARC 2-5		BARC 3-5		TIMI III		TIMI II-III		ISTH большие		ISTH большие+значимые	
	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p*
ОРАКУЛ	0,748 [0,692-0,798]		0,769 [0,714-0,817]		0,722 [0,687-0,755]		0,693 [0,652-0,731]		0,633 [0,596-0,668]		0,674 [0,633-0,713]	
CRUSADE	0,665 [0,606-0,720]	0,26	0,609 [0,549-0,667]	0,14	0,729 [0,690-0,766]	0,91	0,613 [0,570-0,654]	0,24	0,604 [0,562-0,645]	0,63	0,587 [0,545-0,629]	0,11
ACTION-ICU	0,542 [0,481-0,601]	0,01	0,503 [0,443-0,564]	0,03	0,638 [0,596-0,678]	0,06	0,516 [0,473-0,559]	0,02	0,531 [0,488-0,573]	0,28	0,530 [0,488-0,573]	0,01
ACUITY-HORIZONS	0,687 [0,629-0,741]	0,47	0,676 [0,617-0,730]	0,40	0,755 [0,717-0,790]	0,62	0,611 [0,568-0,652]	0,31	0,582 [0,540-0,624]	0,49	0,605 [0,563-0,647]	0,27
BleeMACS	0,546 [0,509-0,583]	0,05	0,643 [0,597-0,669]	0,37	0,546 [0,527-0,601]	0,05	0,509 [0,472-0,546]	0,02	0,575 [0,549-0,602]	0,06	0,549 [0,523-0,576]	0,06
PARIS	0,615 [0,578-0,651]	0,43	0,633 [0,596-0,669]	0,38	0,643 [0,607-0,678]	0,40	0,551 [0,513-0,588]	0,59	0,595 [0,558-0,632]	0,43	0,525 [0,488-0,562]	0,012
ORBIT	0,607 [0,570-0,643]	0,30	0,647 [0,611-0,683]	0,40	0,654 [0,617-0,689]	0,39	0,530 [0,493-0,568]	0,03	0,613 [0,576-0,649]	0,77	0,523 [0,485-0,560]	0,10
HASBLED	0,517 [0,475-0,559]	0,008	0,555 [0,513-0,597]		0,508 [0,466-0,551]	0,02	0,548 [0,506-0,590]	0,10	0,566 [0,524-0,608]	0,06	0,540 [0,497-0,582]	0,08
GRACE	0,552 [0,515-0,589]	0,04	0,579 [0,541-0,615]	0,012	0,512 [0,475-0,550]	0,05	0,555 [0,518-0,592]	0,64	0,526 [0,489-0,563]	0,024	0,500 [0,463-0,538]	0,03
TIMI	0,508 [0,470-0,545]	0,01	0,591 [0,553-0,627]	0,25	0,550 [0,513-0,588]	0,07	0,544 [0,507-0,582]	0,58	0,521 [0,483-0,558]	0,21	0,500 [0,463-0,537]	0,05

Прогностическая ценность

 Отличная и очень хорошая
 Хорошая
 Средняя
 Низкая
 Нет ценности
 Не вычисляема

Примечание: p* — по сравнению с AUC для шкалы ОРАКУЛ. CI — доверительный интервал. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ка оценить, существует ли возможность ее использования и для оценки риска кровотечений, особенно с учетом наличия у тромботических и геморрагических осложнений общих факторов риска (возраст, функция почек). Шкала GRACE обладала хорошей прогностической ценностью в отношении риска больших и малых кровотечений и недостаточной по отношению к кровотечениям 3-5 типа по BARC. Ранее было показано, что шкала GRACE может обладать даже большей диагностической ценностью, чем шкала CRUSADE [21]. В метаанализе 9 исследований, включавшем >13700 больных с ОКС, шкала GRACE по отношению к риску кровотечений была сопоставима со шкалами ACTION, CRUSADE и ACUITY [22].

Оценка риска по шкале TIMI, использующейся для стратификации риска осложнений ОКС в первые 14 сут. от момента госпитализации, коррелирует не только с риском ишемических осложнений, но и с риском кровотечений. У больных высокого риска по шкале TIMI риск кровотечений в >4 раза выше, чем у больных из группы низкого риска [23]. С-критерий в отношении риска больших кровотечений для шкалы TIMI достигает 0,71 [24]. В настоящем исследовании — несколько меньше — 0,61.

Для предсказания риска больших кровотечений после выписки из стационара использовали и шкалы, изначально разработанные для оценки риска внутригоспитальных кровотечений — CRUSADE, ACTION и ACUITY-HORIZONS. Эти шкалы неоднократно валидировались на внешних когортах пациентов с ОКС. Так, по результатам итальянского регистра больных с ОКС, площадь под ROC-кривой для шкалы CRUSADE составила 0,69, а для ACUITY-HORIZONS — 0,73 [3]. В китайском регистре по наблюдению за больными после ОКС для шкал CRUSADE и ACUITY-HORIZONS величина с-критерия по отношению к риску больших кровотечений после выписки из стационара составила 0,579 и 0,591, соответственно [25]. Шкала CRUSADE лучше предсказывает риск больших кровотечений в течение 1 мес. после ЧКВ у больных после ОКС, чем тестирование остаточной активности тромбоцитов методом VerifyNow — с-критерий для шкалы CRUSADE — 0,81, а для тестирования агрегации тромбоцитов — 0,61 [26].

CRUSADE является одной из самых точных шкал риска кровотечений — ее чувствительность составляет 80%, специфичность — 73% [27]. Шкала ОПАКУЛ оказалась сопоставимой с CRUSADE по специфичности, но уступала по чувствительности. Диагностическая ценность шкалы CRUSADE в этом исследовании оказалась несколько ниже по отношению к большим кровотечениям, развившимся в течение года. У больных с ОКС и сопутствующей патологией ценность шкал может снижаться. Если

для всех больных с ОКС площадь под ROC-кривой составляет 0,71, то у больных с хронической болезнью почек она ниже — 0,65 [28]. У больных >75 лет шкала CRUSADE теряет прогностическую ценность (с-критерий 0,51), хотя шкала GRACE сохраняет достаточную прогностическую ценность по отношению к риску смерти и ИМ [29].

Шкала PARIS в оригинальном исследовании показала высокую прогностическую ценность в отношении больших кровотечений (с-критерий — 0,71) [30]. В представленном исследовании шкала PARIS позволяла достоверно оценивать риск и больших, и малых кровотечений, хотя ее диагностическая ценность и была ниже, чем для разработанной авторами шкалы.

Одной из новых шкал риска, созданной для оценки риска кровотечений у больных с ОКС является шкала BleeMACS, разработанная на основе одноименного регистра, включавшего 15401 больного с ОКС, которые наблюдались в 15 стационарах 10 стран Америки, Европы и Азии. Все больные перенесли ЧКВ. Средний возраст больных в регистре составил 63,6 года, что близко к возрасту больных в настоящем регистре. Частота больших кровотечений по BARC в 1-й год после выписки из стационара составила 3,6 на 100 больных в год (в этом регистре таких больных было меньше — 1,3%). Шкала BleeMACS включает такие факторы как возраст, уровень креатинина, анамнез кровотечений и онкологических заболеваний, уровень гемоглобина, анамнез АГ и сосудистых заболеваний. Внешняя валидация шкалы была проведена на когорте больных с ОКС SWEDENEHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies Registry), включающей 96239 больных с ОКС после ЧКВ и 93150 больных, которым ЧКВ не выполнялось. В оригинальном исследовании с-критерий составил 0,71, в когорте SWEDENEHEART 0,63 для больных после ЧКВ и 0,61 для больных без ЧКВ, что демонстрирует хорошую предсказательную способность и адекватную классификацию ($p > 0,2$ по тесту Хосмера-Лемешоу) [14]. В настоящем исследовании диагностическая ценность шкалы Blee-MACS составила 0,691 по отношению к большим кровотечениям и оказалась единственной шкалой, сопоставимой по диагностической ценности со шкалой ОПАКУЛ. В отношении больших и малых кровотечений диагностическая ценность Blee-MACS была достоверно меньше.

Заключение

Таким образом, шкала риска кровотечений ОПАКУЛ выглядит наиболее приемлемым инструментом оценки риска кровотечений у больных после ОКС в условиях реальной отечественной клинической практики.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование было инициативным и проводилось под руководством кафедры терапии, кардиологии и функцио-

нальной диагностики ФГБУ ДПО “Центральная государственная медицинская академия” УД ПРФ. Внешние источники финансирования не использовались.

Литература/References

1. Sabbag A, Guetta V, Fefer P, et al. Temporal Trends and Outcomes Associated with Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes: A Decade-Long Perspective from the Acute Coronary Syndrome Israeli Surveys 2000-2010. *Cardiology*. 2015;132:163-71. doi:10.1159/000430838.
2. Zocca P, Kok MM, van der Heijden LC, et al. High bleeding risk patients with acute coronary syndromes treated with contemporary drug-eluting stents and Clopidogrel or Ticagrelor: Insights from CHANGE DAPT. *Int J Cardiol*. 2018;268:11-17. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.116.
3. Castini D, Centola M, Ferrante G, et al. Comparison of CRUSADE and ACUITY-HORIZONS Bleeding Risk Scores in Patients with Acute Coronary Syndromes *Heart Lung Circ*. 2018;28(4):567-74. doi:10.1016/j.hlc.2018.02.012.
4. Brazhnik VA, Minushkina LO, Guliev RR, et al. Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from observational studies ORACUL II. *Russ J Cardiol*. 2019;(3):7-16. (In Russ.) Бражник В. А., Минушкина Л. О., Гулиев Р. Р. и др. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(3):7-16. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-7-16.
5. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
6. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J*. 2017;38(11):804-10. doi:10.1093/eurheartj/ehw525.
7. Caneiro-Queija B, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, et al. Differential Prognostic Impact on Mortality of Myocardial Infarction Compared With Bleeding Severity in Contemporary Acute Coronary Syndrome Patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(10):829-36. doi:10.1016/j.rec.2018.02.008.
8. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(9):1200-6. doi:10.1016/j.amjcard.2005.06.056.
9. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
10. Averkova AO, Brazhnik VA, Koroleva OS, et al. Acute coronary syndrome in young patients with familial hypercholesterolemia based on the results of ORACUL II observation trial. *Medical news of north Caucasus*. 2017;12(1):5-8. (In Russ.) Аверкова А. О., Бражник В. А., Королева О. С. и др. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с гиперлипидемией по данным наблюдательного проекта ОРАКУЛ II. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(1):5-8. doi:10.14300/mnnc.2017.12001.
11. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541.
12. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry®-GWTG™. *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1136-43. doi:10.1016/j.amjcard.2010.12.009.
13. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2556-66. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.076.
14. Raposeiras-Roubin S, Faxén J, Íñiguez-Romo A, et al. Development and external validation of a post-discharge bleeding risk score in patients with acute coronary syndrome: The BleeMACS score. *Int J Cardiol*. 2018;254:10-5. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.103.
15. Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(19):2224-34. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.064.
16. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727-33. doi:10.1001/jama.291.22.2727.
17. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42. doi:10.1001/jama.284.7.835.
18. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv476.
19. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100. doi:10.1378/chest.10-0134.
20. Ducrocq G, Schulte PJ, Budaj A, et al. Balancing the risk of spontaneous ischemic and major bleeding events in acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2017;186:91-9. doi:10.1016/j.ahj.2017.01.010.
21. Manzano-Fernández S, Sánchez-Martínez M, Flores-Blanco PJ, et al. Comparison of the Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score Versus the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines Risk Score to Predict In-Hospital Mortality and Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2016;117(7):1047-54. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.048.
22. Taha S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Accuracy of bleeding scores for patients presenting with myocardial infarction: a meta-analysis of 9 studies and 13759 patients. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2015;11(3):182-90. doi:10.5114/pwki.2015.54011.
23. Amlani S, Nadarajah T, Afzal R, et al. Mortality and morbidity following a major bleed in a registry population with acute ST elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(4):434-40. doi:10.1007/s11239-010-0462-8.
24. Nicolau JC, Moreira HG, Baracoli LM, et al. The bleeding risk score as a mortality predictor in patients with acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6):511-8. doi:10.5935/abc.20130223.
25. Zhao XY, Li JX, Tang XF, et al. Evaluation of CRUSADE and ACUITY-HORIZONS Scores for Predicting Long-term Out-of-Hospital Bleeding after Percutaneous Coronary Interventions. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(3):262-7. doi:10.4103/0366-6999.223858.
26. Bang J, Choi SY, Kim MH, et al. CRUSADE Score is Superior to Platelet Function Testing for Prediction of Bleeding in Patients Following Coronary Interventions. *EBioMedicine*. 2017;21:213-7. doi:10.1016/j.ebiom.2017.05.010.
27. Al-Daydamony MM, Farag EM. CRUSADE bleeding score as a predictor of bleeding events in patients with acute coronary syndrome in Zagazig University Hospital. *Indian Heart J*. 2016;68(5):632-8. doi:10.1016/j.ihj.2016.03.007.
28. Sánchez-Martínez M, Flores-Blanco PJ, López-Cuenca ÁA, et al. Evaluation of the CRUSADE Risk Score for Predicting Major Bleeding in Patients with Concomitant Kidney Dysfunction and Acute Coronary Syndromes. *Cardiorenal Med*. 2017;7(3):179-87. doi:10.1159/000455102.
29. Faustino A, Mota P, Silva J; researchers from the National Registry of Acute Coronary Syndromes, Portuguese Cardiology Society. Non-ST-elevation acute coronary syndromes in octogenarians: applicability of the GRACE and CRUSADE scores. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(10):617-27. doi:10.1016/j.repc.2014.01.025.
30. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Cobas-Paz R, et al. Assessing the performance of the PRECISE-DAPT and PARIS risk scores for predicting one-year out-of-hospital bleeding in acute coronary syndrome patients. *EuroIntervention*. 2018;13(16):1914-22. doi:10.4244/EIJ-D-17-00550.

Собственные и родительские предикторы курения табака у детей лиц с ранней ишемической болезнью сердца

Коннов М. В., Сергиенко В. И.

ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины” ФМБА. Москва, Россия

Цель. В настоящее время поиск предикторов табакокурения (ТК) у лиц с родительским анамнезом ранней (начало: ≤ 55 лет — мужчины, ≤ 60 лет — женщины) ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 265 семей: лица ($n=250$; 76,4%), перенесшие инфаркт миокарда с ранней ИБС, их супруги ($n=173$; 82,4% женщин) и родные дети пробандов ($n=326$; 53,1% мужчин) 14-38 лет. У детей пробандов 14-22 лет супругом пробанда была мать в 83%, 23-38 лет — в 71% случаев. При дальнейшем анализе эпизодическое и постоянное курение объединили и обозначили как “ТК”. Предикторы ТК отбирались логистической регрессией в 2 группах с учетом медианы возраста детей пробандов.

Результаты. ТК признали 44/154 детей пробандов 14-22 лет. ТК связано с собственным возрастом, отношение шансов (ОШ): 1,27 при 95% доверительном интервале (ДИ): 1,10-1,46 ($p=0,001$) и мужским полом, ОШ: 2,61 при 95% ДИ: 1,17-5,84 ($p=0,020$). Независимыми предикторами ТК оказались: собственное потребление алкоголя (ОШ потребляющих против (vs) не потребляющих: 5,77 при 95% ДИ: 1,82-18,3 ($p=0,003$) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ОШ верхней, $>3,16$ vs 2-х нижних терцилей, $\leq 3,16$ ммоль/л: 0,16 при 95% ДИ: 0,06-0,45 ($p=0,001$); ТК (ОШ с курящим родителем vs с некурящим): 10,6 при 95% ДИ: 3,28-34,4 ($p=0,000$) супруга-родителя. О факте ТК сообщили 84/172 детей пробандов 23-38 лет. ТК независимо ассоциировалось только с более низким собственным, ОШ: 3,19 при 95% ДИ: 1,92-5,32 ($p=0,000$) и родительским, ОШ пробанда: 1,54 при 95% ДИ: 1,06-2,24 ($p=0,025$); ОШ супруга: 1,77 при 95% ДИ: 1,06-2,96 ($p=0,030$) образованием.

Заключение. У детей пробандов 14-22 лет единственным независимым родительским предиктором ТК оказалось ТК их супруга-

родителя, что отражает доминирование материнской передачи в этом возрасте. У старших детей пробандов ТК независимо ассоциировалось только с более низким уровнем собственного и родительского образования — надежного маркера более низкого социально-экономического статуса. Это служит дополнительным указанием, что ТК является проблемой, в которой роль социальных факторов, в т.ч. семьи, огромна.

Ключевые слова: курение табака, факторы риска, ранняя ишемическая болезнь сердца, семья.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы статьи выражают благодарность кандидату физ.-мат. наук, руководителю лаборатории биостатистики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями” Минздрава России, Москва, РФ, Дееву А.Д. за помощь при проведении статистических анализов; а также Европейскому атеросклеротическому обществу (ЕАО) за выделенный грант (Award Travel) для поездки на Конгресс этого общества.

Поступила 04/02-2019

Рецензия получена 18/02-2019

Принята к публикации 21/02-2019



Для цитирования: Коннов М. В., Сергиенко В. И. Собственные и родительские предикторы курения табака у детей лиц с ранней ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2198. doi:10.15829/1728-8800-2020-2198

Own and parental predictors of tobacco smoking in children of persons with early ischemic heart disease

Konnov M. V., Sergienko V. I.

Federal Research Clinical Center of Physical-Chemical Medicine. Moscow, Russia

Aim. To identify predictors of tobacco smoking (TS) in persons with parental history of early (onset: ≤ 55 years old — men, ≤ 60 years old — women) coronary artery disease (CAD).

Material and methods. We examined 265 families: probands ($n=250$; 76,4%) with previous myocardial infarction (MI), their spouses ($n=173$; 82,4% women) and biological children of probands ($n=326$; 53,1% men) aged 14-38 years. In children of probands aged 14-22 years, spouse of proband was the mother in 83% of cases, aged 23-38 years — in 71%. In further analysis, occasional and daily smoking groups was combined in TS group. Predictors of TS were selected by logistical regression in 2 groups, taking into account the median age of the children.

Results. Forty four out of 154 children of probands aged 14-22 years noted TS. TS was associated with own age (odds ratio (OR): 1,27, 95%

confidence interval (CI): 1,10-1,46; $p=0,001$) and male sex (OR: 2,61, 95% CI: 1,17-5,84 ($p=0,020$)). Independent predictors of TS were own alcohol consumption (OR: 5,77, 95% CI: 1,82-18,3; $p=0,003$) and low-density lipoprotein cholesterol (OR of upper tertile $>3,16$ vs 2 lower tertiles, $\leq 3,16$ mmol/L: 0,16; 95% CI: 0,06-0,45 ($p=0,001$)). Smoking of spouse-parent was also significant (smoker vs non-smoker: OR: 10,6; 95% CI: 3,28-34,4 ($p=0,000$)). Eighty four out of 154 children of probands aged 14-22 years noted TS. TS was independently associated with a lower own (OR: 3,19; 95% CI: 1,92-5,32 ($p=0,000$) and parental education (for probands: OR: 1,54; 95% CI: 1,06-2,24 ($p=0,025$); for spouses: OR: 1,77; 95% CI: 1,06-2,96 ($p=0,030$)).

Conclusion. In the children of probands 14-22 years old, the only independent parental predictor of TS was the smoking of their

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: konnov-mihail@yandex.ru, info@rcpcm.org

Тел.: +7 (926) 951-29-67

[Коннов М. В. — к.м.н., н.с. лаборатории клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-9575-2384, Сергиенко В. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0001-6770-1643].

parent-spouse, which reflects the dominance of maternal transmission at this age. In older children of the probands, TS was independently associated only with a lower level of their own and parental education.

Key words: smoking, risk factors, early coronary artery disease, family.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The authors are grateful to the candidate of physical and mathematical sciences, the head of the laboratory of biostatistics of the National Medical Research Center for Preventive Medicine, Deev A.D. for help in statistical analysis as well as the European Atherosclerotic Society (EAS) for a grant (Award Travel).

Konnov M.V.* ORCID: 0000-0001-9575-2384, Sergienko V.I. ORCID: 0000-0001-6770-1643.

*Corresponding author: konnov-mihail@yandex.ru, info@rcpcpm.org

Received: 04/02-2019

Revision Received: 21/02-2019

Accepted: 18/02-2019

For citation: Konnov M.V., Sergienko V.I. Own and parental predictors of tobacco smoking in children of persons with early ischemic heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2198. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2198

АГ — артериальная гипертония, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ХС — холестерин, ОШ — отношение шансов, ПреАГ — артериальная прегипертония, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СЭС — социально-экономический статус, ТГ — триглицериды, ТК — табакокурение, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — ХС липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — ХС липопротеинов низкой плотности, vs — против.

Введение

К числу известных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относится анамнез ранней (проявившейся в возрасте ≤ 55 лет у мужчин или ≤ 65 лет у женщин ишемической болезни сердца (ИБС) у родственников 1-й степени родства, позволяющий выделять из общей выборки группу лиц с повышенной вероятностью обнаружения модифицируемых ФР с целью их коррекции [1].

Одним из таких ФР является курение табака в настоящее время (ТК), его прекращение является наиболее рентабельной стратегией профилактики ССЗ [2]. Проведено мало исследований в поиске предикторов ТК, имеющиеся результаты получены у общей популяции [3].

Целью этой работы был поиск предикторов ТК у детей лиц с ранней ИБС.

Материал и методы

Обследованы члены 265 семей: пробанды¹ (n=250; 67,5% мужчин; 76,4% после инфаркта миокарда) с ранней ИБС, их супруги² (n=173; 82,4% женщин, у 4,3% выявлена ИБС) и родные дети пробандов (n=326; 53,1% лиц мужского пола, без ИБС) в возрасте 35-67, 33-67 и 14-38 лет, соответственно.

У детей пробандов 14-22 лет супругом пробанда была мать в 83%, 23-38 лет — в 71% случаев.

Исследование проводилось в Москве в ГКБ № 6 (1993г) и ГКБ № 29 (1994-2012гг) под руководством д.м.н., профессора Н.А. Грацианского.

Это исследование соответствует Стандартам надлежатель клинической практики и принципам Хельсинской Декларации, его протокол одобрен Этическим комитетом Центра, до его проведения у всех членов семей получено письменное информированное согласие.

¹ Пробанды остальных 21 семей либо умерли до семейного обследования, либо отказались от него, однако обследованы члены их семей.

² В программу изучения ФР коронарного атеросклероза в семьях больных ранней ИБС, осуществлявшейся лабораторией клинической кардиологии НИИ ФХМ, в качестве пробандов включали женщин, у которых ИБС проявилась в возрасте ≤ 60 лет.

Сведения о массе тела при рождении, длительности грудного кормления, потреблении алкоголя, статусе курения табака, уровне образования и использовании пероральных контрацептивов получали при опросе. Регистрировали: рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, частоту сердечных сокращений, систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление, уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой (ХС ЛВП), низкой (ХС ЛНП) плотности, триглицеридов (ТГ) в крови, гликемию сыворотки натощак и после оральной нагрузки глюкозой.

Классы курения табака: никогда не курил, бросил, эпизодически и ежедневно. В дальнейшем анализе эпизодическое и ежедневное курение объединили и обозначили как "ТК". Человека классифицировали как никогда не курившего, если он говорил, что в течение своей жизни он не выкурил ни одной сигареты. Классы образования: начальное, неполное среднее, среднее, среднее специальное или неполное высшее, высшее.

Диагностировали наличие артериальной пре-/гипертонии (ПреАГ/АГ) у лиц 5-17 (NHBPED — National High Blood Pressure Education Program, 2004) и ≥ 18 лет (Hypertension, ESC, 2018), нарушения гликемии натощак, нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета (Diabetes, ESC, 2013). Метаболический синдром выявляли у лиц 10-15 лет (IDF — International Diabetes Federation, 2007) и ≥ 16 лет (JIS — Joint Interim Statement, 2009, критерии).

Предикторы ТК отбирали с поправкой на пол, возраст и прием лекарств отдельно в 2-х выборках детей пробандов, разделенных по медиане их возраста: 14-22 лет (n=154) и 23-38 лет (n=172), и в 3-х наборах предикторов: собственном (n=326), пробанда-родителя (n=250) и супруга-родителя (n=173). Вначале был выполнен бинарный логистический однофакторный регрессионный анализ. Затем полученный в ходе однофакторной регрессии набор предикторов (с p-уровнем $< 0,1$) включен в пошаговую регрессионную модель (включения и исключения) для идентификации независимых предикторов ТК; p-уровень считали значимым при значении $< 0,05$.

Для расчетов использован статистический пакет SAS, версия 6.12.

Результаты

Дети пробандов младшей возрастной группы

Детей пробандов в возрасте 14-22 лет было 154 (90/154 мальчиков). При расспросе факт ТК они

признали, начиная с возраста 14 лет. Никогда не курили — 89/154, бросили — 21/154, эпизодически — 10/154, ежедневно — 34/154. Факт ТК признали 44/154 (32/44 мужского пола) детей пробандов.

При однофакторном анализе ТК связано с собственным возрастом, отношение шансов (ОШ): 1,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,11–1,47 ($p=0,001$) и мужским полом, ОШ: 2,78; 95% ДИ: 1,25–6,19 ($p=0,012$).

В однофакторном анализе с ТК ассоциированы ($p<0,1$): собственный вес при рождении, потребление алкоголя и (обратно) ПреАГ/АГ, уровень ХС ЛНП; более низкое образование пробанда; ТК, сахарный диабет и более низкое образование супруга. ТК независимо ассоциировано с собственными потреблением алкоголя, ОШ потребляющих против (vs) не потребляющих: 5,77; 95% ДИ: 1,82–18,3 ($p=0,003$) и более низкими уровнями ХС ЛНП, ОШ верхней ($>3,16$) vs 2-х нижних ($\leq 3,16$ ммоль/л) терцилей: 0,16; 95% ДИ: 0,06–0,45 ($p=0,001$); ТК супруга-родителя, ОШ с курящим родителем vs с некурящим: 10,6; 95% ДИ 3,28–34,4 ($p=0,000$) (таблица 1).

Дети пробандов старшей возрастной группы

Детей пробандов в возрасте 23–38 лет было 172 (83/172 мужчины). Никогда не курили — 59/172, бросили — 29/172, эпизодически — 15/172, ежедневно — 69/172. О факте ТК сообщили 84/172 (46/84 мужского пола) детей пробандов.

При однофакторном анализе с ТК ($p<0,1$): собственное более низкое образование и уровень ТГ; более низкое образование, ИМТ, окружность талии, частота сердечных сокращений, уровень ТГ и (обратно) уровень ХС ЛВП, ПреАГ/АГ пробанда; более низкое образование и ТК супруга.

Независимыми предикторами ТК оказались более низкое образование собственное, ОШ: 3,19; 95% ДИ 1,92–5,32 ($p=0,000$) и родительское, ОШ пробанда: 1,54; 95% ДИ: 1,06–2,24 ($p=0,025$); ОШ супруга: 1,77; 95% ДИ: 1,06–2,96 ($p=0,03020$) (таблица 1).

Обсуждение

ССЗ являются главной причиной смертности в РФ, в частности, в 2014г половина (~1 млн чело-

век) всех смертей в РФ вызвана ССЗ, >80% из них связаны с ИБС и инсультами [4].

Среди важнейших ФР ССЗ в РФ второе (после АГ) место занимает ТК [5], наиболее часто выявляемое в молодом взрослом возрасте [6]. В РФ от ТК ежегодно умирает свыше 350 тыс. человек, половина из них — от ССЗ [7].

Проблема ТК в РФ стоит остро и среди подростков. По результатам исследования ESPAD (The European School Survey Project on Alcohol and other Drugs), доля регулярно курящих в РФ в возрасте 15–16 лет (общей выборки) составила 29,4%, среднее значение в Европе — 21,5% [8].

В ходе неанонимного опроса о ТК сообщили 28,6% детей пробандов в возрасте 14–22 лет. Эта доля была еще выше (48,8%) у детей пробандов старшей возрастной группы.

Во время литературного поиска внимание привлекли результаты исследования, где с помощью анкеты получена информация об уровнях ТК у лиц ($n=618$) в возрасте 13–18 лет, проживающих в Москве: мальчики (32,8%) и девочки (32,1%) [9]. Для сравнения сформировали близкую по возрасту ($n=71$, 14–17 лет, 59% мальчики) подвыборку детей пробандов, в ней частоты составили 23,8% ($n=42$, мальчики); 6,9% ($n=29$, девочки).

Полученные результаты позволяют полагать, что дети пробандов в возрасте 14–22 лет скрывают во время семейного обследования факт ТК. Проведение анонимного анкетирования дало бы более объективную информацию о частоте ТК, но, к сожалению, тогда бы была утрачена возможность анализа внутрисемейных ассоциаций.

Дети пробандов младшей возрастной группы

Собственное потребление алкоголя независимо и в ~6 раз повышало вероятность ТК. Это не противоречит данным литературы о частом совместном потреблении психоактивных веществ в этом возрасте [10].

Другим собственным независимым предиктором ТК оказался более низкий собственный уровень ХС ЛНП. Характер этой ассоциации, однако, противоречит общепринятым представлениям о неблагоприятном воздействии ТК на липидный про-

Таблица 1

Независимые предикторы ТК у детей пробандов ($p<0,05$)

Предикторы	ОШ	95% ДИ	p
Дети пробандов 14–22 лет			
Собственное потребление алкоголя (да vs нет)	5,77	1,82–18,3	0,003
Собственный ХС ЛНП, ммоль/л: терциль 3 ($>3,16$) vs терцили 1+2 ($\leq 3,16$)	0,16	0,06–0,45	0,001
ТК супруга-родителя (да vs нет)	10,6	3,28–34,4	0,000
Дети пробандов 23–38 лет			
Более низкое собственное образование	3,19	1,92–5,32	0,000
Более низкое образование пробанда-родителя	1,54	1,06–2,24	0,025
Более низкое образование супруга-родителя	1,77	1,06–2,96	0,030

Примечание: p — p-уровень.

филь [1, 2]. Возможно, результат обусловлен действием каких-то невыявленных факторов. Известно, что факт некурения является маркером более высокого социально-экономического статуса (СЭС) [2], что позволяет более калорийно питаться, а это, в свою очередь, вызывает повышение уровня ХС ЛНП. Имеются сообщения об ассоциации более высокого СЭС родителей с риском высокого ИМТ их детей школьного возраста [11].

ТК независимо ассоциировалось с ТК супруга-родителя (83% матерей). Это соответствует данным литературы о заметном средовом вкладе семьи в формирование поведения людей, копирующих привычки образа жизни своих родителей, включая ТК [12]. Доминирование материнской передачи, вероятно, обусловлено тем, что мать больше проводит времени с ребенком, чем отец.

Дети пробандов старшей возрастной группы

Из-за трудностей оценки дохода и его вариабельности во времени в качестве маркера СЭС обследованных семей выбран уровень образования. Важно отметить, что уровень образования служит надежным маркером СЭС [13]. У детей пробандов независимыми предикторами ТК были только более низкие уровни собственного и родительского образования, что соответствует данным литературы [13]. Менее изучена ассоциация ТК с уровнем СЭС родителей, в частности, с уровнем образования. Однако имеются результаты исследований, где показано, что лица молодого взрослого [14] и даже подросткового [15] возрастов курили чаще в семьях с низким уровнем родительского образования.

Литература/References

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-97. doi:10.1001/jama.285.19.2486.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- White J. The contribution of parent-child interactions to smoking experimentation in adolescence: implications for prevention. Health Educ Res. 2012;27(1):46-56. doi:10.1093/her/cyr067.
- Demographic Yearbook of Russia. 2015: a Statistical source book. Russian statistics. — Moscow, 2015. 263 p. (In Russ.) Демографический ежегодник России. 2015: Статистический сборник. Российская статистика. Москва, 2015. 263 с. ISBN:978-5-89476-414-6.
- 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.
- Muromtseva GA, Kontsevaia AV, Konstantinov VV, et al. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012-2013. The results of the ESSAY-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муromтцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Project strategy for the formation of a healthy lifestyle of the population, prevention and control of non-communicable diseases for the period up to 2025 year. Publication date 26.06.2017. (In Russ.) Проект стратегии формирования здорового образа

Заключение

ТК является оптимальным объектом для сравнительной оценки средового вклада обоих родителей в формирование этой привычки у лиц с родительским анамнезом ранней ИБС, проживающих с родителями. Единственным независимым родительским предиктором ТК у младших детей пробандов оказалось ТК родителя-супруга (в большинстве матери), что свидетельствует о доминировании материнской передачи в этом возрасте.

В старшей возрастной группе детей пробандов ТК независимо ассоциировалось только с более низким уровнем собственного и (менее значимо) родительского образования — надежного маркера более низкого СЭС. Это служит дополнительным указанием, что ТК является проблемой, в которой роль социальных факторов, в т.ч. семьи, огромна.

Благодарности. Авторы статьи выражают благодарность кандидату физ.-мат. наук, руководителю лаборатории биостатистики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России, Москва, РФ Дееву А.Д. за помощь при проведении статистических анализов; а также Европейскому атеросклеротическому обществу за выделенный грант (Award Travel) для поездки на его Конгресс в 2015г в Глазго (Великобритания).

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

- жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года. Дата публикации 26.06.2017г. <https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/strategy2025.pdf>.
- European research project on alcohol and drugs in Russia. Federal state institution “National scientific center of narcology” Roszdrav. ESPAD. Moscow, 2009, 120 p. (In Russ.) Европейский проект школьных исследований по алкоголю и наркотикам в РФ. ФГУ “Национальный научный центр наркологии” Росздрав. ESPAD. Москва, 2009, 120 с. <http://libed.ru/knigi-nauka/222830-1-fgu-nacionalniy-nauchniy-centr-narkologii-the-european-school-survey-project-alcohol-and-other-drugs-rozsd.php>.
- Pärna K, Rahu K, Fischer K, et al. Smoking and associated factors among adolescents in Tallinn, Helsinki and Moscow: a multilevel analysis. Scand J Public Health. 2003;31(5):350-8. doi:10.1080/14034940210165091.
- Chung UJ, Chun J. Co-occurring patterns of smoking and alcohol consumption among Korean adolescents. Am J Addict. 2010;19(3):252-6. doi:10.1111/j.1521-0391.2010.00032.x.
- Zhai J, Xue H, Luo J, et al. Associations between socioeconomic status and overweight among urban children aged 7-12 years in Chengdu, southwest China. Asia Pac J Clin Nutr. 2018;27(3):617-23. doi:10.6133/apjcn.022017.12.
- White J, Halliwell E. Alcohol and tobacco use during adolescence: the importance of the family mealtime environment. J Health Psychol. 2010;15(4):526-32. doi:10.1177/1359105309355337.
- Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. Prev Med. 2005;40(6):756-64. doi:10.1016/j.ypmed.2004.09.022.
- Pedersen W, Soest TV. How is low parental socioeconomic status associated with future smoking and nicotine dependence in offspring? A population-based longitudinal 13-year follow-up. Scand J Public Health. 2017;45(1):16-24. doi:10.1177/1403494816680800.
- Bird Y, Staines-Orozco H, Moraros J. Adolescents' smoking experiences, family structure, parental smoking and socio-economic status in Ciudad Juárez, Mexico. Int J Equity Health 2016;20:15-29. doi:10.1186/s12939-016-0323-y.

Сравнение результатов стресс-эхокардиографии и компьютерной томографической ангиографии в диагностике стабильной ишемической болезни сердца у пациентов ≥ 70 лет

Козлов С.Г., Чернова О.В., Шитов В.Н., Веселова Т.Н., Саидова М.А., Терновой С.К.
ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Сравнение результатов стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с физической нагрузкой и компьютерной томографической ангиографией (КТА) в диагностике стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом (СКА) у пациентов ≥ 70 лет с подозрением на наличие стабильной ИБС.

Материал и методы. В исследование включено 390 пациентов ≥ 70 лет, которым в плановом порядке была выполнена коронароангиография (КАГ). На первом этапе определен контингент больных, которым проведение стресс-ЭхоКГ и КТА с целью диагностики ИБС является целесообразным. На втором этапе проведено сопоставление эффективности обоих методов в выявлении СКА у пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью.

Результаты. Из 111 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью, у которых стресс-ЭхоКГ была доведена до диагностических критериев, 69 (62%) больных имели СКА. Чувствительность пробы в диагностике СКА равнялась 89%, специфичность — 95%, отношение правдоподобия положительного (ОП+) результата — 17,8, отношение правдоподобия отрицательного (ОП-) результата — 0,1. Положительный результат увеличивал вероятность наличия СКА с 42% до 93%, отрицательный результат уменьшал вероятность до 7%. Из 82 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью, которым была проведена КТА, 48 (59%) человек имели СКА. Чувствительность КТА равнялась 100%, специфичность — 88%, ОП+ результата — 8,3, ОП- результата — 0. Положи-

тельный результат увеличивал вероятность наличия СКА с 42% до 86%, отрицательный результат уменьшал вероятность до 0%.

Заключение. Результаты стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на велоэргометре сопоставимы с результатами КТА при осуществлении диагностики стабильной ИБС, обусловленной СКА, у пациентов ≥ 70 лет с атипичной стенокардией и неангинозной болью. Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой имеет большую диагностическую ценность положительного результата, КТА — отрицательного результата.

Ключевые слова: пациенты пожилого и старческого возраста, компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий, стресс-эхокардиография с физической нагрузкой, стабильная ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/10-2019

Получена рецензия 06/03-2020

Принята к публикации 26/03-2020



Для цитирования: Козлов С.Г., Чернова О.В., Шитов В.Н., Веселова Т.Н., Саидова М.А., Терновой С.К. Сравнение результатов стресс-эхокардиографии и компьютерной томографической ангиографии в диагностике стабильной ишемической болезни сердца у пациентов ≥ 70 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2374. doi:10.15829/1728-8800-2020-2374

Stress echocardiography vs coronary computed tomography angiography for the detection of obstructive coronary artery disease in patients aged ≥ 70 years with suspected stable coronary artery disease

Kozlov S. G., Chernova O. V., Shitov V. N., Veselova T. N., Saidova M. A., Ternovoy S. K.
National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To compare stress echocardiography and coronary computed tomography angiography (CCTA) in the diagnosis of stable coronary artery disease (CAD) in patients aged ≥ 70 years.

Materials and methods. The study included 390 patients aged ≥ 70 years with suspected stable CAD, which underwent elective coronary artery angiography (CAG). Initially, patients for whom stress echocardiography and CCTA is appropriate was determined. After that diagnostic accuracy of both methods in the detection of obstructive CAD was evaluated in patients with atypical angina and non-anginal chest pain.

Results. Among 111 patients with atypical angina and non-anginal pain which underwent stress echocardiography and had unequivocal results, 69 (62 %) patients had obstructive CAD. Stress echocardiography has sensitivity of 89%, specificity of 95%, positive likelihood ratio (LR+) of 17,8, and negative likelihood ratio (LR-) of 0,1. Positive result increased probability of obstructive CAD from 62% to 95%, while negative result reduced probability to 16%. Among 82 patients with atypical angina and non-anginal pain which underwent CCTA, 48 (59 %) patients had obstructive CAD. CCTA has sensitivity of 100 %, specificity of 88%, LR+ of 8,3, and LR- of 0,3. Positive result increased post-test probability

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Glazunova-23@mail.ru

Тел.: +7 (926) 546-94-16

[Козлов С. Г. — д.м.н., в.н.с. отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-8800-1670, Чернова О. В.* — аспирант отдела, ORCID: 0000-0003-4700-9566, Шитов В. Н. — к.м.н., н.с. отделения ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-8878-7340, Веселова Т. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела томографии, ORCID: 0000-0001-8319-3714, Саидова М. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, зав. отделением ультразвуковых методов диагностики, ORCID: 0000-0002-3233-1862, Терновой С. К. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела томографии, ORCID: 0000-0003-4374-1063].

of obstructive CAD from 59% to 86%, while negative result reduced post-test probability to 0%.

Conclusion. Stress echocardiography and CCTA has comparable diagnostic accuracy in the detection of obstructive CAD in patients aged ≥ 70 years with atypical angina and non-anginal pain. Stress echocardiography has a greater diagnostic value of positive result; CCTA has a greater diagnostic value of negative result.

Key words: older adults, coronary computed tomography angiography, stress echocardiography, stable coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

Kozlov S. G. ORCID: 0000-0001-8800-1670, Chernova O. V.* ORCID: 0000-0003-4700-9566, Shitov V. N. ORCID: 0000-0002-8878-7340, Veselova T. N. ORCID: 0000-0001-8319-3714, Saidova M. A. ORCID: 0000-0002-3233-1862, Ternovoy S. K. ORCID: 0000-0003-4374-1063.

*Corresponding author:
Glazunova-23@mail.ru

Received: 17/10-2019

Revision Received: 06/03-2020

Accepted: 26/03-2020

For citation: Kozlov S. G., Chernova O. V., Shitov V. N., Veselova T. N., Saidova M. A., Ternovoy S. K. Stress echocardiography vs coronary computed tomography angiography for the detection of obstructive coronary artery disease in patients aged ≥ 70 years with suspected stable coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2374. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2374

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИО — истинно отрицательный результат, ИП — истинно положительный результат, КАГ — коронароангиография, КТА — компьютерная томографическая ангиография, ЛЖ — левый желудочек, ЛО — ложноотрицательный результат, ЛП — ложноположительный результат, ОП- — отношение правдоподобия отрицательного результата, ОП+ — отношение правдоподобия положительного результата, ПТ — предсказательная точность, ПЦ- — предсказательная ценность отрицательного результата, ПЦ+ — предсказательная ценность положительного результата, СКА — стенозирующий коронарный атеросклероз, стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиография, ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Алгоритм диагностики стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) на первом этапе предполагает клиническую оценку вероятности наличия этого заболевания (определение предтестовой вероятности), которую наиболее часто проводят с учетом возраста, пола и характера боли в грудной клетке [1, 2]. Определение предтестовой вероятности является решающим моментом в принятии решения о дальнейших действиях. Согласно европейским рекомендациям 2019г [3], в случае равной возможности проведения метода визуализации при нагрузке или компьютерной томографической ангиографии (КТА), оба способа рассматриваются в качестве метода первого выбора. Из методов визуализации при нагрузке стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) с физической нагрузкой (ФН) является наиболее привлекательным методом диагностики стенозирующего коронарного атеросклероза (СКА) у пациентов старших возрастных категорий. Стресс-ЭхоКГ с ФН является более точной, чем электрокардиографическая проба с ФН [4]. Пациенты старших возрастных категорий часто имеют изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), препятствующие проведению электрокардиографических нагрузочных проб. В отличие от перфузионной сцинтиграфии миокарда пациенты не подвергаются облучению. Исследования, касающиеся оценки точности стресс-ЭхоКГ с ФН и КТА в диагностике стабильной ИБС у пациентов старших возрастных категорий, малочисленны. Нет сведений, которые могли бы дать ответ на вопрос, насколько велико различие стресс-ЭхоКГ с ФН и КТА в диагностике СКА у подобных пациентов. Целью настоящего исследования явилось сопоставление значимости результатов стресс-ЭхоКГ с ФН и КТА в диагностике стабильной ИБС у пациентов ≥ 70 лет.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В это проспективное нерандомизированное сравнительное исследование включено 390 пациентов ≥ 70 лет, последовательно госпитализированных с подозрением на наличие стабильной ИБС, которым в плановом порядке была проведена коронароангиография (КАГ). В исследование не включали пациентов с подозрением на инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию; с инфарктом миокарда или реваскуляризацией миокарда в анамнезе, с гипертрофической и дилатационной кардиомиопатией, с фибрилляцией или трепетанием предсердий, частой (>5 в мин) экстрасистолией, тромбозом ветвей легочной артерии, тяжёлыми клапанными пороками сердца, застойной сердечной недостаточностью.

Среди мужчин: 81 (47%) пациент имел типичную стенокардию, 65 (37%) больных — атипичную стенокардию, 28 (16%) — неангинозную боль или одышку при ФН, которая была расценена, как эквивалент стенокардии. Среди женщин: 52 (24%) пациентки имели типичную стенокардию, 113 (52%) — атипичную стенокардию, 51 (24%) — неангинозную боль. Количественную оценку поражения коронарных артерий осуществляли визуально и с помощью программного обеспечения Xcelera (Philips, Нидерланды). Гемодинамически значимыми (СКА) считали уменьшение диаметра просвета ствола левой коронарной артерии и/или одной из магистральных коронарных артерий на $\geq 50\%$ [5].

На первом этапе была оценена частота обнаружения СКА в зависимости от пола и характера боли в грудной клетке и определен контингент больных, у которых проведение стресс ЭхоКГ и КТА с целью диагностики стабильной ИБС является нецелесообразным. К подобному контингенту относили пациентов, у которых частота обнаружения СКА превышала 85%. На втором этапе оценивали диагностическую точность стресс-ЭхоКГ и КТА в выявлении СКА у больных с частотой обнаружения подобного поражения $\leq 85\%$. Рассчитывали чувствитель-

ность = ИП/(ИП+ЛО), где ИП — истинно положительный результат, ЛО — ложноотрицательный результат; специфичность = ИО/(ИО+ЛП), где ИО — истинно отрицательный результат, ЛП — ложноположительный результат; предсказательную ценность положительного результата (ПЦ+) = ИП/(ИП+ЛП); предсказательную ценность отрицательного результата (ПЦ-) = ИО/(ИО+ЛО); предсказательную точность (ПТ) результатов = ИП+ИО/(ИП+ЛП+ИО+ЛО); отношение правдоподобия положительного результата (ОП+) = чувствительность/(1 — специфичность); отношение правдоподобия отрицательного результата (ОП-) = (1 — чувствительность)/специфичность. Послетестовую вероятность рассчитывали по формуле:

$$\text{послетестовая вероятность} = \frac{(\text{предтестовая вероятность}/[1 - \text{предтестовая вероятность}]) \times \text{ОП}}{(\text{предтестовая вероятность}/[1 - \text{предтестовая вероятность}]) \times \text{ОП} + 1} \quad [6].$$

Стресс-ЭхоКГ с ФН на полугоризонтальном велоэргометре (Ergoline, Германия) была проведена 179 пациентам. ЭхоКГ осуществляли на ультразвуковой системе экспертного класса (Philips, iE33). Больному давалась непрерывная ступенчато возрастающая нагрузка, начиная с 25 Вт. Прирост мощности на каждой ступени нагрузки длительностью 3 мин составлял 25 Вт. Запись ЭхоКГ осуществлялась в покое, во время нагрузки и на 3-ей, 6-ой, 12-ой мин периода восстановления [7]. Запись ЭхоКГ изображений проводилась в 5 сечениях сердца: в парастернальной позиции по длинной оси, по короткой оси на уровне папиллярных мышц, апикальных 4-, 3- и 2-камерной позициях. Формировались клипы вышеперечисленных изображений длительностью в 1 цикл сокращения сердца в режиме “on-line” на различных стадиях пробы с синхронизацией с зубцом R ЭКГ. Анализировалась локальная сократимость миокарда левого желудочка (ЛЖ) путем изучения клипов в режиме идентичных изображений ЛЖ в покое и на пике нагрузки. Изучение локальной сократимости основывалось на условном разделении ЛЖ на 16 сегментов [8]. Сократимость каждого из сегментов оценивали по 4-балльной шкале, где 1 — нормокинезия, 2 — гипокинезия, 3 — акинезия, 4 — дискинезия. Рассчитывали индекс нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ, как отношение суммы баллов асинергии к количеству оцениваемых сегментов. Критериями положительной пробы считали появление преходящих нарушений локальной сократимости, таких как снижение амплитуды движения стенок, уменьшение их систолического утолщения в ≥ 2 сегментах, ухудшение сократимости исходно гипокинетических участков миокарда, снижение глобальной сократимости миокарда ЛЖ, отсутствие прироста фракции выброса, расширение полости ЛЖ, даже при отсутствии клинических и ЭКГ критериев ишемии миокарда. При отсутствии ухудшений сократимости ЛЖ в зоне рубца на пике нагрузки, результаты теста считались отрицательным. Критериями прекращения нагрузки являлись возникновение приступа стенокардии, изменений ЭКГ ишемического характера, отказ больного продолжать нагрузку, достижение субмаксимальной возрастной частоты сердечных сокращений (ЧСС), возникновение серьезных нарушений ритма и проводимости, выраженного подъема артериального давления. Субмаксимальная возрастная ЧСС равнялась 85% от максимальной возрастной ЧСС, которую рассчитывали по формуле $208 - (0,7 \times \text{возраст})$ [9].

КТА выполнялась на компьютерном томографе Aquilion 64 (Toshiba, Japan) с ЭКГ-синхронизацией при задержке дыхания пациента. В исследование не включали пациентов с аллергической реакцией на йодсодержащие контрастные препараты, уровнем креатинина в крови $>1,5$ мг/дл и/или скоростью клубочковой фильтрации <40 мл/мин, весом >100 кг. Пациенты с ЧСС >70 уд./мин получали бета-адреноблокаторы для достижения ЧСС <70 уд./мин. Исследование проводилось в положении больного лежа на спине при движении стола от головы к ногам от уровня дуги аорты до диафрагмы. Протокол проведения КТА включал выполнение томограммы, нативную и артериальную фазы исследования: 1 фаза (нативная) выполнялась до введения контрастного препарата; 2 фаза (артериальная) выполнялась в спиральном режиме томографии, который обеспечивает одновременное получение 64 срезов толщиной 0,5 мм за 400 мс (время полного оборота трубки) при непрерывном движении стола с пациентом. Ток и напряжение на трубке составляли, соответственно: 400 мА и 120 кВ. Контрастный препарат (оптирей-350 или омнипак-350) в дозе 100-150 мл (1,5 мл на кг веса) вводился внутривенно со скоростью 5 мл/с автоматическим шприцем. Оценка проходимости коронарных артерий проводилась при анализе изображений сердца на поперечных томографических срезах. Для детальной оценки состояния коронарного русла на рабочей станции томографа выполнялись многоплоскостные и трехмерные реконструкции изображений с полуавтоматическим расчетом степени стеноза. Оценку коронарных артерий производили по сегментам, согласно Американской ассоциации сердца [10]. Степень стенозирования коронарных артерий определялась по следующим параметрам: проходимость коронарной артерии — отсутствие стеноза или стеноз $<50\%$; гемодинамически значимый стеноз — стеноз $>50\%$; окклюзия коронарной артерии. Качество изображений оценивалось по следующим параметрам: отличное — изображение без артефактов; хорошее — определяются незначительные артефакты от движения коронарных артерий, движения стола (step-артефакты) или умеренного кальциноза; плохое — выраженные артефакты от движения коронарных артерий, движения стола и/или кальциноза, препятствующие оценке просвета артерии. Артерии диаметром <2 мм в исследование не входили. Для оценки диагностической КТА использовались изображения только отличного и хорошего качества.

Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Количественные данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение. Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерий Шапиро-Уилка W (Shapiro-Wilk's W test). Для сравнительного анализа данных пациентов обеих групп были использованы методы непараметрической статистики: точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса — при сравнении качественных признаков, U-критерия Манна-Уитни — при сравнении количественных признаков. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05. Риск систематических ошибок оценивался согласно вопроснику QUADAS Score [11].

Результаты

По данным КАГ, СКА был выявлен у 81 (100%) мужчины и 46 (88%) из 52 женщин с типичной сте-

Таблица 1

Характеристика больных

	Стресс-ЭхоКГ (n=111)	КТА (n=82)
Возраст, лет	75±5	75±5
Мужчины/женщины	58 (51%)/53 (49%)	32 (39%)/50 (61%)
Артериальная гипертензия	111 (100%)	82 (100%)
Дислипидемия	111 (100%)	82 (100%)
Сахарный диабет	20 (18%)	22 (27%)
Курение	26 (23%)	23 (28%)
Отягощённая наследственность	22 (20%)	21 (26%)
Без поражения МКА	42 (38%)	34 (41%)
С поражением МКА	69 (62%)	48 (59%)
Поражение 1 МКА	36 (32%)	15 (31%)
Поражение 2 МКА	38 (34%)	16 (33%)
Поражение 3 МКА	37 (33%)	17 (35%)
Ствол ЛКА	5 (5%)	3 (6%)

Примечание: ЛКА — левая коронарная артерия, МКА — магистральная коронарная артерия; во всех случаях $p > 0,05$ при сравнении пациентов обеих групп.

нокардией, у 44 (68%) из 65 мужчин и 48 (42%) из 113 женщин с атипичной стенокардией, а также у 4 (14%) из 28 мужчин и 11 (22%) из 51 женщины с неангинозной болью. В связи с тем, что при высокой (>85%) частоте обнаружения СКА осуществление его неинвазивной диагностики является нецелесообразным [1], анализ диагностической значимости результатов стресс-ЭхоКГ и КТА у пациентов с типичной стенокардией не проводился. Вероятность обнаружения СКА у мужчин и женщин с атипичной стенокардией и неангинозной болью равнялась 42% (95% доверительный интервал (ДИ): 36-48%).

Стресс-ЭхоКГ была проведена 134 пациентам с атипичной стенокардией и неангинозной болью. Проба не была доведена до диагностических критериев у 23 (17%) больных. На КТА было направлено 92 пациента с атипичной стенокардией и неангинозной болью. Проведение исследования было невозможно у 10 (11%) больных из-за наличия выраженного кальциноза коронарных артерий (индекс Агатстона >400 баллов). Пациенты, у которых стресс-ЭхоКГ была доведена до диагностических критериев, не отличались по характеристике от больных, которым была проведена КТА (таблица 1).

Среди 111 пациентов, у которых стресс-ЭхоКГ была доведена до диагностических критериев, 69 (62%) больных имели СКА ($p > 0,05$ в сравнении с пациентами с атипичной стенокардией и неангинозной болью, которым была проведена КАГ). У 62 больных проба была положительной, у 7 пациентов — отрицательной. Чувствительность пробы в диагностике СКА составила 89% (95% ДИ: 80-95). Из 111 пациентов 42 (38%) больных не имели СКА. У 40 больных проба была отрицательной, у 2 — положительной. Специфичность пробы составила 95% (95% ДИ: 83-99). ПЦ+ результата равнялась 97% (95% ДИ: 89-99), ПЦ- результата — 85% (95% ДИ: 71-93),

ПТ результатов — 92% (95% ДИ: 87-95%), ОП+ результата — 17,8 (95% ДИ: 4,8-42), ОП- результата — 0,1 (95% ДИ: 0,01-0,2). Положительный результат увеличивал вероятность наличия СКА с 62% до 95%, отрицательный результат уменьшал вероятность до 16%.

Среди 82 пациентов, которым была проведена КТА, 48 (59%) больных имели СКА. У всех пациентов результаты КТА также свидетельствовали о наличии СКА. Чувствительность КТА в диагностике СКА составила 100%. У 30 (88%) из 34 пациентов без СКА результаты КТА свидетельствовали об отсутствии СКА, у 4 (12%) больных результаты КТА свидетельствовали о наличии СКА. Специфичность КТА в диагностике СКА составила 88% (95% ДИ: 80-92). ПЦ+ результата равнялась 92% (95% ДИ: 89-99), ПЦ- результата — 100%, ПТ результатов — 95% (95% ДИ: 78-99), ОП+ результата — 8,3 (95% ДИ: 3,9-12,5), ОП- результата — 0. Положительный результат КТА увеличивал вероятность наличия СКА с 59% до 86%, отрицательный результат уменьшал вероятность до 0%. В сравнении с КТА стресс-ЭхоКГ менее чувствительна и имеет более низкое значение ПЦ- результата в диагностике СКА у пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью (таблица 2). Выявлено различие в значениях ОП+ и ОП- результата обеих проб. Риск систематических ошибок исследования, согласно вопроснику QUADAS Score, равнялся 9 баллам, что является низким значением.

Обсуждение

Согласно результатам настоящего исследования, у мужчин и женщин ≥ 70 лет с типичной стенокардией частота обнаружения СКА является высокой (>85%) — 100% и 88%, соответственно. При подобной частоте обнаружения СКА неинвазивное об-

Таблица 2

Диагностическая точность стресс-ЭхоКГ и КТА в выявлении СКА

	Чувствительность	Специфичность	ПЦ+	ПЦ-	ПТ	ОП+	ОП-
КТА	100%	88%	92%	100%	95%	8,3	0
Стресс-ЭхоКГ	89%	95%	97%	85%	92%	17,8	0,1
p	0,0007	0,12	0,21	0,0003	0,4	0,02	0,004

Таблица 3

Различия между предтестовой и послетестовой вероятностью

Различие	ОП+	ОП-
Не значимое	<2	<0,5
Малое	2-5	0,5-0,2
Умеренное	5-10	0,1-0,2
Выраженное	>10	<0,1

следование с диагностической целью не показано. В связи с этим анализ диагностической точности результатов стресс-ЭхоКГ и КТА в выявлении СКА у пациентов с типичной стенокардией не проводился. О высокой предтестовой вероятности наличия СКА у мужчин ≥ 70 лет с типичной стенокардией говорится в европейских рекомендациях [1]. Согласно этим рекомендациям, вероятность наличия СКА у женщин 70-79 лет с типичной стенокардией равна 68%, что меньше, чем в настоящем исследовании. В рекомендациях Великобритании у женщин аналогичного возраста с типичной стенокардией предтестовая вероятность $>90\%$ [12], что согласуется с результатами настоящего исследования.

Согласно результатам настоящего исследования, чувствительность и специфичность КТА в диагностике СКА у пациентов ≥ 70 лет с атипичной стенокардией и неангинозной болью равна, соответственно, 100% и 88%. Подобные значения этих показателей получены в исследованиях, в которые были включены вне зависимости от возраста пациенты с промежуточной предтестовой вероятностью. В исследовании Meijboom WB, et al. (2007), чувствительность и специфичность КТА составили 100% и 84%, соответственно [13]. Согласно метаанализу результатов 18 исследований, чувствительность и специфичность КТА в диагностике СКА равна 98% (95% ДИ: 97-99%) и 82% (95% ДИ: 79-84%), соответственно [14]. Согласно результатам настоящего исследования, чувствительность и специфичность стресс-ЭхоКГ в диагностике СКА у пациентов ≥ 70 лет с атипичной стенокардией и неангинозной болью равна 89% и 95%, соответственно. Значения этих показателей несколько выше, чем в метаанализах результатов исследований, в которые включались пациенты вне зависимости от возраста. Согласно этим метаанализам, чувствительность стресс-

ЭхоКГ с ФН равнялась 83-85%, специфичность — 82-84% [15, 16]. По результатам настоящего исследования, стресс-ЭхоКГ с ФН является менее чувствительной пробой в диагностике СКА, чем КТА коронарных артерий. Обе пробы обладают сопоставимой специфичностью, что согласуется с результатами вышеприведенных исследований.

Согласно результатам настоящего исследования, ПЦ+ и ПЦ- результата КТА в диагностике СКА равняется 92% и 100%, соответственно, ПЦ+ и ПЦ- результата стресс-ЭхоКГ с ФН — 97% и 85%, соответственно. ПЦ+ и ПЦ- результата зависит от встречаемости диагностируемого заболевания среди обследуемых пациентов. Подобная закономерность делает невозможным сопоставление этих показателей в исследованиях с разной встречаемостью заболевания. В настоящем исследовании частота обнаружения СКА среди пациентов, которым проводилась КТА и стресс-ЭхоКГ, не отличалась, что позволило провести сопоставление показателей.

Оценку того, насколько результат пробы изменяет исходное представление о вероятности наличия заболевания, наиболее целесообразно осуществлять по ОП+ и ОП- результата [17]. ОП+ результата пробы говорит о том, каково соотношение частоты ИП и ЛП результатов, ОП- результата пробы — каково соотношение частоты ЛО и ИО результатов. По значениям ОП можно оценить, насколько значимо повышение или понижение послетестовой вероятности (таблица 3) [18]. Согласно результатам настоящего исследования, ОП+ и ОП- результата КТА равнялось 8,3 и 0, соответственно. Подобное значение ОП+ результата указывает на умеренно выраженные, а значение ОП- результата — на выраженные различия между предтестовой и послетестовой вероятностью наличия СКА. Сопоставимые значения этих показателей были получены в исследованиях, в которые были включены вне зависимости от возраста пациенты с промежуточной предтестовой вероятностью. В исследовании Meijboom WB, et al. (2007) [13], ОП+ и ОП- результата КТА равнялись 6,38 и 0, соответственно, в исследовании ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) [19] — 5,56 и 0,06, соответственно. Согласно результатам настоящего исследования, ОП+ и ОП- результата стресс-ЭхоКГ равнялись 17,8 и 0,1, соответ-

ственно. Подобное значение ОП+ результата свидетельствует о выраженном различии, а значение ОП- результата — об умеренно выраженном различии между предтестовой и послетестовой вероятностью наличия СКА. Значения ОП+ (11,34) и ОП- (0,17) результата стресс-ЭхоКГ с ФН на велоэргометре в исследовании Banerjee A, et al. (2012) [4] близки к тем значениям, которые были получены в представленном исследовании.

Согласно результатам настоящего исследования, положительный результат КТА увеличивает вероятность наличия СКА с 59% до 86%, отрицательный результат уменьшает вероятность до 0%. Положительный результат стресс-ЭхоКГ увеличивает вероятность с 62% до 95%, отрицательный результат уменьшает вероятность до 16%. В первом случае изменения послетестовой вероятности являются настолько выраженными, что позволяют изменить исходную промежуточную вероятность на высокую (>85%) или на низкую (<15%) вероятность. Подобное увеличение вероятности при положительном результате КТА позволяет констатировать наличие СКА, а уменьшение вероятности при отрицательном результате дает основание говорить об отсутствии СКА. Аналогичные результаты были продемонстрированы Meijboom WB, et al. (2007) [13]. Положительный результат КТА увеличивал ве-

роятность наличия СКА до 88%, отрицательный результат уменьшал вероятность до 0%. Увеличение вероятности при положительном результате стресс-ЭхоКГ также позволяет констатировать наличие СКА, а уменьшение вероятности при отрицательном результате пробы дает веские основания говорить об отсутствии СКА. Изменения вероятности наличия СКА в зависимости от результата стресс-ЭхоКГ в настоящем исследовании согласуются с изменениями вероятности, которые приведены в метаанализе [4]. Положительный результат стресс-ЭхоКГ с ФН на велоэргометре увеличивает вероятность наличия СКА с 49% до 92%, а отрицательный результат уменьшает вероятность до 16%.

Заключение

Результаты стресс-ЭхоКГ с ФН на велоэргометре сопоставимы с результатами КТА при осуществлении диагностики стабильной ИБС, обусловленной СКА, у пациентов ≥ 70 лет с атипичной стенокардией и неангинозной болью. Стресс-ЭхоКГ с ФН имеет большую диагностическую ценность положительного результата, КТА — отрицательного результата.

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

Литература/References

- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *JACC*. 2012;60(24):e44-e164. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.013.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz2425.
- Banerjee A, Newman DR, Van den Bruel A, Heneghan C. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Pract*. 2012;66:477-92. doi:10.1111/j.1742-1241.2012.02900.x.
- Rosenthal RL. The 50% coronary stenosis. *Am J Cardiol*. 2015;115(8):1162-5. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.553.
- Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;(9):703-7. doi:10.1001/jama.271.9.703.
- Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:415-37. doi:10.1093/ejehocardiography/jen175.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-67. doi:10.1016/s0894-7317(89)80014-8.
- Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *JACC*. 2001;37(1):153-6. doi:10.1016/s0735-1097(00)01054-8.
- Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5-40. doi:10.1161/01.cir.51.4.5.
- Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, et al. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol*. 2006;6:9. doi:10.1186/1471-2288-6-9.
- Smeeth L, Skinner JS, Ashcroft J, et al. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *Br J Gen Pract*. 2010;60(577):607-10. doi:10.3399/bjgp10X515124.
- Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *JACC*. 2007;50(15):1469-75. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.007.
- Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:32. doi:10.1186/1471-2261-11-32.
- Noguchi Y, Nagata-Kobayashi S, Stahl JE, et al. A meta-analytic comparison of echocardiographic stressors. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2005;21(2-3):189-207. doi:10.1007/s10554-004-5808-x.
- Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39:3322-30. doi:10.1093/eurheartj/ehy267.
- Fletcher G, Ades P, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873-934. doi:10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
- Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. Users' Guides to the Medical Literature: Essentials of Evidence-Based Clinical Practice, 2nd ed., Chicago: AMA Press, 2008. p380. ISBN: 0071590382.
- Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial *JACC*. 2008;52(21):1724-32. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.031.

Гендерные особенности сердечно-сосудистых факторов риска у студентов

Брагина А. Е., Васильева Л. В., Дружинина Н. А., Ахмедова З. Ф., Брагина Г. И., Подзолков В. И.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Изучение гендерных различий в частоте факторов риска (ФР) болезней системы кровообращения у студентов медицинского высшего учебного заведения.

Материал и методы. Было обследовано 74 мужчины и 143 женщины, обучающихся в медицинском высшем учебном заведении. Проводилась оценка поведенческих и биологических ФР. Психосоциальный статус участников оценивался путем анкетирования: с целью оценки уровня тревоги и депрессии по госпитальной шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) и уровня стресса по опроснику "Шкала воспринимаемого СТРЕССА-10". Статистический анализ результатов проводился с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc).

Результаты. Среди мужчин регистрировалась достоверно большая доля лиц с избыточным весом (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²), более высокие уровни артериального давления (АД), холестерина, курение. Среди женщин выявлялся больший процент лиц с тахикардией, малоподвижным образом жизни, нарушением качества сна и засыпания. Продолжительность сна у обследованных молодых женщин достоверно ниже, а уровни тревоги, депрессии и стресса выше по сравнению с мужчинами. Выявлены достоверные связи между полом и психологическими факторами. Среди студенток выявлен ряд корреляционных связей психологических факторов с такими параметрами, как частота сердечных сокращений, уровень общего холестерина, нарушения засыпания и качество сна. У студентов-

мужчин выявлены достоверные взаимосвязи уровня тревоги с повышением АД, уровнем стресса и занятием спортом, а также наличием болезней системы кровообращения у отца.

Заключение. Выявлены гендерные особенности ФР с большей их частотой среди обследованных студентов-мужчин метаболических нарушений и более высоких цифр АД, а среди женщин — психологических факторов и низкой физической активности. Эти особенности целесообразно учитывать при разработке и внедрении индивидуальных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в студенческих сообществах.

Ключевые слова: гендерность, факторы риска, студенты, избыточный вес, нарушение сна, психосоциальный статус.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/03-2020

Рецензия получена 09/04-2020

Принята к публикации 28/04-2020



Для цитирования: Брагина А. Е., Васильева Л. В., Дружинина Н. А., Ахмедова З. Ф., Брагина Г. И., Подзолков В. И. Гендерные особенности сердечно-сосудистых факторов риска у студентов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2520. doi:10.15829/1728-8800-2020-2520

Gender specificities of cardiovascular risk factors in students

Bragina A. E., Vasilieva L. V., Druzhinina N. A., Akhmedova Z. F., Bragina G. I., Podzolkov V. I.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To study gender differences in the prevalence of cardiovascular risk factors (RF) among higher education medical students.

Material and methods. We examined 74 men and 143 women studying at higher education medical institution. Behavioral and biological RF were evaluated. Psychoemotional status of participants was evaluated by Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Perceived Stress Scale-10 (PSS-10). Statistical analysis was carried out using the software package Statistica 10.0 (StatSoft Inc).

Results. Among men, a significantly higher percentage of patients with overweight (body mass index ≥ 25 kg/m²), higher blood pressure (BP), higher level of cholesterol, and smoking were recorded. Among women, a higher percentage of patients with tachycardia, a sedentary lifestyle, impaired sleep quality and falling asleep were recorded. Sleep duration in young women was significantly lower, and the level of anxiety, depres-

sion and stress were higher compared to men. Significant relationships between gender and psychological factors have been identified. Among women, correlations of psychological factors with such parameters as heart rate, total cholesterol, falling asleep and sleep quality were revealed. Among men, significant correlations of anxiety with increased BP, stress and exercise, as well as the presence of cardiovascular diseases in the father were revealed.

Conclusion. Gender specificities of RF were revealed: among men — higher frequency of metabolic disorders and higher blood pressure, and among women — psychological factors and low physical activity. It is reasonable to take them into account when developing and implementing individual diagnostic, treatment and prophylactic measures in students.

Key words: gender, risk factors, students, overweight, sleep disorder, psychoemotional status.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vlubv@mail.ru

Тел.: +7 (903) 539-85-38

[Брагина А. Е. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Васильева Л. В.* — к.м.н., ассистент кафедры, ORCID: 0000-0001-5730-7837, Дружинина Н. А. — к.м.н., ассистент кафедры, ORCID: 0000-0001-8397-0210, Ахмедова З. Ф. — студент Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-4483-8820, Брагина Г. И. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0558-7096, Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609].

Relationships and Activities: none.

Bragina A. E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Vasilieva L. V.* ORCID: 0000-0001-5730-7837, Druzhinina N. A. ORCID: 0000-0001-8397-0210, Akhmedova Z. F. ORCID: 0000-0002-4483-8820, Bragina G. I. ORCID: 0000-0002-0558-7096, Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609.

*Corresponding author: vlubv@mail.ru

Received: 18/03-2020

Revision Received: 09/04-2020

Accepted: 28/04-2020

For citation: Bragina A. E., Vasilieva L. V., Druzhinina N. A., Akhmedova Z. F., Bragina G. I., Podzolkov V. I. Gender specificities of cardiovascular risk factors in students. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2520. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2520

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БСК — болезни системы кровообращения, ВУЗ — высшее учебное заведение, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОР — отношение рисков, ОХС — общий холестерин, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений, ESC/ESH — European Society of Cardiology/European Society of Hypertension, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale.

Введение

Современная парадигма здравоохранения основывается на концепции 4П-медицины, а именно предикции, превентивности, персонализации и партисипативности/партнерстве [1]. Именно этот подход может способствовать сохранению здоровья, исходя из индивидуальных особенностей при активном участии самого пациента, что предусматривает раннее выявление факторов риска (ФР), стратификацию групп населения по уровню нагрузки ФР, составление персонализированных схем профилактики.

Современными реалиями нашего общества является низкая осведомленность пациентов о состоянии собственного здоровья. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) осведомленность о наличии артериальной гипертензии (АГ) в Российской Федерации составляет 67,5% среди мужчин и 78,9% среди женщин [2]. При этом, внедрение регулярного обследования, начиная с молодого возраста, для составления персонализированного плана приоритетных превентивных мероприятий возможно только при условии ориентации молодежи на партисипативность, т.е. ответственное отношение к собственному здоровью.

Предиктивная направленность медицины в целом, и кардиологии в частности, определяет активный поиск новых ФР развития болезней системы кровообращения (БСК). Оценивается огромное количество факторов, потенциально влияющих на течение БСК, на патогенетические процессы, приводящие к инвалидирующим осложнениям и смерти, пересматриваются и снижаются целевые цифры артериального давления (АД), пороговые значения скорости пульсовой волны [3, 4]. В последних рекомендациях ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension), 2018г, расширился перечень значимых ФР как за счет метаболических (мочевая кислота), гемодинамических (частота сердечных сокращений, ЧСС), так и психосоциальных, и социально-экономических [3].

Индивидуализация тактики лечения и профилактики заболеваний лежит в основе персонализиро-

ванной медицины, одним из основных компонентов которой является гендерный подход. Это делает актуальным выявление как половых различий частоты ФР БСК, так и психосоциальных особенностей, что может способствовать совершенствованию дальнейшей тактики превентивных мероприятий и способствовать вовлечению в них людей, начиная с молодого возраста.

Цель исследования — изучение гендерных различий в частоте ФР БСК у студентов-медиков.

Материал и методы

Было обследовано 217 молодых здоровых добровольцев — студентов медицинского высшего учебного заведения (ВУЗа): 74 мужчины и 143 женщины.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все участники подписали добровольное информированное согласие. Критериями включения были статус занятости — студент медицинского ВУЗа и согласие на участие в исследовании.

Всем обследуемым проведено офисное измерение АД, ЧСС, роста и веса с расчетом индекса массы тела (ИМТ), определение концентрации в крови общего холестерина (ОХС). Проводилась оценка наличия таких поведенческих и биологических ФР, как курение и его интенсивность, уровень физической активности, качество и продолжительность сна. Малоподвижным образом жизни считали уровень физической нагрузки <90-150 мин аэробных упражнений в нед. [4]. Психосоциальный статус участников оценивался путем анкетирования: с целью оценки уровня тревоги и депрессии по госпитальной шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [5] и уровня стресса по опроснику “Шкала воспринимаемого СТРЕССА-10” [6, 7].

Статистический анализ результатов проводился с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc). Данные представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения или медианы и межквартильного интервала. Доля признака в выборке выражена в процентном соотношении. При сравнении групп для измерения уровня достоверности различий использовался непараметрический метод Манна-Уитни. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия χ^2 . Корреляции рассчитывались непараметрическим методом Спирмена. За уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Таблица 1

Характеристика обследованных групп студентов-медиков

	Мужчины (n=74)	Женщины (n=143)	p
Возраст, годы	20,8±1,8	20,8±1,9	0,537
ИМТ, кг/м ²	23,3±3,1	21,6±3,2	0,000
Среднее САД, мм рт.ст.	124,2±16,6	113,8±14,6	0,000
Среднее ДАД, мм рт.ст.	75,7±7,1	70,4±7,2	0,000
ЧСС, уд./мин	73,2±10,9	77,6±10,5	0,002
ОХС, ммоль/л	4,7 [3,95;5,4]	3,91 [3,74;4,94]	0,03

Примечание: ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое АД.

Таблица 2

Гендерные различия сердечно-сосудистых факторов риска у студентов-медиков

Факторы риска	Мужчины	Женщины	p
Избыточный вес, %	22,5	13,8	0,000
АД, %			
– оптимальное	33,8	74,6	
– нормальное	39,7	13,5	
– высокое нормальное	7,4	1,6	
– АГ	19,1	10,3	0,000
Курение, %	49,3	31,9	0,020
ЧСС >80 уд./мин, %	23,9	27,8	0,002
Гиперхолестеринемия, %	25	20	>0,05
Малоподвижный образ жизни, %	27,4	51,8	0,000
Нарушение качества сна, %	17,8	42,6	0,000
Нарушение засыпания, %	19,2	50,4	0,000
Длительность сна <6 ч, %	12,3	30	0,003

Таблица 3

Гендерные особенности психологических факторов у студентов-медиков

	Мужчины	Женщины	p
HADS тревога, баллы	4 (3-6)	8 (6-11)	0,000
HADS депрессия, баллы	4 (2-6)	5 (3-7)	0,028
Шкала Стресс-10, баллы	23 (19-29)	30 (25-34,5)	0,000

Результаты

Основные клинические характеристики приведены в таблице 1. Обследованные подгруппы студентов мужского и женского пола были одинакового возраста. Выявлены достоверные различия в ряде показателей. У мужчин отмечены достоверно более высокие показатели АД и ИМТ ($p=0,000$).

Выявлены различия в частоте сердечно-сосудистых ФР (таблица 2). Среди мужчин регистрировалась достоверно большая доля лиц с избыточным весом (ИМТ ≥ 25 кг/м²), более высокие уровни АД, в т.ч. АГ — 19,1% vs 10,3% у женщин ($p=0,000$). Доля курящих мужчин была выше (49,3% vs 31,9% у женщин, $p=0,020$), что согласуется с общепопуляционными данными. Среди большего процента женщин выявлялась тахикардия (ЧСС >80 уд./мин), которая включена в рекомендации ESC/ESH 2018г как ФР БСК. Для них также более характерны малоподвиж-

ный образ жизни, нарушения качества сна и засыпания (таблица 2). Продолжительность сна у обследованных молодых женщин достоверно ниже, чем у мужчин (6 (5-7) ч и 7 (5-7) ч, соответственно, $p=0,006$).

Для обследованных студенток были более характерны психологические нарушения. Согласно результатам анкетирования по шкале HADS и “Шкале воспринимаемого СТРЕССА-10”, у них выявлены достоверно более высокие уровни тревоги, депрессии и стресса (таблица 3); среди большего процента женщин отмечались высокие показатели тревоги как субклинического, так и клинического уровня (30,8/24,5% по сравнению с 12,2/4,1% у мужчин, $p=0,000$), субклинической/клинической депрессии (15,4/6,3% по сравнению с 8,1/1,4% у мужчин, $p=0,030$) и клинически значимого стресса (43,4% по сравнению с 13,5% у мужчин, $p=0,000$) (рисунок 1).

При проведении корреляционного анализа выявлены достоверные связи между полом и психологическими факторами: коэффициент корреляции составил $-0,5$ с уровнем тревоги ($p<0,05$), $-0,4$ с уровнем стресса ($p<0,05$). Кроме этого, среди студенток выявлен ряд корреляционных связей психологических факторов с такими параметрами, как ЧСС, уровень ОХС, нарушения засыпания и качество сна (таблица 4, рисунок 2), которые отсутствовали у мужчин.

В противоположность этому, у студентов-мужчин выявлены достоверные взаимосвязи уровня тревоги с повышением АД, уровнем стресса и занятием спортом, а также наличием БСК у отца (таблица 5).

Обсуждение

Оценка гендерных особенностей заболеваний и их ФР является наиболее доступным подходом к выработке персонализированных лечебно-профилактических подходов. Современное студенчество характеризуется низкой осведомленностью и недостаточно активным отношением к собственному здоровью [8].

В нашей работе выявлены гендерные различия в частоте сердечно-сосудистых ФР у относительно

Таблица 4

Корреляционные связи психологических факторов с рядом параметров у обследованных студентов

	ЧСС	ОХС	Нарушение засыпания	Нарушение качества сна
Уровень тревоги	0,3*	0,3	0,2	0,3*
Уровень депрессии	0,2	0,7*	0,2	0,2
Уровень стресса	0,1	0,7*	0,3*	0,3*

Примечание: * — $p < 0,05$.

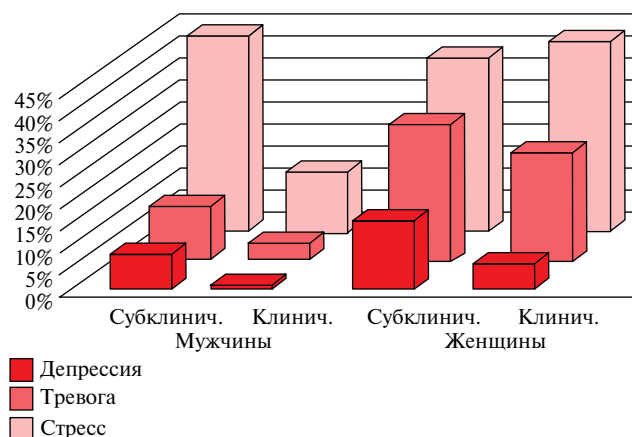


Рис. 1 Доля лиц с проявлениями депрессии, тревоги и стресса среди обследованных студентов-медиков.

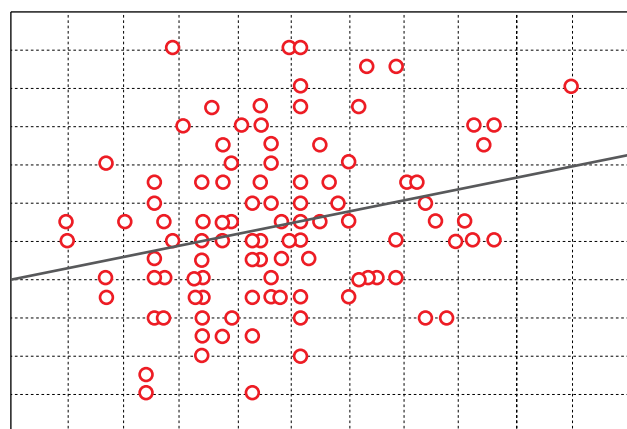


Рис. 2 Корреляция между уровнем тревоги и ЧСС у студентов.

Таблица 5

Корреляционный анализ у студентов-мужчин

	Повышение АД	Занятие спортом	Наличие БСК у отца
Уровень тревоги	0,3*	-0,1	0,02
Уровень депрессии	-0,04	-0,2	-0,3
Уровень стресса	0,2	-0,4*	-0,6*

Примечание: * — $p < 0,05$.

здоровых лиц молодого возраста — студентов-медиков. Среди мужчин (средний возраст $20,8 \pm 1,8$ лет) зафиксирована более высокая доля значимых ФР БСК, таких как избыточная масса тела, курение, гиперхолестеринемия и более высокие уровни АД. Сходные данные получены в ряде исследований как зарубежных, так и отечественных [9-12]. В своей работе Кочергина А. М. и др. (2018), изучая ФР среди российских студентов, также выявили достоверно большие значения АД и ИМТ у мужчин по сравнению с женщинами [11]. Евсеева М. Е. (2015), проводя гендерный анализ ФР у студентов Ставропольского университета, отметила, что у мужчин достоверно чаще встречались АГ, повышенные значения ИМТ и курение, тогда как у женщин — гиподинамия и низкая стрессоустойчивость [12]. Имеются данные о том, что женщины чаще переоценивают свой вес, что, по-видимому, способствует их стремлению к более здоровому образу жизни в виде отказа от курения, правильному пищевому поведению и поддержанию нормальной массы тела [9, 10]. В работе Golding J, et al. (2019) изучалось влияние курения отцов на появление избыточной массы тела

у их сыновей. Было выявлено, что у тех отцов, которые регулярно курили до наступления половой зрелости, сыновья подвергались более высокому риску появления избыточной массы тела, по сравнению с их дочерьми [13]. Более высокая распространенность курения среди мужчин характерна для популяции России в целом. Среди причин данной закономерности отмечают сугубо психологические феномены. Было установлено, что значительное влияние на курение среди учащихся мужчин оказывает окружение, а именно курение отца и курение друзей. Выявлено, что подростки, которые имеют курящего члена семьи, курят в 3 раза чаще, а те, у кого были курящие друзья, в 5 раз чаще подростков без курящего окружения [14]. Еще одной из возможных причин гендерного различия в распространенности курения может быть более критическое отношение женщин к своему организму и соответствующее стремление к отказу от курения [10].

Более высокая распространенность АГ у мужчин неоднократно продемонстрирована в эпидемиологических исследованиях. Уровни систолического, диастолического и пульсового АД у мужчин выше,

чем у женщин, начиная с подросткового возраста и до 60 лет [15]. В качестве объяснения подобного гемодинамического феномена указывается на более высокий рост мужчин и больший размер внутренних органов, а соответственно большую протяженность и сопротивление сосудистого русла, меньшее относительное количество жировой ткани и большее — мышечной. Однако более низкие уровни АД у женщин обусловлены и гормональными факторами, поскольку известно, что АД в женской части популяции имеет склонность к росту после 55 лет, а в более старших возрастных группах даже превосходит эти показатели у мужчин [16]. Это связывают с участием половых гормонов в регуляции АД. Было показано, что дефицит эндогенных эстрогенов и прогестерона в сочетании с гиперандрогенией способствуют развитию АГ [16]. С наступлением половой зрелости у мальчиков наблюдаются интенсивный прирост уровня тестостерона, что, в свою очередь, способствует активации ренин-ангиотензиновой системы. Формирующийся в результате этого каскад патологических процессов заключается в повышении периферического сосудистого сопротивления, стимуляции окислительных, профибротических процессов, дисфункции эндотелия и повышении АД [17].

Наряду с этим, среди обследованных авторами студенток (средний возраст $20,8 \pm 1,9$ лет) выявлялся больший процент лиц, имеющих психологические факторы, включенные в новых рекомендациях ESC/ESH 2019г в перечень ФР [3]. Помимо этого, среди них была более высока доля женщин, ведущих малоподвижный образ жизни, что согласуется с данными других авторов [18]. Одной из возможных причин гендерного различия по физической активности является разное отношение к спорту у мужчин и женщин. Мужчины больше занимаются и интересуются спортом ввиду того, что воспринимают его, как способ приобретения авторитета в обществе. Женщины, наоборот, избегают спорта, т.к. в их представлении спорт может быть угрозой женственности [18]. Процент женщин с тахикардией был достоверно выше, что совпадает с данными американских авторов [16, 18]. Одним из объяснений таких гендерных различий может быть неодинаковый уровень физической активности у обследованных мужчин и женщин. Имеются данные о том, что ЧСС у физически более активных лиц ниже, по сравнению с теми, кто ведет сидячий образ жизни [19].

Значение нарушений качества сна и его продолжительности для риска развития сердечно-сосудистой патологии продемонстрировано в нескольких исследованиях [20, 21]. В крупномасштабном исследовании на примере >60 тыс. человек было показано, что с повышенным риском коронарной болезни сердца связаны длительность сна <6 ч/сут.

(отношение рисков (ОР) 1,13, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,23), неглубокий сон (ОР 1,21, 95% ДИ 1,10–1,32) и трудности засыпания/использование снотворных средств (ОР 1,40, 95% ДИ 1,25–1,56) [20]. Высокая распространенность нарушений сна среди российских студентов-медиков описана в литературе, но гендерный анализ проведен не был [8]. Нарушения сна чаще регистрировались у женщин. Одним из возможных объяснений подобной закономерности могут быть гормональные различия. Менструальный цикл характеризуется циклическими изменениями выработки гормонов, в т.ч. эстрадиола, прогестерона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина и гормона роста, которые, помимо регуляции репродуктивной функции, оказывают существенное влияние на сон и другие циркадные ритмы. Нарушения сна, как проявления предменструального синдрома, регистрируется у 3–8% женщин репродуктивного возраста и проявляются бессонницей, частыми пробуждениями, неприятными снами/ночными кошмарами, плохим качеством сна [22]. Описана взаимосвязь между нарушением качества сна и эндотелиальной дисфункцией, проявляющейся дисбалансом вазоконстрикторов/вазодилаторов, увеличением свертываемости крови, усилением выработки цитокинов, факторов роста, что также может способствовать развитию БСК [21].

Среди женской подгруппы нами выявлена достоверно большая доля лиц и более высокие показатели, характеризующие уровни тревоги, депрессии и стресса. В настоящее время широко изучаются факторы, влияющие на состояние и динамику ментального здоровья у молодых людей. Использование смартфонов, трудности, связанные с материнством, физические нагрузки, пищевые привычки, диета и нарушения сна в различных исследованиях коррелировали с симптомами тревоги, депрессии и стресса [23–27]. Выявленная авторами достоверная положительная связь между уровнем тревоги/стресса и нарушениями засыпания и качества сна у женщин хорошо известна. В ряде исследований было показано, что у молодых людей проблемы со сном могут иметь неблагоприятное влияние на интеллектуально-мнестические функции [27–29]. Было обнаружено, что студенты, имеющие плохое качество сна, практически в 5 раз чаще имеют различные психические расстройства (например, тревога или депрессия) [28]. В исследовании с участием 500 студентов было выявлено, что ~30% обучающихся имеют клинически значимую тревогу и она достоверно связана с качеством сна [29]. Известно, что такие качества, как внимание, сосредоточенность и целеустремленность, во многом зависят от продолжительности и качества сна. Таким образом, плохое качество сна, его недостаток приводят к нарушению когнитивных функций,

и влияют на успехи в учебе [27]. Имеются данные о том, что позднее детство и ранний подростковый возраст являются наиболее уязвимыми моментами, когда нарушения сна и тревожные расстройства особенно выражены и могут способствовать формированию различных эмоциональных и поведенческих сдвигов в более позднем возрасте. Так, наличие тревожности и депрессии в раннем возрасте способствует повышению частоты возникновения бессонницы у взрослых [30].

У обследованной женской подгруппы были выявлены достоверные положительные связи между уровнем депрессии, стресса и концентрацией ОХС. В ранее проведенных исследованиях при повышенном стрессе также выявляли достоверные изменения параметров липидного профиля [31]. Это объясняют активацией в стрессовой ситуации секреции адренокортикотропного гормона, который стимулирует синтез адреналина и предшественников кортизола, что, в свою очередь, способствует нарушениям липидного обмена, а именно снижению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и повышению уровня ОХС за счет холестерина липопротеинов низкой плотности [31].

Выявленные корреляционные связи между уровнем тревоги и ЧСС в женской подгруппе, тревогой и АД в мужской подгруппе также имеют патогенетическое основание. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadrenal-овой систем у пациентов с тревожными расстройствами сопровождается нарастанием ЧСС, сосудистого сопротивления и повышением АД. У студентов-мужчин была выявлена достоверная отрица-

тельная связь между уровнем стресса и занятием спортом. Имеются данные о том, что занятия спортом способствуют снижению уровня стресса. При проведении сравнения было показано, что активное времяпрепровождение более эффективно для профилактики стресса, чем пассивные формы досуга, в т.ч. просмотр телевизора или социальный досуг [32].

Заключение

Сохранение здоровья молодого поколения является одной из приоритетных задач национальной программы “Здравоохранение”. Это предусматривает раннее выявление ФР и проведение адресных программ профилактики развития социально-значимых заболеваний, к которым относятся БСК. Высокая частота различных ФР и их сочетаний свидетельствуют о неблагоприятном профиле риска среди студенческой молодежи, на который могут влиять как необратимые биологические, так потенциально модифицируемые социальные и гигиенические факторы. В настоящей работе выявлены гендерные особенности ФР с большей частотой среди обследованных студентов-мужчин метаболических нарушений и более высоких цифр АД, а среди женщин — психологических факторов и низкой физической активности. Эти особенности целесообразно учитывать при разработке и внедрении индивидуальных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в студенческих сообществах.

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

Литература/References

1. Auffray C, Charron D, Hood L. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future. *Genome Med.* 2010;2(8):57. doi:10.1186/gm178.
2. Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
3. 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. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71:1269-324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066.
5. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
6. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* 1983;24(4):385-96. doi:10.2307/2136404.
7. Ababkov VA, Barisnikov K, Vorontzova-Wenger OV, et al. Validation of the Russian version of the questionnaire “Scale of perceived stress-10”. *Vestnik of Saint-Petersburg University. Series 16. Psychology. Education.* 2016;2:6-15. (In Russ.) Абабков В.А., Барышникова К., Воронцова-Венгер О.В. и др. Валидизация русскоязычной версии опросника “Шкала воспринимаемого стресса-10”. *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 16. Психология. Педагогика.* 2016;(2):6-15. doi:10.21638/11701/spbu16.2016.202.
8. Berdiev RM, Kiryushin VA, Motalova TV, et al. Health state of medical students and its determinants. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I. P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald].* 2017;25(2):303-15. (In Russ.) Бердиев Р.М., Кирюшин В.А., Моталова Т.В., Мирошникова Д.И. Состояние здоровья студентов-медиков и факторы его опреде-

- ляющие. Росс мед-биол. вестник им. акад. И.П. Павлова. 2017;25(2):303-15. doi:10.23888/PAVLOVJ20172303-315.
9. Lee Y. Slender women and overweight men: gender differences in the educational gradient in body weight in South Korea. *Int J Equity Health*. 2017;16:202. doi:10.1186/s12939-017-0685-9.
10. Jankauskiene R, Baceviciene M. Body Image Concerns and Body Weight Overestimation Do Not Promote Healthy Behaviour: Evidence from Adolescents in Lithuania. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(5):864. doi:10.3390/ijerph16050864.
11. Kochergina AM, Leonova VO, Rubanenko OA, et al. Cardiovascular risk factors in medical university students (Research within international project may measurement month initiative). *Medicine in Kuzbass*. 2018;17(1):39-43. (In Russ.) Кочергина А.М., Леонова В.О., Рубаненко О.А. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов медицинского университета (Исследование в рамках международного проекта "МММ17"). *Медицина в Кузбассе*. 2018;17(1):39-43.
12. Evseyeva ME. Risk factors and vascular remodeling, as indicators of cardiovascular wellbeing of students. Results of youth medical examinations at the centre of student's health of StGMU. *Meždunarodnyj naučno-issledovatel'skij žurnal (International Research Journal)*. 2015; 8(39) Part 3:101-6. (In Russ.) Евсеева М.Е. Факторы риска и сосудистое ремоделирование, как показатели кардиоваскулярного благополучия студентов. Результаты вузовской диспансеризации на базе центра студенческого здоровья СтГМУ. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015;8(39) часть 3:101-6. doi:10.18454/IRJ.2227-6017.
13. Golding J, Gregory S, Northstone K, et al. Investigating Possible Trans/Intergenerational Associations With Obesity in Young Adults Using an Exposome Approach. *Front Genet*. 2019;10:314. doi:10.3389/fgene.2019.00314.
14. Albangy FH, Mohamed AE, Hammad SM. Prevalence of smoking among male secondary school students in Arar City, Saudi Arabia. *The Pan Afr Med J*. 2019;32:156. doi:10.11604/pamj.2019.32.156.18558.
15. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Differences between men and women in ambulatory blood pressure thresholds for diagnosis of hypertension based on cardiovascular outcomes. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):221-32. doi:10.3109/07420528.2012.701487.
16. Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, et al. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1374-80.
17. Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova JN, et al. Central and humoral mechanisms for arterial hypertension in women. *Systemic Hypertension*. 2015;1:76-82. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Колода Ю.А. Центральные и гуморальные механизмы формирования артериальной гипертензии у женщин. *Системные гипертензии*. 2015;1:76-82.
18. Claros JAV, Álvarez CV, Sánchez JHP. Sedentary lifestyle level in nine cities of Colombia: cluster analysis. *Arch Med Deporte*. 2016;33(4):253-8.
19. Black A, Murray L, Cardwell C, et al. Secular trends in heart rate in young adults, 1949 to 2004: analyses of cross sectional studies. *Heart*. 2006;92(4):468-73. doi:10.1136/hrt.2005.067777.
20. Lao XQ, Liu X, Deng HB, et al. Sleep Quality, Sleep Duration, and the Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study With 60,586 Adults. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(1):109-17. doi:10.5664/jcsm.6894.
21. Kohansieh M, Makaryus AN. Sleep Deficiency and Deprivation Leading to Cardiovascular Disease. *Int J Hypertension*. 2015;(1):615681. doi:10.1155/2015/615681.
22. Nowakowski S, Meers J, Heimbach E. Sleep and Women's Health. *Sleep Med Res*. 2013;4(1):1-22. doi:10.17241/smr.2013.4.11.
23. Elhai JD, Rozgonjuk D, Yildirim C, et al. Worry and anger are associated with latent classes of problematic smartphone use severity among college students. *J Affect Disord*. 2019;246:209-16. doi:10.1016/j.jad.2018.12.047.
24. McLeish J, Redshaw M. "Being the best person that they can be and the best mum": a qualitative study of community volunteer doula support for disadvantaged mothers before and after birth in England. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):21. doi:10.1186/s12884-018-2170-x.
25. Song C, Ikei H, Kagawa T, et al. Effects of Walking in a Forest on Young Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(2):229. doi:10.3390/ijerph16020229.
26. Takagi A, Toda M, Ikegawa A. Dietary Patterns and Related Factors among Female University Students. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2019;74(0). doi:10.1265/jjh.18027.
27. Norbury R, Evans S. Time to think: Subjective sleep quality, trait anxiety and university start time. *Psychiatry Res*. 2019;271:214-9. doi: 10.1016/j.psychres.2018.11.054
28. Haregu A, Gelaye B, Pensuksan WC, et al. Circadian rhythm characteristics, poor sleep quality, daytime sleepiness and common psychiatric disorders among Thai college students. *Asia Pac Psychiatry*. 2015;7(2):182-9. doi:10.1111/appy.12127.
29. Choueiry N, Salamoun T, Jabbour H, et al. Insomnia and Relationship with Anxiety in University Students: A Cross-Sectional Designed Study. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149643. doi:10.1371/journal.pone.0149643.
30. McMakin DL, Alfano CA. Sleep and Anxiety in Late Childhood and Early Adolescence. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(6):483-9. doi:10.1097/YCO.0000000000000204.
31. Maduka IC, Neboh EE, Ufelle SA. The relationship between serum cortisol, adrenaline, blood glucose and lipid profile of undergraduate students under examination stress. *Afr Health Sci*. 2015;15(1):131-6. doi:10.4314/ahs.v15i1.18.
32. Kim JH, McKenzie LA. The Impacts of Physical Exercise on Stress Coping and Well-Being in University Students in the Context of Leisure. *Health*. 2014;6:2570-80. doi:10.4236/health.2014.619296.

Современные принципы лечения наджелудочковых тахикардий

Тарзиманова А. И., Подзолков В. И.

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

Наджелудочковые тахикардии (НЖТ) относятся к числу наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Распространенность НЖТ широко варьирует в разных странах и составляет в общей популяции 2,25 на 1 тыс. человек. Их возникновение сопровождается ухудшением качества жизни пациентов, а в ряде случаев может ухудшить прогноз. У больных с сердечно-сосудистой патологией риск развития НЖТ возрастает. Купирующая терапия пароксизмов НЖТ осуществляется дифференцировано в зависимости от стабильности гемодинамических показателей и ширины комплексов QRS. До настоящего времени лечение НЖТ остается актуальным вопросом современной кардиологии, т.к. несмотря на большие возможности катетерной аблации, антиаритмическая терапия занимает важное место в купировании пароксизмов НЖТ и профилактике ее рецидивов.

Ключевые слова: наджелудочковые тахикардии, лечение, антиаритмическая терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/07-2020

Получена рецензия 20/07-2020

Принята к публикации 03/08-2020



Для цитирования: Тарзиманова А. И., Подзолков В. И. Современные принципы лечения наджелудочковых тахикардий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2694. doi:10.15829/1728-8800-2020-2694

Modern treatment of supraventricular tachycardia

Tarzmanova A. I., Podzolkov V. I.

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

Supraventricular tachycardia (SVT) is one of the most common arrhythmias. The prevalence of SVT varies widely in different countries and is 2,25 per 1,000 people in the general population. SVT reduce the quality of life of patients, and in some cases can worsen the prognosis. In patients with cardiovascular disease, the risk of SVT increases. Therapy of SVT is selected depending on the stability of hemodynamic and the QRS width. Until now, the treatment of SVT remains an urgent issue of modern cardiology, since despite the high effectiveness of catheter ablation, antiarrhythmic therapy plays an important role.

Key words: supraventricular tachycardia, treatment, antiarrhythmic therapy.

Tarzmanova A. I.* ORCID: 0000-0001-9536-8307, Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609.

*Corresponding author: tarzmanova@mail.ru

Received: 16/07-2020

Revision Received: 20/07-2020

Accepted: 03/08-2020

For citation: Tarzmanova A. I., Podzolkov V. I. Modern treatment of supraventricular tachycardia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2694. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2694

Relationships and Activities: none.

AB — атриовентрикулярный, АВРТ — атриовентрикулярные реципрокные тахикардии, АВУРТ — атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, БАБ — бета-адреноблокаторы, ДПП — дополнительный предсердно-желудочковый путь, НЖТ — наджелудочковые тахикардии, ПТ — предсердная тахикардия, синдром WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов).

Наджелудочковые тахикардии (НЖТ) относят к числу наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, они составляют 4/5 от общего числа тахикардий [1]. НЖТ занимают промежуточное место между потенциально летальными и доброкачественными аритмиями, их возникновение сопровождается ухудшением качества жизни

пациентов, а в ряде случаев может ухудшить прогноз.

Распространенность НЖТ широко варьирует в разных странах, и составляет в общей популяции 2,25 на 1 тыс. человек, при этом у женщин риск развития НЖТ в 2 раза выше, чем у мужчин [2]. НЖТ возникают у пациентов всех возрастных групп,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tarzmanova@mail.ru

Тел.: +7 (903) 621-00-75

[Тарзиманова А. И.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-0758-5609].

однако у молодых людей без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний чаще НЖТ обусловлена наличием функционирующих дополнительных проводящих путей, а в старших возрастных группах — нарушением функции атриовентрикулярного (АВ)-узла [3]. У больных с сердечно-сосудистой патологией риск развития НЖТ возрастает.

До настоящего времени лечение НЖТ остается актуальным вопросом современной кардиологии, т.к. несмотря на большие возможности катетерной абляции, антиаритмическая терапия занимает важное место как в купировании пароксизмов НЖТ, так и в профилактике ее рецидивов.

Купирующая терапия пароксизмов НЖТ осуществляется дифференцировано в зависимости от стабильности гемодинамических показателей и ширины комплексов QRS [4, 5]. При нестабильной гемодинамике как у пациентов с “узкими” комплексами QRS, так и у больных с “широкими” комплексами QRS проводится синхронизированная электроимпульсная терапия.

При стабильной гемодинамике и тахикардии с “узкими” комплексами QRS (≤ 120 мсек) в первую очередь необходимо использовать вагусные приемы, которые позволяют замедлить проведение по АВ-узлу и в большинстве случаев прекратить аритмию. При их неэффективности рекомендовано внутривенное введение аденозинтрифосфорной кислоты. При отсутствии восстановления синусового

ритма у больных с высокой частотой желудочковых сокращений возможно назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция или бета-адреноблокаторов (БАБ) (рисунок 1) [6].

В исследовании Lim SH, et al. было показано, что внутривенное введение верапамила в дозе 0,075–0,15 мг/кг или дилтиазема в дозе 0,25 мг/кг в течение 2 мин приводило к восстановлению синусового ритма у 98% пациентов с НЖТ, однако в ряде случаев авторы наблюдали появление выраженной гипотензии [7]. Применение недигидропиридиновых антагонистов кальция противопоказано пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и низкой фракцией выброса левого желудочка.

Несмотря на небольшое количество работ, доказывающих эффективность внутривенного введения БАБ для купирования пароксизмов НЖТ с “узкими” комплексами QRS [8], применение препаратов этой группы с учетом их высокого профиля безопасности рекомендовано широкому пациентам и имеет класс рекомендаций IIa [1]. Одним из значимых изменений в рекомендациях 2019г можно считать отсутствие амиодарона и дигоксина в перечне препаратов для купирования пароксизмов НЖТ с “узкими” комплексами QRS.

Алгоритм купирования пароксизмов НЖТ с “широкими” комплексами QRS (> 120 мсек) и стабильной гемодинамикой включает первоначальное

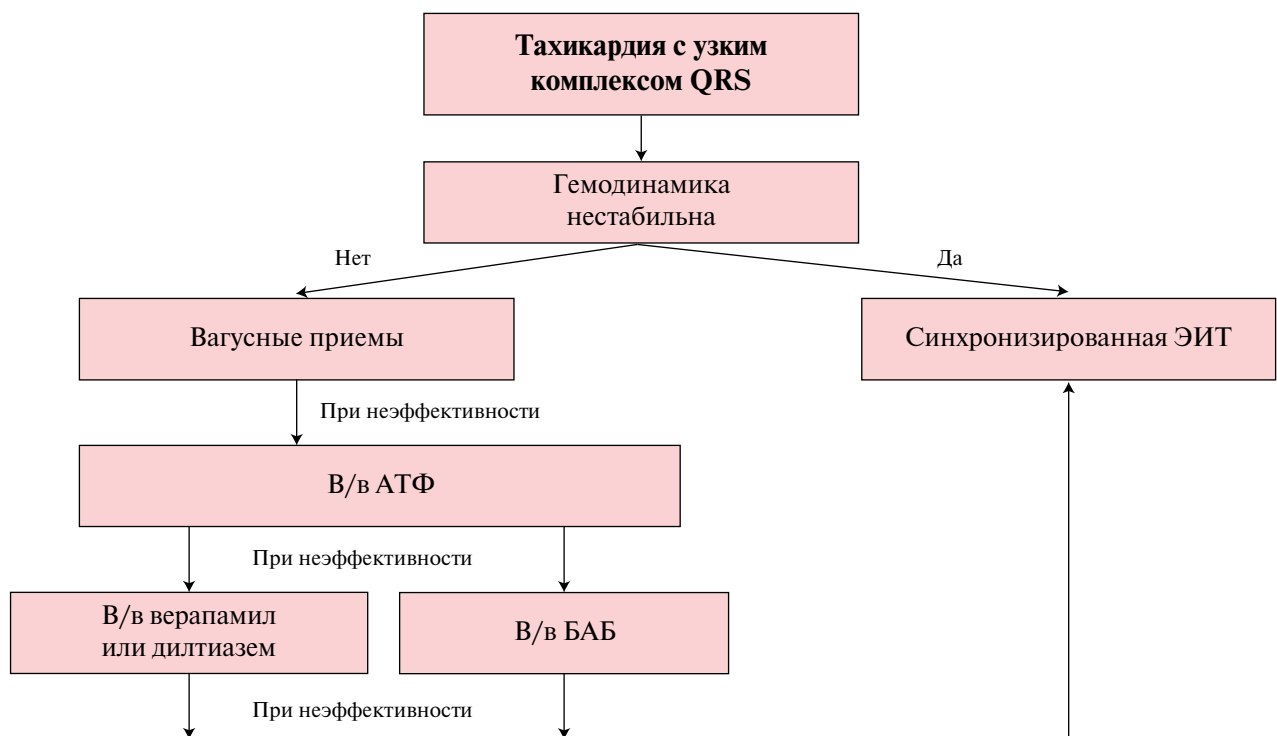


Рис. 1 Алгоритм купирования пароксизмов НЖТ с “узкими” комплексами QRS при неустоановленном диагнозе (2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia).

Примечание: АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, В/в — внутривенно, ЭИТ — электроимпульсная терапия.

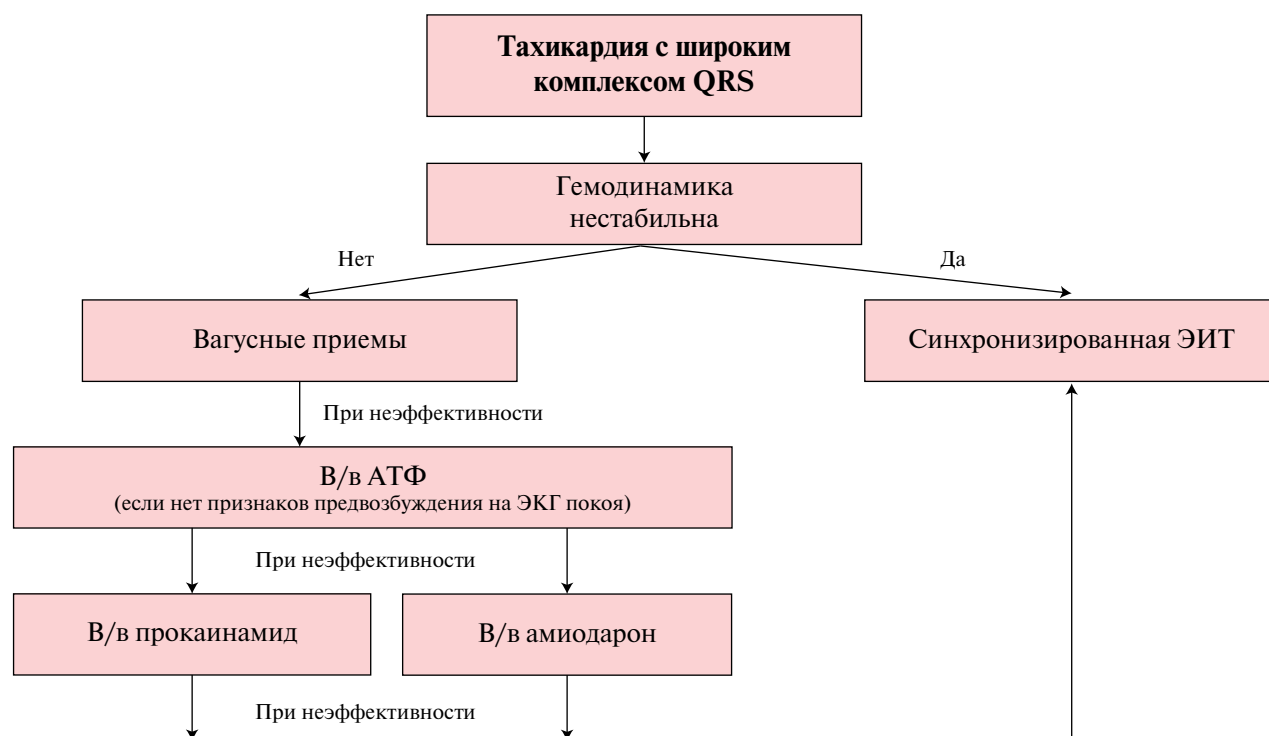


Рис. 2 Алгоритм купирования пароксизмов НЖТ с “широкими” комплексами QRS при неустоановленном диагнозе (2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia).

Примечание: АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, В/в — внутривенно, ЭИТ — электроимпульсная терапия.

использование вагусных приемов. При их неэффективности у больных без признаков предвозбуждения желудочков (дельта волны) на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя возможно внутривенное введение аденозина (рисунок 2) [9].

Назначение прокаинамида возможно больным, находящимся в стационаре, при отсутствии эффекта от введения аденозина (класс рекомендаций IIa). Внутривенное введение амиодарона обсуждается экспертами ESC (European Society of Cardiology) как альтернатива прокаинамиду для пациентов с выраженными органическими заболеваниями сердца (класс рекомендаций IIb). Верапамил не рекомендуется для купирования пароксизмов НЖТ с широкими QRS-комплексами или при развитии аритмии неизвестной этиологии [1].

Современная классификация НЖТ включает синусовую тахикардию, предсердную тахикардию (ПТ) (в т.ч. фокусную, полифокусную, трепетание предсердий (ТП)), атриовентрикулярную узловую реципрокную тахикардию (АВУРТ), атриовентрикулярные тахикардии.

Согласно последним рекомендациям ESC (2019), препаратами выбора для лечения пациентов с **синусовой тахикардией** (при наличии симптомов и после исключения обратимых причин) являются ивабрадин или БАБ. Эффективность и безопасность селективного блокатора “пейсмейкерного” тока (I_f) в синоатриальных миоцитах ивабрадина доказана

пока в небольших клинических исследованиях [10–12]. Однако блокада I_f тока может нарушить обратную связь барорецепторов, регулирующих вегетативный баланс, повышая симпатическое влияние на сердце. Поэтому в тех случаях, когда это возможно, рекомендуется использование ивабрадина совместно с БАБ. Препарат противопоказан при беременности или кормлении грудью.

При синусовой узловой re-entry тахикардии медикаментозное лечение носит эмпирический характер, данные клинических исследований отсутствуют. Достаточно эффективной и безопасной может быть катетерная абляция с хорошими отдаленными результатами [13].

Пациентам с синдромом постуральной ортостатической тахикардии с целью уменьшения симптомов рекомендуются регулярные постепенно возрастающие физические нагрузки и ежедневное употребление воды в количестве 2–3 л и более, а также 10–12 грамм хлорида натрия [14].

В лечении часто рецидивирующих пароксизмов **фокусной ПТ** предпочтение отдается методам катетерной абляции, эффективность которой при данном нарушении сердечного ритма составляет 85% [15]. По данным Chen S, et al., у большинства больных основным механизмом развития фокусной ПТ является предсердное micro re-entry [16].

Альтернативой катетерной абляции для предупреждения приступов фокусной ПТ являются БАБ,

недигидропиридиновые антагонисты кальция и антиаритмические препараты IC класса [17]. Возможно применение ивабрадина, в т.ч. в сочетании с БАБ. Необходимо отметить, что эффективность применения БАБ и недигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении фокусной ПТ изучена недостаточно. Практически нет клинических исследований, доказывающих успешное применение лекарственных препаратов этих групп в длительном удержании синусового ритма.

Среди множества современных антиаритмических препаратов IC класса особого внимания заслуживает пропafenон. Основным электрофизиологическим эффектом пропafenона является блокада трансмембранных натриевых каналов, он обладает легким β -блокирующим эффектом и умеренно блокирующим действием на кальциевые каналы. Пропafenон вызывает дозозависимое снижение скорости деполяризации, угнетает фазу 0 потенциала действия и его амплитуду в волокнах Пуркинье, что приводит к удлинению эффективного рефрактерного периода в предсердиях, АВ-узле, дополнительных пучках, и, в меньшей степени, в желудочках [18].

В исследовании Heusch A, et al. была продемонстрирована высокая эффективность применения пропafenона у молодых пациентов в профилактике фокусной ПТ. Хорошая переносимость пропafenона и удобство применения пероральной нагрузочной дозы 600 мг позволяют рекомендовать его использование не только для профилактики, но и для купирования пароксизмов ПТ [19-22].

Позиция амиодарона в лечении фокусной ПТ имеет класс доказательств Ib, применение препарата рекомендовано у пациентов с ХСН [1]. Подобное понижение позиций амиодарона связано с проаритмогенным потенциалом препарата и большим числом экстракардиальных побочных эффектов при длительном его приеме.

Другой вид предсердной тахикардии — **многофокусная ПТ** является довольно редким нарушением ритма сердца, диагностируемым у пожилых людей с хроническими заболеваниями лёгких, патологией сердечно-сосудистой системы, в ряде случаев причиной развития данной аритмии может быть гипомagneмизм или терапия теофиллином. В ведении больных с многофокусной ПТ важное место занимает лечение основного заболевания и коррекция предрасполагающих к её развитию факторов.

Пероральный прием верапамила или дилтиазема рекомендуется пациентам с рецидивирующей симптомной полифокусной ПТ в отсутствие ХСН. Определенную клиническую доказательную базу в контроле частоты сердечных сокращений (ЧСС) при многофокусной ПТ у больных с ХСН имеет метопролол. Катетерная абляция АВ-узла с им-

плантацией электрокардиостимулятора рекомендуется при рецидивирующей полифокусной ПТ, рефрактерной к медикаментозной терапии [1].

Трепетание предсердий составляет 10% среди всех НЖТ. К факторам риска появления ТП относят пожилой возраст, артериальную гипертензию, сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких, злоупотребление алкоголем. У ~50% пациентов с ТП через 8 лет наблюдения развивается фибрилляция предсердий (ФП) [23].

В лечении больных с ТП выделяют два основных направления: лечение симптомов аритмии и профилактику тромбоэмболических осложнений [24]. Наиболее эффективным методом лечения типичного ТП в настоящее время считается катетерная абляция. При проведении катетерной абляции кавотрикуспидального перешейка с достижением двунаправленного блока риск рецидива ТП составляет <10%. Однако при длительном наблюдении в послеоперационном периоде у 10-40% больных через 5 лет развиваются пароксизмы ФП, особенно часто это отмечается при наличии ФП до абляции и дилатации левого предсердия [23]. У больных с бессимптомными пароксизмами ТП для сохранения синусового ритма могут быть использованы БАБ или недигидропиридиновые антагонисты кальция.

Катетерная абляция атипичного ТП существенно менее эффективна, т.к. отмечается высокая частота рецидивов аритмии, поэтому при атипичном ТП она проводится только при неэффективности антиаритмических препаратов. По мнению экспертов ACC/AHA/HRS (American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society) и EHRA (European Heart Rhythm Association), пациентам без грубой органической патологии сердца для профилактики ТП могут быть рекомендованы антиаритмические препараты IC класса, в первую очередь пропafenон [25, 26]. При наличии систолической ХСН препаратом выбора является амиодарон.

Появление ТП сопровождается ростом числа тромбоэмболических осложнений, причиной которых может быть тромбоз левого предсердия или его ушка. Рекомендации ESC предлагают проводить профилактику тромбоэмболических осложнений при ТП с учетом тех же факторов риска, какие используются для ФП [27].

АВУРТ является наиболее распространенной тахикардией среди всех НЖТ. Она встречается чаще у женщин, чем у мужчин, и сопровождается ощущениями ритмичного сердцебиения, головокружения, пульсацией сосудов шеи.

Одним из эффективных лекарственных препаратов, который может быть использован для купирования пароксизмов АВУРТ, является пропafenон, что было продемонстрировано в работе Бунина Ю.А. и др. [28]. В исследование было вклю-

ПРОПАНОРМ®

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ
пропафенона гидрохлорид

ВОССТАНОВИТ, СОХРАНИТ ПРАВИЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ*

Реклама, ЛС-001169 от 29.04.2011



- Антиаритмический препарат 1С класса, успешно применяющийся при фибрилляции предсердий, пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях и экстрасистолиях*
- Рекомендован к применению всеми авторитетными кардиологическими сообществами*
- Имеет обширную доказательную базу в России:
 - ПРОМЕТЕЙ – многоцентровое национальное российское исследование – 2005-2007
 - ПРОСТОР – многоцентровое национальное российское исследование – 2009-2012
 - ПРОМЕТЕЙ-ИН(ИНСК) – многоцентровое национальное российское исследование – 2016-2018

* Рекомендации:
Клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», ВНОА, РКД, АССХ, 2012;
Клинические рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии
«Диагностика и лечение нарушений ритма сердца и проводимости», 2013;
Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS, 2016;
Клинические рекомендации «наджелудочковые тахикардии», ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, 2017;
Национальные рекомендации «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности», 2018.

ПРОПАНОРМ инъекционный (1 упаковка – 10 ампул по 35 мг)

Купирующая доза из расчета
2 мг/кг в/в в течение 10 минут,
например: если вес пациента 70 кг,
то ему необходимо 140 мг Пропанорма:
1 ампула – 35 мг, $140 \text{ мг} / 35 \text{ мг} = 4$ ампулы
(для одного пациента).

При необходимости через 90–120 минут
препарат можно ввести повторно.
Максимальная суточная доза 560 мг.

www.propanorm.ru

Уполномоченный представитель фирмы-производителя в России
АО «ПРОМЕДЦС» 115193, Москва, 7-я Кожуховская ул., д. 15, стр. 1, пом. 4, этаж 4
Тел./факс: (495) 665-61-03

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

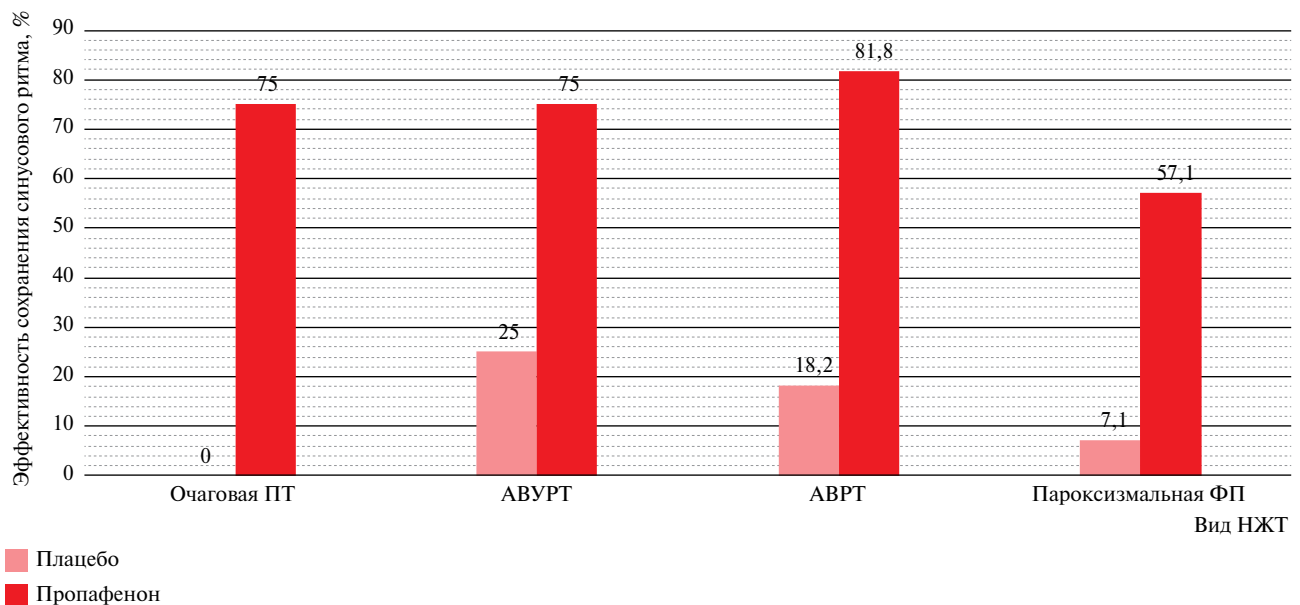


Рис. 3 Пропафенон (Пропанорм) в профилактике частых рецидивов НЖТ [20].

Примечание: АВРТ — атриовентрикулярные реципрокные тахикардии, АВУРТ — атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, НЖТ — наджелудочковые тахикардии, ФП — фибрилляция предсердий.

чено 45 больных с клинически значимыми пароксизмами НЖТ: пароксизмальной формой ФП, очаговой ПТ, АВУРТ и атриовентрикулярной реципрокной тахикардией (АВРТ) с дополнительным проводящим путем. Эффективность назначения нагрузочной дозы пропафенона (Пропанорма) для купирования пароксизмов аритмии оценивалась в сравнении с плацебо. У больных с частыми пароксизмами ФП пропафенон (Пропанорм) был эффективен в 57,1% случаев, у пациентов с очаговой ПТ и АВУРТ — в 75%, у больных с АВРТ с наличием дополнительных проводящих путей пропафенон купировал приступы аритмии в 81,8%, что значительно превышало эффективность плацебо ($p < 0,005$) (рисунок 3). Побочных эффектов при приеме нагрузочной дозы препарата не наблюдалось. Авторы сделали вывод, что у больных без тяжелого органического поражения сердца пропафенон (Пропанорм) является эффективным и безопасным препаратом для купирования пароксизмов НЖТ.

Редкие, непродолжительные, малосимптомные пароксизмы АВУРТ не требуют лечения. Больные с симптомными приступами АВУРТ нуждаются в профилактической антиаритмической терапии или катетерной абляции. Рандомизированные исследования по сравнению катетерной абляции с антиаритмической терапией демонстрируют существенное снижение частоты госпитализаций по поводу аритмии после интервенционного лечения. Катетерная абляция в настоящее время рассматривается как метод выбора для симптомных пациентов с АВУРТ [1].

АВРТ — второй по частоте после АВУРТ вид НЖТ, обусловленный наличием дополнительных внеузловых путей предсердно-желудочкового проведения. При этом дополнительные пути могут проводить импульс только антероградно, только ретроградно или в обоих направлениях. В случае антероградного проведения импульса по дополнительному предсердно-желудочковому пути (ДПП) на ЭКГ регистрируется феномен Вольфа-Паркинсона-Уайта, в случае ретроградного проведения говорят о “скрытом” дополнительном пути [29]. В зависимости от направления циркуляции волны возбуждения АВРТ подразделяют на ортодромную и антидромную. При ортодромной АВРТ у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта или скрытым ДПП импульс проводится к желудочкам по основному пути АВ проведения, а ретроградно по ДПП. Ортодромная тахикардия составляет до 90% всех случаев АВРТ. У больных с антидромной тахикардией циркуляция импульса происходит в обратном направлении: антероградно по ДПП, а ретроградно по АВ-соединению.

Катетерная абляция является методом выбора у пациентов с симптомной рецидивирующей АВРТ или ФП с проведением возбуждения по ДПП. В случаях асимптомных или нечастых эпизодов решение о выборе тактики лечения должно быть основано на соотношении риска процедуры катетерной абляции и длительного использования медикаментов [30]. Если катетерная абляция нежелательна или неосуществима, пациентам без тяжелых органических заболеваний сердца с АВРТ рекомендуется назначение пропафенона. Пропафенон может быть реко-

мендован для купирования и профилактики рецидивов НЖТ у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, препарат тормозит антеградное проведение по дополнительным путям. Высокая эффективность препарата обнаружена при лечении тахикардий с коротким рефрактерным периодом антеградного проведения.

Кроме того, эксперты ESC (2019) ещё раз отмечают, что БАБ, дилтиазем, верапамил, дигоксин и амиодарон не должны назначаться при ФП и ТП у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта из-за большой вероятности значительного возра-

стания частоты сокращений желудочков или даже их фибрилляции [1].

Таким образом, несмотря на большие возможности радиочастотной катетерной аблации в лечении различных видов НЖТ, их медикаментозная терапия занимает важное место в купировании и профилактике рецидивов данных нарушений ритма сердца.

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

Литература/References

- Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020;41(5):655-720. doi:10.1093/eurheartj/ehz467.
- Lu C-W, Wu M-H, Chen H-C, et al. Epidemiological profile of Wolff-Parkinson-White syndrome in a general population younger than 50 years of age in an era of radiofrequency catheter ablation. Int J Cardiol. 2014;174(3):530-4. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.134.
- Skov MW, Rasmussen PV, Ghousse J, et al. Electrocardiographic Preexcitation and Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality: Results From the Copenhagen ECG Study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017;10(6):e004778. doi:10.1161/CIRCEP.116.004778.
- Wittwer MR, Rajendran S, Kealley J, Arstall MA. A South Australian registry of biphasic cardioversions of atrial arrhythmias: efficacy and predictors of success. Heart Lung Circ. 2015;24(4):342-7. doi:10.1016/j.hlc.2014.10.004.
- Smith G, Taylor DM, Morgans A, Cameron P. Prehospital synchronized electrical cardioversion of a poorly perfused SVT patient by paramedics. Prehosp Disaster Med. 2013;28(3):301-4. doi:10.1017/S1049023X13000174.
- Alabad S, Sabouni A, Providencia R, et al. Adenosine versus intravenous calcium channel antagonists for supraventricular tachycardia. Cochrane Database Syst Rev. 2017;10(10):CD005154. doi:10.1002/14651858.CD005154.pub4.
- Lim SH, Anantharaman V, Teo WS, Chan YH. Slow infusion of calcium channel blockers compared with intravenous adenosine in the emergency treatment of supraventricular tachycardia. Resuscitation. 2009;80:523-8. doi:10.1016/j.resuscitation.2009.01.017.
- Das G, Tschida V, Gray R, et al. Efficacy of esmolol in the treatment and transfer of patients with supraventricular tachyarrhythmias to alternate oral antiarrhythmic agents. J Clin Pharmacol. 1988;28:746-50. doi:10.1002/j.1552-4604.1988.tb03209.x.
- Li N, Csepe TA, Hansen BJ, et al. Adenosine-Induced Atrial Fibrillation: Localized Reentrant Drivers in Lateral Right Atria due to Heterogeneous Expression of Adenosine A1 Receptors and GIRK4 Subunits in the Human Heart. Circulation. 2016;134(6):486-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021165.
- Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, et al. Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. Europace. 2013;15:116-21. doi:10.1093/europace/eus204.
- Benezet-Mazuecos J, Rubio JM, Farr EJ, et al. Long-term outcomes of ivabradine in inappropriate sinus tachycardia patients: appropriate efficacy or inappropriate patients. Pacing Clin Electrophysiol. 2013;36:830-36. doi:10.1111/pace.12118.
- Calo L, Rebecchi M, Sette A, et al. Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. Heart Rhythm. 2010;7:1318-23. doi:10.1016/j.hrthm.2010.05.034.
- Jacobson JT, Kraus A, Lee R, et al. Epicardial/endocardial sinus node ablation after failed endocardial ablation for the treatment of inappropriate sinus tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol. 2014;25:236-41. doi:10.1111/jce.12318.
- Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, et al. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. Circulation. 2005;111:1574-82. doi:10.1161/01.CIR.0000160356.97313.5D.
- Medi C, Kalman JM, Haqqani H, et al. Tachycardia-mediated cardiomyopathy secondary to focal atrial tachycardia: long-term outcome after catheter ablation. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1791-7. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.014.
- Chen SA, Chiang CE, Yang CJ, et al. Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation. Circulation. 1994;90:1262-78. doi:10.1161/01.cir.90.3.1262.
- Hohnloser SH, Zabel M. Short- and long-term efficacy and safety of flecainide acetate for supraventricular arrhythmias. Am J Cardiol. 1992;70(5):3A-9A; discussion 9A-10A. doi:10.1016/0002-9149(92)91071-b.
- Stoschitzky K, Stoschitzky G, Lercher P, et al. Propafenone shows class Ic and class II antiarrhythmic effects. Europace. 2016;18(4):568-71. doi:10.1093/europace/euv195.
- Heush A, Kramer HH, Krogmann ON, et al. Clinical experience with propafenone for cardiac arrhythmias in the young. Eur Heart J. 1994;15:1050-6. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060627.
- Bunin YA, Miklishanskaya SA, Zolozova EA, Chigineva VV. Atrial Tachyarrhythmias and Atrial Flutter: the Basics of Diagnostics and Modern Opportunities of Therapy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):115-24. (In Russ.) Бунин Ю.А., Миклишанская С.В., Золозова Е.А., Чигинева В.В. Предсердные тахикардии и трепетание предсердий: основы диагностики и современные возможности терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):115-24. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-115-124.
- Reimold SC, Maisel WH, Antman EM. Propafenone for the treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: a meta-analysis. Am J Cardiol. 1998;82(8A):66N-71N. doi:10.1016/s0002-9149(98)00587-6.
- Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Antiarrhythmic therapy in the treatment of atrial fibrillation: yesterday, today, tomorrow. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):81-7. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Антиаритмическая терапия в лечении фибрилляции предсердий: вчера, сегодня, завтра. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):81-7. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-81-87.
- Steinbeck G, Sinner MF, Lutz M, et al. Incidence of complications related to catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter: a nationwide in-hospital analysis of administrative data for Germany in 2014. Eur Heart J. 2018;39:4020-9. doi:10.1093/eurheartj/ehy452.
- Ghali WA, Wasil BI, Brant R, et al. Atrial flutter and the risk of thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2005;118:101-7. doi:10.1016/j.amjmed.2004.06.048.
- Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2015;133:e506-74. doi:10.1161/CIR.0000000000000311.
- Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). Europace. 2017;19:465-511. doi:10.1093/europace/euw301.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Bunin YA, Denisov ON, Fedyakina LF. Preventive antiarrhythmic pharmacotherapy of frequent paroxysms of atrial fibrillation and some types of supraventricular tachycardia with propafenone in comparison with placebo. Russian Journal of Cardiology. 2010;5(5):77-82. (In Russ.) Бунин Ю.А., Денисов О.Н., Федякина Л.Ф. Профилактическая антиаритмическая фармакотерапия частых пароксизмов фибрилляции предсердий и некоторых видов наджелудочковых тахикардий пропafenоном в сравнении с плацебо. Российский кардиологический журнал. 2010;5(5):77-82.
- Sorbo MD, Buja GF, Miorelli M, et al. The prevalence of the Wolff-Parkinson-White syndrome in a population of 116,542 young males. G Ital Cardiol. 1995;25(6):681-7.
- Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. Circulation. 2014;130:811-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011154.

Статинотерапия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска: оптимальный подход

Саятина Е. В.^{1,2}, Шамуилова М. М.¹, Буторова Л. И.², Туаева Е. М.², Верткин А. Л.¹

¹ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

В настоящей статье затрагиваются проблемы адекватной терапии дислипидемий у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях клинической практики. Согласно обновленным российским и европейским рекомендациям по лечению дислипидемий представлены пять категорий сердечно-сосудистого риска, включая новую категорию экстремального риска, а также уточнены цели профилактики и лечения атеросклероза. Представлены данные наиболее значимых клинических исследований с применением розувастатина, подчеркивающих его высокую гиполипидемическую эффективность, влияние на процессы прогрессирования атеросклероза и прогноз жизни у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: дислипидемия, очень высокий сердечно-сосудистый риск, интенсивная статинотерапия, атеросклероз, розувастатин.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/09-2020

Получена рецензия 22/09-2020

Принята к публикации 30/09-2020



Для цитирования: Саятина Е. В., Шамуилова М. М., Буторова Л. И., Туаева Е. М., Верткин А. Л. Статинотерапия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска: оптимальный подход. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2696. doi:10.15829/1728-8800-2020-2696

Statin therapy in patients with high and very high cardiovascular risk: an optimal approach

Sayutina E. V.^{1,2}, Shamuilova M. M.¹, Butorova L. I.², Tuayeva E. M.², Vertkin A. L.¹

¹A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

This article discusses the problems of adequate therapy for dyslipidemia in patients with high and very high cardiovascular risk in clinical practice. Updated Russian and European guidelines for the treatment of dyslipidemia pick out five categories of cardiovascular risk and clarify goals of prevention and treatment of atherosclerosis. The data of most significant clinical studies on rosuvastatin, highlighting its high lipid-lowering efficacy, the effect on the progression of atherosclerosis and the prognosis in patients with cardiovascular disease, are presented.

Key words: dyslipidemia, very high cardiovascular risk, intensive statin therapy, atherosclerosis, rosuvastatin.

Relationships and Activities: none.

Sayutina E. V.* ORCID: 0000-0001-9611-5096, Shamuilova M. M. ORCID: 0000-0003-3311-0962, Butorova L. I. ORCID: 0000-0003-4689-

2844, Tuayeva E. M. ORCID: 0000-0002-6542-2277, Vertkin A. L. ORCID: 0000-0001-8975-8608.

*Corresponding author: 493400@gmail.com

Received: 14/09-2020

Revision Received: 22/09-2020

Accepted: 30/09-2020

For citation: Sayutina E. V., Shamuilova M. M., Butorova L. I., Tuayeva E. M., Vertkin A. L. Statin therapy in patients with high and very high cardiovascular risk: an optimal approach. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2696. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2696

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ООА — общий объем атеросклероза, ОР — относительный риск, ОХС — общий холестерин, РКМ — рандомизированное клиническое исследование, СГХС — семейная ГХС, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТММ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation (шкала оценки коронарного риска).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: 493400@gmail.com

Тел.: +7 (963) 695-14-05

[Саятина Е. В.* — к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и СМП, ORCID: 0000-0001-9611-5096, Шамуилова М. М. — д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-3311-0962, Буторова Л. И. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-4689-2844, Туаева Е. М. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-6542-2277, Верткин А. Л. — д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки, лауреат премии Совета Министров СССР и мэрии Москвы, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-8975-8608].

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза остаются важнейшей медико-социальной проблемой современности и главной причиной смерти россиян, на их долю приходится 47% всех случаев летальных исходов [1]. Несмотря на относительно устойчивую тенденцию к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин, которая в 2017г составила 587,6 случаев на 100 тыс. населения vs 806,4 на 100 тыс. населения в 2010г, эти показатели, по-прежнему, являются одними из самых высоких в мире, превышая аналогичные данные в развитых странах в 4-6 раз [2]. Угрожающий масштаб фатальных сердечно-сосудистых событий напрямую связан с растущей эпидемией факторов риска (ФР) развития заболеваний, связанных с атеросклерозом, в частности, с гиперхолестеринемией (ГХС), распространенность которой в российской популяции достигает 70% [3]. В рамках многоцентрового, эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) было выявлено, что нарушения липидного обмена имеют место у 57,6% трудоспособного населения, при этом повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) был обнаружен в 59,7% случаев, а сниженный уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) — в 19,5% случаев [4]. Хорошо известно, что при возникновении дислипидемии (ДЛП) вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) увеличивается в 1,6 раза, а если нарушение липидного обмена имеет место у пациента с ССЗ, то риск развития фатальных кардиоваскулярных событий возрастает до 6 раз [5].

В современных рекомендациях предложен персонализированный подход при отнесении каждого пациента к определенным категориям сердечно-сосудистого риска (ССР) и определению целевых показателей липидного профиля в зависимости от конкретной категории риска [6, 7]. В ходе крупномасштабных, рандомизированных клинических исследований (РКИ) было показано, что именно уровень ХС ЛНП является главной терапевтической мишенью при коррекции нарушений липидного обмена [8].

Центральное место в лечении ДЛП и снижении уровня ХС ЛНП в клинической практике занимают статины, в основе действия которых лежит ингибирование гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза), превращающей гидроксиметилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) в мевалоновую кислоту — предшественник ХС. Высокая эффективность и безопасность этого класса липидснижающих препаратов подтверждена многочисленными РКИ и не вызывает сомнений. В ряде крупных эпидемиологических — Фремингемское, MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial), а также кли-

нических исследований — WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), было показано, что снижение концентрации общего ХС (ОХС) в крови на 1% сопровождается снижением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции среднего возраста на 2-3% [9].

Гиполипидемическая и антиатерогенная активность статинов обуславливает снижение сердечно-сосудистой смертности, уменьшение риска развития ишемических событий, способствует улучшению качества и увеличению продолжительности жизни [10].

Актуальные категории ССР и целевые уровни ХС ЛНП. Согласно действующим клиническим рекомендациям, для принятия решения о назначении статинов, как препаратов первой линии в лечении ДЛП, необходима оценка общего ССР. В опубликованных в начале 2020г Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (VII пересмотр) представлено 5 категорий ССР — низкий, умеренный, высокий, очень высокий и экстремальный [7] (таблица 1).

Впервые введенная в отечественные рекомендации пятая категория ССР, обозначенная как группа экстремального риска, позволяет обосновать и провести максимально интенсивное медикаментозное лечение, доказавшее положительное влияние не только на достижение целевых уровней тех или иных параметров, но и на улучшение прогноза жизни, снизив риск фатальных ССО [7].

Практически группа экстремального кардиоваскулярного риска включает в себя пациентов очень высокого ССР, имеющих сочетанную патологию, каждая из которых попадает под данную категорию риска. Подобная коморбидность значительно потенцирует риск развития фатальных ССО, что и диктует необходимость выделения дополнительной, наиболее тяжелой категории ССР [7].

Таким образом, на основании вышеизложенного и опираясь на результаты ряда клинических исследований, внутри категории очень высокого риска выделена отдельная категория пациентов с экстремальным риском, к которой следует отнести больных с:

- сочетанием клинически значимого ССЗ, вызванного атеросклерозом, с сахарным диабетом (СД) 2 типа и/или семейной ГХС (СГХС);
- наличием ССО у пациента с атеросклеротическими ССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л;
- наличием ≥ 2 ССО в течение 2 лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л [7].

Таблица 1

Категории ССР и целевые уровни ХС ЛНП

Риск	Определение	ХС ЛНП (ммоль/л)
Экстремальный	Сочетание АССЗ ¹⁾ с СД 2 типа и/или СГХС или два ССО в течение 2 лет ²⁾ у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию ³⁾ и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л	<1,4 оптимально <1,0
Очень высокий	Документированное ССЗ клинически или по результатам обследования (перенесенный ОКС, стабильная стенокардия, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, атеросклероз периферических артерий) Значимая АСБ по данным КАГ/КТ (стеноз $\geq 50\%$ в двух коронарных артериях) или дуплексное сканирование сонных артерий (стеноз(ы) $>50\%$) СД + поражение органов-мишеней + ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью >20 лет Выраженная ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² Оценка риска по шкале SCORE $\geq 10\%$ СГХС + ССЗ или ФР	<1,4 и снижение $\geq 50\%$ от исходного
Высокий	Значимо выраженный ФР — ХС >8 ммоль/л, и/или ХС ЛНП $>4,9$ ммоль/л, и/или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. СГХС без ФР СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с ФР Умеренная ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² Оценка риска по шкале SCORE 5-10% Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(ы) 25-49%)	<1,8 и снижение $\geq 50\%$ от исходного
Умеренный	Молодые пациенты (СД 1 типа <35 лет, СД 2 типа <50 лет) с длительностью течения СД <10 лет без поражения органов-мишеней и ФР Оценка риска по шкале SCORE 1-5%	<2,6
Низкий	Оценка риска по шкале SCORE $<1\%$	<3,0

Примечания: АД — артериальное давление, АССЗ — атеросклеротические ССЗ, КШ — коронарное шунтирование, ТИА — транзиторная ишемическая атака, КАГ — коронарная ангиография, КТ — компьютерная томография, ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ¹⁾ — ИБС: стенокардия напряжения 3-4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный ИМ, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий нижних конечностей, каротидная эндартерэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование, ²⁾ — ИМ, нестабильная стенокардия, перемежающаяся хромота, ТИА/ишемический инсульт, ³⁾ — назначение статинов в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом.

Важнейшим аспектом профилактики острых атеротромботических событий у пациентов высокого и очень высокого ССР, является достижение целевых уровней атерогенных фракций липидов крови, значения которых определяются степенью ССР [6, 7].

В обновленных национальных рекомендациях [7] ужесточаются требования к эффективности липидснижающей терапии и необходимости достижения более низких значений ХС ЛНП в зависимости от степени выявленного риска пациента. Для пациентов экстремального риска требуется достигать целевого уровня ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л (таблица 1). Имеются основания полагать, что оптимальным для этой когорты пациентов будет целевой уровень ХС ЛНП $<1,0$ ммоль/л. Кроме того, для категорий очень высокого и высокого ССР предложены более низкие целевые значения ХС ЛНП — 1,4 ммоль/л и 1,8 ммоль/л, соответственно.

Отечественные и зарубежные эксперты делают акцент на том, что при невозможности достижения целевых значений ХС ЛНП, его уровень следует снизить не менее чем на 50% при наличии у пациента высокого и очень высокого ССР. Только в таком случае профилактика фатальных ССО будет признана эффективной [6, 7].

Впервые преимущества более выраженного снижения уровня ХС ЛНП у пациентов с очень высоким и экстремальным ССР продемонстрировало исследование IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). В данное РКИ включались пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе, у которых сравнивались эффекты двух гиполипидемических стратегий: монотерапии статином и комбинации статина и эзетимиба. Первичной конечной точкой исследования были кардиоваскулярная смерть, инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, внеплановые процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В группе интенсивного лечения значение ХС ЛНП составило 1,369 ммоль/л. Анализ выживаемости в данной когорте с помощью кривых Каплана-Майера в ходе 7-летнего наблюдения показал, что частота возникновения первичной конечной точки была достоверно ниже по сравнению с обычной терапией и составила 32,7 vs 34,7%, при этом относительный риск (ОР) снизился на 6,4% — ОР=0,936, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,89-0,99 ($p=0,016$) [11].

На сегодняшний день не установлен тот уровень ХС ЛНП, ниже которого нивелируется клиническая польза гиполипидемической терапии и неме-

Таблица 2

Режимы статинотерапии

Суточная доза статинов высокой интенсивности для снижения ХС ЛНП на >50%	Суточная доза статинов умеренной интенсивности для снижения ХС ЛНП от 30% до 50%
Аторвастатин, 40-80 мг	Аторвастатин, 10-20 мг
Розувастатин, 20-40 мг	Флувастатин XL, 80 мг
	Питавастатин, 2-4 мг
	Розувастатин, 5-10 мг
	Симвастатин, 20-40 мг

Примечание: ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 3

Показатели снижения уровня ХС ЛНП в зависимости от максимальных доз статинов [14, 15, 43]

Статины	Доза, мг/сут.	Снижение уровня ХС ЛНП, %
Розувастатин	40	55
Аторвастатин	80	50
Питавастатин	4	47
Симвастатин	40	42
Правастатин	40	29

Примечание: ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

дикаментозных профилактических мероприятий, а именно, прекращается дальнейшее снижение риска развития сердечно-сосудистых событий и появляются нежелательные побочные эффекты. В мета-анализе 8 РКИ с использованием статинотерапии у 38153 пациентов было показано, что наибольшее снижение риска ССО отмечалось в подгруппе пациентов с уровнем ХС ЛНП <1,3 ммоль/л [12]. Эти результаты, как и данные другого исследования [13], в очередной раз подтверждают оправданность стратегии снижения уровня ХС ЛНП по принципу “чем ниже, тем лучше” с целью профилактики развития фатальных осложнений у больных ССЗ атеросклеротического генеза.

Основные преимущества розувастатина в лечении пациентов высокого и очень высокого ССР. Несмотря на появление новых высокоэффективных классов гиполипидемических препаратов (эзетимиб, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), статины остаются препаратами первой линии терапии ДЛП. Согласно действующим клиническим рекомендациям достижение целевых уровней ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого ССР может быть обеспечено при лечении двумя представителями класса статинов, а именно, аторвастатином и розувастатином в самой высокой рекомендованной или максимально переносимой дозе (класс рекомендаций I, уровень доказательств A) (таблица 2) [10].

Особое место в этом дуэте занимает розувастатин, высокая эффективность и безопасность которого прочно связана с наличием у него неоспоримых клинико-фармакологических преимуществ по сравнению с другими липидснижающими препаратами.

Гиполипидемическая активность статинов. Уникальные фармакологические преимущества розувастатина, а именно гидрофильность молекулы и высокая селективность к рецепторам мембран гепатоцитов, оказывают мощнейшее ингибирующее влияние на синтез ХС ЛНП и ХС липопротеинов очень низкой плотности, и позволяют достичь желаемого результата при назначении меньших доз [14].

Высокая дозозависимая гиполипидемическая эффективность розувастатина в сравнении с “одноклассниками” была продемонстрирована в исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), в котором 2431 пациент с гиперлипидемией в течение 6 нед. получал последовательно возрастающие дозы симвастатина, правастатина, аторвастатина и розувастатина. Было показано, что розувастатин при назначении в дозах 10-80 мг/сут. снижал уровень ХС ЛНП в среднем на 8,2% больше, чем аторвастатин в аналогичных дозах, на 26% больше, чем правастатин в дозах 10-40 мг/сут., и на 12-18% больше, чем симвастатин, назначавшийся в дозах 10-80 мг/сут. ($p < 0,001$). В среднем, снижение уровня ХС ЛНП при приеме 10-40 мг/сут. розувастатина составило 52-63%. Кроме того, розувастатин в дозе 20 мг/сут. гораздо эффективнее повышал уровень ХС ЛВП — на 8,8% ($p < 0,002$), чем аторвастатин в дозах 40 и 80 мг/сут.

Целевые уровни ХС ЛНП согласно АТР III (Adult Treatment Panel III of National Cholesterol Education Program) были достигнуты у 82-89% пациентов высокого ССР, получавших розувастатин, по сравнению с 69-85% пациентов, которым назначался аторвастатин. В группе пациентов, получавших розувастатин, 79-92% больных с ДЛП достигли

показателей ХС ЛНП $<3,0$ ммоль/л, а в группе аторвастатина такой уровень был отмечен лишь у 52-81% пациентов [15].

В таблице 3 представлены результаты снижения уровня ХС ЛНП в зависимости от максимальных доз статинов, используемых в настоящее время.

В этой связи целесообразно отметить результаты, полученные в исследованиях MERCURY-I и MERCURY-II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy), в которых оценивались гиполипидемические эффекты различных статинов у 3140 пациентов с ДЛП, 43% ($n=1342$) из которых имели метаболический синдром. Было показано, что перевод с терапии аторвастатином 10 мг/сут., симвастатином 20 мг/сут. или правастатином 40 мг/сут. на прием розувастатина в дозе 10 мг/сут., а также замена аторвастатина в дозе 20 мг/сут. и симвастатина — 40 мг/сут. на розувастатин в дозе 20 мг/сут. приводит к более выраженному снижению уровня ХС ЛНП и достоверно более частому достижению его целевого уровня, а также значительному повышению уровня ХС ЛВП [16, 17].

Подобные результаты были получены и в исследовании URANUS (The Use of Rosuvastatin versus Atorvastatin in type 2 diabetes mellitus), в котором сравнивалась гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозе 10-40 мг/сут. и аторвастатина в дозе 10-80 мг/сут. у больных СД 2 типа. Было показано, что за 16 нед. терапии уровень ХС ЛНП в группе аторвастатина снизился на 45,5%, а в группе розувастатина — на 52,3% ($p<0,0001$). В работе было отмечено, что розувастатин был безопасен у данной категории больных и хорошо переносился во всех дозировках [18].

Влияние розувастатина на процессы прогрессирования атеросклероза. Многочисленные позитивные клинические эффекты розувастатина не ограничиваются его гиполипидемическим действием. Серьезным основанием для подобного утверждения являются результаты крупнейшей программы GALAXY (ГАЛАКТИКА), в рамках которой выполнено 29 контролируемых исследований с участием 170 тыс. пациентов. В ходе данных РКИ было показано, что розувастатин способен не только значительно снижать уровень ХС ЛНП, но и замедлять прогрессирование и даже вызывать регресс атеросклеротических изменений в сосудах различной локализации, согласно данным различных визуализирующих методик, а также восстанавливать функциональную активность эндотелия и оказывать антиагрегантный и противовоспалительный эффекты, контролируя уровни циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка (СРБ) [19].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) в течение

2 лет проводился мониторинг толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) в брахиоцефальных артериях у лиц без ИБС с относительно низким ССР (10-летний фатальный риск $<10\%$ по Фремингемской шкале) на фоне приема розувастатина 40 мг/сут. По окончании исследования в группе, где проводилась высокоинтенсивная терапия розувастатином, было отмечено достоверное уменьшение ТИМ на 0,0014 мм в год и снижение среднего уровня ХС ЛНП на 49% (с 4,01 до 2,02 ммоль/л). При этом у пациентов, получавших плацебо, показатель ТИМ неуклонно увеличивался на 0,0131 мм в год ($p<0,001$) [20].

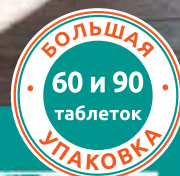
Влияние аналогичного режима статинотерапии (розувастатин 40 мг/сут. в течение 2 лет) на прогрессирование коронарного атеросклероза оценивалось у 507 пациентов с ИБС в исследовании ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden). В группе активной терапии удалось понизить уровень ХС ЛНП на 53,2% от исходного (с 3,39 до 1,58 ммоль/л); причем у 75% больных среднее значение этого показателя было $<1,8$ ммоль/л. Уровень ХС ЛВП на терапии розувастатином повысился на 13,8% (до 1,25 ммоль/л) по сравнению с группой плацебо. Полученный эффект сопровождался, по данным количественной коронароангиографии и внутриконтрастного ультразвукового исследования, уменьшением средней величины стеноза с 35,7 до 34,5% диаметра просвета сосуда и уменьшением объема атеромы на 14,7%. Анализ результатов ASTEROID выявил наличие значимой корреляции между показателями липидограммы (ХС ЛНП, ХС ЛВП) и динамикой изменения параметров проходимости коронарной артерии. Исследование ASTEROID было в числе тех первых работ, результаты которых продемонстрировали возможность регрессии атеросклеротического процесса [21].

Влияние высоких доз розувастатина (40 мг/сут.) и аторвастатина (80 мг/сут.) на объем атеросклеротической бляшки (АСБ) оценивалась в исследовании SATURN (Study of Coronary ATheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin) у 1039 пациентов со стабильной ИБС с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий. В ходе 2-летнего наблюдения было показано, что применение подобного режима статинотерапии позволяет не только стабилизировать атеросклеротический процесс за счет уменьшения процессов воспаления в области атеромы и улучшения функции эндотелия, но и вызвать уменьшение/регресс самой АСБ. При повторном внутрисосудистом ультразвуковом исследовании по окончании лечения объем атеромы в процентах снизился в группе аторвастатина на 0,99%, а в группе розувастатина на 1,22%, однако разница между группами не достигла статистической значимости. При анализе же показателя об-



Кардиолип
розувастатин

СИЛА ДЛЯ ЖИЗНИ!



- Достижение целевого уровня ХС ЛНП у 82% пациентов в стартовой дозе 10 мг¹
- Замедление прогрессирования атеросклероза²
- Предотвращение сердечно-сосудистых осложнений и улучшение прогноза жизни³



Рег.номер: ЛП-003104

1.P.Jones. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR* Trial).// Am J Cardiol 2003;92:152-160. 2.Инструкция по медицинскому применению препарата Кардиолун. 3.Ridker P. et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein //N Engl J Med 2008;359:2195-2207.

Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.



Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: АО «АЛСИ Фарма», Россия. Организация, принимающая претензии на территории РФ: АО «АЛСИ Фарма», Россия, 117335, Москва, Нахимовский проспект, д. 58, +7(495)787-70-55.

щего объема атеромы (ООА) коронарной артерии по сравнению с исходными значениями было выявлено преимущество розувастатина (уменьшение ООА на 6,39 мм³ — группа розувастатина, уменьшение ООА на 4,42 мм³ — группа аторвастатина) ($p<0,02$). Кроме того, к моменту окончания исследования у пациентов, получавших розувастатин, были достигнуты достоверно более низкие показатели ХС ЛНП, чем в группе аторвастатина: 1,62 и 1,82 ммоль/л ($p<0,001$), и более высокий уровень ХС ЛВП: 1,30 и 1,26 ммоль/л, соответственно ($p=0,01$) [22].

Результаты ряда исследований, включая вышеперечисленные, подтвердили прямую корреляционную связь между степенью снижения уровня ХС ЛНП на фоне высокоинтенсивного режима статинотерапии и выраженностью замедления атеросклеротических процессов в различных сосудистых бассейнах.

В настоящее время розувастатин является единственным статином, в инструкции к применению которого указано показание “для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации ОХС и ХС ЛНП”. Это позволяет максимально широко использовать данный препарат в клинической практике у пациентов высокого и очень высокого ССР как в целях первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Влияние розувастатина на прогноз жизни. Благоприятное влияние терапии розувастатином на ССО и общую смертность было продемонстрировано в ряде РКИ [18, 23–26], крупнейшим из которых является JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [27]. В это многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование были включены 17802 пожилых пациента (средний возраст 66 лет), ранее не переносивших ИМ, инсульт, процедуры реваскуляризации, а также не имевших эквивалентов высокого коронарного риска, с нормальным или низким уровнем ХС ЛНП (<130 мг/дл) и повышенным уровнем высокочувствительного СРБ (>2 мг/л). Все участники были рандомизированы к приему розувастатина в дозе 20 мг/сут. или плацебо. Комбинированная конечная точка исследования включала в себя нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, внеплановую коронарную реваскуляризацию и смерть от сердечно-сосудистых причин. Исследование было остановлено досрочно, т.к. выявило значительное превосходство розувастатина над плацебо. На момент окончания РКИ (медиана наблюдения составляла 1,9 года) частота достижения первичной конечной точки в группе розувастатина и плацебо состав-

ляла, соответственно, 0,77, и 1,36 на 100 человек-лет ($p<0,001$) (относительное снижение риска 44%, ОР — 0,56; 95% ДИ: 0,46–0,69). Общая смертность в группе терапии розувастатином также была достоверно ниже, чем в группе плацебо, и составила, соответственно, 1,00 и 1,25 на 100 человеко-лет ($p<0,02$) (относительное снижение риска 20%, ОР — 0,80; 95% ДИ: 0,67–0,97).

Терапия розувастатином сопровождалась снижением уровня ХС ЛНП на 50% и СРБ — на 37% в сравнении с группой плацебо. Максимальный клинический эффект от лечения был получен у пациентов, достигших двойную цель, а именно — снижение уровней ХС ЛНП <70 мг/дл ($<1,8$ ммоль/л) и СРБ <2 мг/л. Кроме того, применение розувастатина ассоциировалось с меньшей частотой развития инсульта и венозных тромбоэмболических событий.

Впоследствии были опубликованы результаты анализа различных, включенных в исследование JUPITER, подгрупп пациентов. В выделенной когорте пациентов с высоким ССР согласно SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation, системная оценка коронарного риска) $>5\%$ или Framingham risk score $>20\%$, частота первичной конечной точки в группах розувастатина и плацебо составила 9,4 и 18,2 на 100 человеко-лет, соответственно ($p=0,028$). Таким образом, был сделан вывод о том, что именно у таких пациентов риск развития ССО на фоне приема розувастатина будет значительно ниже [27].

Результаты исследования JUPITER не только открыли широкие перспективы для розувастатина в первичной профилактике ССЗ, но и продемонстрировали наличие у препарата потенциально важных механизмов, способствующих реализации таких возможностей. Это и ряд других исследований показали мощный противовоспалительный потенциал розувастатина, который, наряду с другими плеiotропными эффектами, позволяет контролировать клиническое течение и прогноз ССЗ атеросклеротического генеза, дестабилизация последних напрямую связана не столько с дислипидемическими, сколько с провоспалительными нарушениями.

В исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) оценивались определенные аспекты благоприятных эффектов розувастатина на прогноз жизни больных с сердечной недостаточностью, развившейся, в т.ч. на фоне ИБС. Ретроспективный анализ результатов исследования продемонстрировал тенденцию в снижении количества фатальных и нефатальных ИМ и инсультов (отношение шансов 16%; $p=0,05$), а также достоверное уменьшение количества госпитализаций по всем причинам [28].

Следует отметить, что большинство исследований с жесткими конечными точками у больных ССЗ, ассоциированными с атеросклерозом, проводились

с применением статинов более ранних поколений. На сегодняшний день располагаем рядом исследований, в которых сравнивали гиполипидемическую эффективность эквивалентных доз розувастатина и аторвастатина у больных ИБС, в т.ч. на фоне ОКС. В 26-недельном, двойном слепом, рандомизированном исследовании POLARIS (Prospective Optimisation of Lipids by Atorvastatin or Rosuvastatin Investigated in high-risk Subjects with hypercholesterolaemia) было показано, что у пациентов среднего и пожилого возраста с ИБС или высоким ССР розувастатин в дозе 40 мг/сут. эффективнее снижает уровень ХС ЛНП, чем аторвастатин в дозе 80 мг/сут. [29].

Подобные результаты были получены и в ходе открытого РКИ ECLIPSE (Evaluation to Compare Lipid lowering effects of rosuvastatin and atorvastatin In force titrated subject: a Prospective Study of Efficacy and tolerability). Спустя 6 мес. после начала активного лечения целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 83,6% пациентов, получавших розувастатин в дозе 40 мг/сут., и лишь у 74,6% больных, находившихся на максимальной (80 мг/сут.) дозе аторвастатина [30].

В настоящее время высокоинтенсивная статинотерапия является основой лечения у особой категории пациентов с ССЗ — ОКС. В работе Ray K, et al. [31] была доказана необходимость раннего назначения больным с ОКС розувастатина в дозе 40 мг/сут.; а в исследовании CENTAURUS (Comparison of the Effects Noted in The ApoB:ApoA-I ratio Using RosUvastatin or Atorvastatin in patients with Acute Coronary Syndrome) подтверждена эффективность препарата при использовании его в высоких дозах перед процедурой ЧКВ у аналогичной когорты пациентов [32].

Современные подходы к ведению пациентов с ОКС на начальном этапе гиполипидемической стратегии предусматривают использование высокоинтенсивного режима статинотерапии (розувастатин 20-40 мг/сут. или аторвастатин 40-80 мг/сут.) с возможным последующим применением комбинированной терапии, включающей эзетимиб и ингибиторы PCSK9, для достижения целевого уровня ХС ЛНП [7].

Крайне важным представляется анализ данных реальной клинической практики, демонстрирующий возможности влияния розувастатина на прогноз у больных атеросклеротическими ССЗ. В 2008г был представлен ретроспективный анализ данных GPRD (база врачей общей практики Великобритании), посвященный оценке эффективности и безопасности длительной статинотерапии у 127391 амбулаторного больного. Применение розувастатина ассоциировалось с наименьшими показателями сердечно-сосудистой и общей смертности и составило 4,1 (95% ДИ: 3,2-5,4) на 1 тыс. человеко-лет и 12,6 (95% ДИ: 10,8-14,6) на 1 тыс. человеко-лет, соответственно [33].

Спустя 10 лет, в 2019г были опубликованы результаты наблюдательного ретроспективного многоцентрового исследования, в котором сравнивались потенциалы розувастатина и аторвастатина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов с ДЛП, входящих в национальный регистр Испанского общества атеросклероза (SEA). В ходе 7-летнего наблюдения в группах больных, получавших статины, было зарегистрировано 89 повторных кардиоваскулярных событий (21,9%), из которых 85,4% были коронарными. Частота событий составила 2,73 (95% ДИ: 1,63-4,25) случая на 100 человеко-лет в группе больных, получавших аторвастатин, и 2,34 (95% ДИ: 1,17-4,10) случаев на 100 человеко-лет в группе розувастатина. При этом не было выявлено статистически значимого различия между двумя группами, независимо от времени начала наблюдения [34].

Проблемы применения статинов у пациентов высокого и очень высокого ССР. Говоря о проблемах применения статинов в клинической практике, следует обратить внимание на ряд аспектов. Лечащие врачи нередко недооценивают масштабы распространенности пациентов с высоким и очень высоким ССР. Без колебаний к данным группам они относят пациентов с клиническими проявлениями атеротромбоза, а именно ИБС, заболеваниями периферических артерий и т.д. При этом из орбиты их внимания зачастую уходят лица с несколькими ФР, такими как артериальная гипертензия невысокой степени, умеренная ДЛП, курение, которые в совокупности могут иметь высокий и даже очень высокий ССР.

Несмотря на мощную доказательную базу и необходимость использования статинов в качестве препаратов первой линии при лечении ДЛП, их терапевтический потенциал до сих пор используется не полностью. Результаты исследование EUROASPIRE V (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events V) показывают, что частота назначения статинов пациентам с ИБС в Европе за последние годы значительно выросла. При этом доля пациентов, достигающих целевых значений ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, практически не изменилась [35]. В российской популяции статинотерапия назначается в ~10 раз реже, чем в зарубежных странах, и у пациентов высокого и очень высокого ССР остается крайне недостаточной. Согласно данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, только 42% пациентов со стабильной ИБС знают уровень своего ХС, из них <10% получают статины и у <10% удается достичь целевого уровня ХС ЛНП [4].

Данные отечественного исследования Айсберг (диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудис-

того проГноза) продемонстрировали, что частота применения статинов у обследованных больных ГХС составила 32% и находится в обратной зависимости от категории ССР, достигая максимума в 42% при очень высоком риске. При этом частота достижения целевого уровня ОХС ($<4,5$ у пациентов высокого и $4,0$ ммоль/л очень высокого ССР) составила всего лишь 5,0 и 5,7%, соответственно. Среди лиц с ИБС, а также после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения частота применения статинов колебалась в интервале 50-60% с достижением целевого уровня ОХС $<4,0$ ммоль/л лишь в 4,0-11,4% случаев. Частота достижения целевого уровня ОХС при ССЗ не превышала 12% [36].

В российском исследовании АРГО-2 (Анализ Распространенности ГиперХОлестеринемии в условиях амбулаторной практики), изучались особенности гиполипидемической терапии розувастатином у пациентов высокого и очень высокого ССР в реальной амбулаторной клинической практике. Динамику уровня ОХС спустя 1 мес. терапии различными дозами розувастатина удалось оценить у 7897 человек. В ходе исследования было выяснено, что уровень ОХС снизился на 22% по сравнению с исходными показателями ($p<0,001$). Средняя назначенная доза розувастатина составила $11,88\pm5,1$ мг. Наиболее часто, в 62,8% случаев, розувастатин назначался в дозе 10 мг/сут., у 27,3% пациентов в дозе 20 мг/сут., у 9,2% пациентов — 5 мг/сут., и только в 0,5% случаев доза была максимальной и составила 40 мг/сут. В заключении, авторы работы были вынуждены констатировать, что в реальной клинической практике пациенты высокого и очень высокого ССР получали лечение розувастатином, как правило, в средних дозах и крайне редко — в максимальных, несмотря на наиболее выраженный гиполипидемический эффект именно этих доз препарата [37].

Среди основной причины отказа от гиполипидемической терапии рассматривается возможность развития побочных эффектов на фоне применения статинов. Кроме того, нарушение липидного обмена, особенно на начальном этапе, протекает бессимптомно и не мотивирует пациента на необходимость постоянного лечения.

Представления о безопасности длительного применения розувастатина сформировались на основе данных многочисленных, масштабных, клинических исследований с участием пациентов с различной и, прежде всего, сердечно-сосудистой патологией. Частота нежелательных эффектов розува-

статина (преходящее дозозависимое повышение трансаминаз, миопатия, рабдомиолиз) встречается крайне редко и сопоставима с другими статинами. Протеинурия, выявляемая на фоне приема розувастатина, вероятно, связана с ингибированием реабсорбции белков в канальцевом аппарате почек и не является специфичной для данного статина [38]. При этом ни в одном исследовании не было получено подтверждения о неблагоприятном влиянии розувастатина на почечную функцию [39]. В крупных РКИ с применением препарата не было отмечено роста онкологических заболеваний по сравнению с плацебо [40].

Розувастатин не проходит предварительного метаболизма, метаболизируется с участием цитохрома СYP2C9 и, в меньшей степени, СYP2C19 и имеет минимальное количество активных метаболитов, риск лекарственных взаимодействий на фоне приема препарата крайне низок. Это имеет большое значение при его использовании у коморбидных пациентов, нуждающихся в приеме большого числа лекарственных препаратов [41].

Согласно данным исследований, посвященных вопросам приверженности терапии статинами в Российской Федерации, основной причиной отказа от длительного лечения является высокая стоимость этой группы препаратов (66,3%) [42].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке доступен препарат Кардиолип, имеющий доказанную биоэквивалентность оригинальному препарату. Это генерический розувастатин, очевидным преимуществом которого является доступная стоимость лечения, что делает возможным его назначение широкому кругу пациентов.

Заключение

Адекватная медикаментозная терапия ДЛП у пациентов высокого и очень высокого ССР в реальной клинической практике остается актуальной проблемой отечественного здравоохранения. В настоящее время статины являются основой профилактики и лечения ССЗ, ассоциированных с атеросклеротическим процессом. Корректно назначенная и длительная статинотерапия позволяет значительно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность и улучшить прогноз жизни значительной популяции россиян.

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

Литература/References

1. Federal State Statistics Service (Rosstat). Healthcare in Russia 2017. Statistical collection. М., 2017. 170 с. (In Russ). Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России 2017. Статистический сборник. М., 2017. 170 с. ISBN: 978-5-89476-448-1.
2. Sergienko IV, Ensheles AA, Kukharchuk VV. Dislipidemia, atherosclerosis and ischemic heart disease: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. 3 ed., transcript and supplement M, 2018. (In Russ). Сергиенко И. В., Аншелес А. А., Кухарчук В. В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. 3 изд., перераб. и доп. М., 2018. ISBN: 978-5-90363-088-2.
3. Chazova IE, Gernakova YV, Oschepkova EV, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of hypertension patients. Kardiologiya. 2014;54(10):4-12. (In Russ). Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014;54(10):4-12. doi:10.18565/cardio.2014.10.4-12.
4. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AI, et al. Distribution of lipid spectrum indicators in men and women of working age in the Russian Federation: results of the ESSE-RF study for 2012-2014. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в российской федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
5. Boitsov SA, Susekov AV, Aronov DM, et al. Topical issues of statin therapy in clinical practice. Expert council meeting. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2011;1:65-6. (In Russ.) Бойцов С. А., Сусеков А. В., Аронов Д. М. и др. Актуальные вопросы терапии статинами в клинической практике. Совещание совета экспертов. Атеросклероз и дислипидемии. 2011;1:65-6.
6. 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. 2019;00:1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Atherosclerosis and dyslipidemia. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders to prevent and treat atherosclerosis. Russian Recommendations, VII revision. 2020; 1(38):7-42. (In Russ). Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
8. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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.
9. Sergienko IV. History of appearance of statins. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2011;1:57-66. (In Russ.) Сергиенко И. В. История появления статинов. Атеросклероз и дислипидемии. 2011;1:57-66.
10. 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.
11. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
12. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. J Am Coll Cardiol. 2014;64(5):485-94. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.615.
13. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. New Engl J Med. 2018;379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
14. Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, et al. Rosuvastatin: A Review of the Pharmacology and Clinical Effectiveness in Cardiovascular Disease. Clin Med Insights: Cardiol. 2012;6:17-33. doi:10.4137/CMC.S4324.
15. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). Am J Cardiol. 2003;92(2):152-60. doi:10.1016/s0002-9149(03)00530-7.
16. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY I) study. Am Heart J. 2004;147:705-12. doi:10.1016/j.ahj.2003.10.004.
17. Izzat L. The MERCURY II trial: benefits of rosuvastatin. Br J Diabetes Vasc Dis. 2006;6(4):171-6. doi:10.1177/14746514060060040501.
18. Berne C, Siewert-Delle A, and the URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. Cardiovasc Diabetol. 2005;4:7. doi:10.1186/1475-2840-4-7.
19. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2007;5(2):177-93. doi:10.1586/14779072.5.2.177.
20. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis The METEOR Trial. JAMA. 2007;297:1344-53. doi:10.1001/jama.297.12.1344.
21. Nissen S, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. JAMA. 2006;295(13):1556-65. doi:10.1001/jama.295.13.jpc60002.
22. Nicholls SJ, Borgman M, Nissen SE, et al. Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin). Curr Med Res Opin. 2011;27:1119-29. doi:10.1185/03007995.2011.570746.
23. Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/l) and low-density lipoprotein cholesterol (<70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). Am J Cardiol. 2007;100:1245-8. doi:10.1016/j.amjcard.2007.05.044.
24. Binbrek AS, Elis A, Al-Zaibag M, et al. Rosuvastatin versus atorvastatin in achieving lipid goals in patients at high risk for cardiovascular disease in clinical practice: a randomized, open-label, parallel-group, multicenter study (DISCOVERY Alpha

- Study). *Curr Ther Res Clin Exp*. 2006;67:21-43. doi:10.1016/j.curtheres.2006.02.005.
25. Clearfield MB, Amerena J, Bassand J, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia — Prospective study to evaluate the Use of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin (PULSAR). *Trials*. 2006;7:35. doi:10.1186/1745-6215-7-35.
26. Danchin N, Chadarevian R, Gayet J-L, et al. Compared with atorvastatin at a dose of 10 mg per day rosuvastatin was more effective to reach an LDL goal of <1,00 g/l in high cardiovascular risk patients (ARIANE study). *Ann Cardiol Angiol (Paris)*. 2007;56:82-7. doi:10.1016/j.ancard.2007.01.003.
27. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, et al. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1266-73. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.020.
28. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248-61. doi:10.1056/NEJMoa0706201.
29. Leiter LA, Rosenson RS, Stein E, et al. POLARIS study investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):e154-64. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.00.
30. Faergeman O, Hill L, Windler E, et al. ECLIPSE Study Investigators. Efficacy and tolerability of rosuvastatin and atorvastatin when force-titrated in patients with primary hypercholesterolemia: results from the ECLIPSE study. *Cardiology*. 2008;111(4):219-28. doi:10.1159/000127442.
31. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1405-10. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.077.
32. Lablanche JM, Danchin N, Farnier M, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on the apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with an acute coronary syndrome: The CENTAURUS trial design. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101:399-406. doi:10.1016/j.acvd.2008.05.010.
33. García-Rodríguez LA, Massó-González EL, Wallander M, et al. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100 000 statin users in UK primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:943-52. doi:10.1002/pds.1603.
34. Perez-Calahorra S, Laclaustra M, Marco-Benedi V, et al. Comparative efficacy between atorvastatin and rosuvastatin in the prevention of cardiovascular disease recurrence. *Lipids Health Dis*. 2019;18:216. doi:10.1186/s12944-019-1153-x.
35. De Backer G, Jankowskib P, Kotseva K, et al. EUROASPIRE V collaborators. 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.
36. Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. Prevalence of hypercholesterolemia and application of statins in outpatient practice in the Russian Federation. AISTERG. *Atherosclerosis and Dislipidemia study*. *Journal of the National Society for the Study of Atherosclerosis*. 2017;4(29):5-17. (In Russ.) Ежов М. В., Близнюк С. А., Алексеева И. А., Выгодин В. А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ. Атеросклероз и Дислипидемии. *Журнал национального общества по изучению атеросклероза*. 2017;4(29):5-17.
37. Akhmedjanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Hypolipidemic Therapy in Outpatient Practice (according to ARGO-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):147-53. (In Russ.) Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. и др. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(2):147-53. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153.
38. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, et al. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol*. 2004;94(7):882-8. doi:10.1016/j.amjcard.2004.06.049.
39. Savarese G, Musella F, Volpeet M, et al. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2482-9. doi:10.1016/j.ijcard.2012.05.010.
40. Yun KH, Shin IS, Shin SN, et al. Effect of previous statin therapy in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Korean. Circ J*. 2011;41(8):458-63. doi:10.4070/kcj.2011.41.8.458.
41. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e468-95. doi:10.1161/CIR.0000000000000456.
42. Mishchenko MA, Kononova SV. Analysis of factors influencing adherence to hypolipidemic therapy. *Medical almanac*. 2014;1(31):95-8. (In Russ.) Мищенко М. А., Кононова С. В. Анализ факторов, влияющих на приверженность к гиполипидемической терапии. *Медицинский альманах*. 2014;1(31):95-8.
43. Masana L. Pitavastatin — from clinical trials to clinical practice. *Atheroscler Suppl*. 2010;11(3):15-22. doi:10.1016/s1567-5688(10)71065-5.

Гиполипидемическая терапия у пациентов разных возрастных групп с ишемической болезнью сердца в условиях амбулаторно-поликлинической практики

Зырянов С. К., Фитилев С. Б., Возжаев А. В., Шкробнева И. И., Ландышев Н. Н., Воронько Я. Г., Луценко А. М.

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

Цель. Фармакоэпидемиологический анализ гиполипидемической фармакотерапии у пациентов разных возрастных групп с ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях амбулаторной практики.

Материал и методы. В амбулаторно-поликлиническом учреждении г. Москвы в ходе кросс-секционного исследования проанализированы медицинские карты 805 больных ИБС. Общая выборка разделена на 3 возрастные группы: группа 1 — <65 лет ($n=267$; 33,2%), группа 2 — 65–74 года ($n=305$; 37,9%), группа 3 — ≥ 75 лет ($n=233$; 28,9%), которые сравнивались по частоте назначения, структуре и интенсивности гиполипидемической терапии (ГЛТ), распространенности нерациональных комбинаций (НК) статинов с другими сердечно-сосудистыми препаратами, контролю липидного спектра. Статистический анализ проводился с использованием библиотек SciPy 1.4.1, NumPy 1.18.4 для Python 3.7.3. Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Частота назначения ГЛТ амбулаторным больным ИБС разных возрастных категорий оказалась в равной степени высокой — 92,9, 85,9 и 81,6% в группах 1, 2 и 3, соответственно ($p > 0,05$). Двойная ГЛТ использовалась крайне редко (4,9, 3,9, 0,9%, соответственно), особенно у пациентов ≥ 75 лет ($p < 0,05$ для групп 1 и 3; $p \approx 0,05$ для групп 2 и 3). Среди статинов преобладал аторвастатин ($p > 0,05$ для всех групп); розувастатин назначался реже пациентам ≥ 75 лет по сравнению с больными <65 лет ($p < 0,05$ для групп 1 и 3), симvastатин — чаще пациентам ≥ 65 лет ($p < 0,05$ для групп 1 и 2, 1 и 3). Статинотерапия высокой интенсивности чаще назначалась больным <65 лет — 57,3% по сравнению с другими возрастными категориями — 40,1% ($p < 0,05$ для групп 1 и 2) и 30,0% ($p < 0,01$ для групп 1 и 3). Распространенность полипрагмазии (78,1, 82,3, 87,7%)

и НК статинов с другими сердечно-сосудистыми препаратами (34,0, 38,1, 43,3%) была сопоставимой во всех группах ($p > 0,05$ для всех сравнений), как и доли больных, не достигших целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности <1,8 ммоль/л (72,9, 73,9, 84,3%; $p > 0,05$ для всех сравнений).

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие значимого влияния фактора возраста на частоту назначения ГЛТ, уровень контроля холестерина липопротеинов низкой плотности, распространенность НК статинов с другими сердечно-сосудистыми препаратами у пациентов с ИБС в амбулаторных условиях. Выявлены различия в применении комбинированной ГЛТ, структуре и интенсивности статинотерапии у больных разных возрастных категорий.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, ишемическая болезнь сердца, лекарственные взаимодействия, пожилые пациенты, полипрагмазия, статины.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/07-2020

Получена рецензия 31/08-2020

Принята к публикации 09/09-2020



Для цитирования: Зырянов С. К., Фитилев С. Б., Возжаев А. В., Шкробнева И. И., Ландышев Н. Н., Воронько Я. Г., Луценко А. М. Гиполипидемическая терапия у пациентов разных возрастных групп с ишемической болезнью сердца в условиях амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2654. doi:10.15829/1728-8800-2020-2654

Lipid-lowering therapy in outpatients of different ages with coronary artery disease

Zyryanov S. K., Fitilev S. B., Vozzhaev A. V., Shkrebneva I. I., Landyshev N. N., Voronko Ya. G., Lutsenko A. M.
Peoples' Friendship University of Russia, Institute for Medicine. Moscow, Russia

Aim. To conduct a pharmacoepidemiologic analysis of lipid-lowering therapy (LLT) in outpatients of different ages with coronary artery disease (CAD).

Material and methods. A total of 805 medical records of outpatients with CAD were analyzed in this pharmacoepidemiologic, cross-sectional study conducted at primary care facility of Moscow. The total sample of patients was divided into 3 age groups: group 1 — <65 years ($n=267$; 33,2%), group 2 — 65–74 years ($n=305$; 37,9%), group 3 — ≥ 75 years ($n=233$; 28,9%). Data on LLT (prescription rates, structure, intensity), prevalence of irrational drug combinations, lipid profile were collected.

Statistical analysis was performed using SciPy 1.4.1, NumPy 1.18.4 for Python 3.7.3. Differences were considered significant at $p < 0,05$.

Results. LLT prescription rates were equally high in all ages — 92,9%, 85,9%, and 81,6% in groups 1, 2, and 3 respectively ($p > 0,05$). Dual LLT was prescribed rarely (4,9%, 3,9%, 0,9%, respectively), especially in patients ≥ 75 years ($p < 0,05$ for groups 1 and 3, $p \approx 0,05$ for groups 2 and 3). Atorvastatin prevailed in all ages ($p > 0,05$); patients ≥ 75 received rosuvastatin less often ($p < 0,05$ for groups 1 and 3); simvastatin was more frequently prescribed to patients ≥ 65 years ($p < 0,05$ for groups 1 and 2, 1 and 3). Prescription rate of high-intensity LLT was higher

*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 медицинского института, 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, Шкробнева И. И. — к.м.н., доцент, доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-0070-3115, Ландышев Н. Н. — студент медицинского института, ORCID: 0000-0002-9289-6849, Воронько Я. Г. — студент медицинского института, ORCID: 0000-0003-0779-5742, Луценко А. М. — студент медицинского института ORCID: 0000-0002-8450-565X].

in group 1 (57,3%) compared with group 2 (40,1%; $p < 0,05$) and group 3 (30,0%; $p < 0,01$). Prevalence of polypharmacy (50,2%, 56,5%, 60,4%) and irrational drug combinations (34,0%, 38,1%, 43,3%) was comparable in all groups ($p > 0,05$), as well as the proportion of patients not achieved target LDL-C $< 1,8$ mmol/l (72,9%, 73,9%, 84,3%; $p > 0,05$).

Conclusion. The study demonstrated no significant influence of patient age on LLT prescription rates, LDL-C control, and prevalence of irrational drug combinations in outpatients with CAD. Rates of dual LLT, structure and intensity of statin therapies differed depending on age groups.

Key words: lipid-lowering therapy, coronary artery disease, drug interactions, elderly patients, polypharmacy, statins.

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, Shkreb-

neva I.I. ORCID: 0000-0002-0070-3115, Landyshev N.N. ORCID: 0000-0002-9289-6849, Voronko Ya.G. ORCID: 0000-0003-0779-5742, Lutsenko A.M. ORCID: 0000-0002-8450-565X.

*Corresponding author:

alex.vozzhaev@gmail.com

Received: 29/07-2020

Revision Received: 31/08-2020

Accepted: 09/09-2020

For citation: Zyryanov S. K., Fitilev S. B., Vozzhaev A. V., Shkrebneva I. I., Landyshev N. N., Voronko Ya. G., Lutsenko A. M. Lipid-lowering therapy in outpatients of different ages with coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2654. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2654

ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НК — нерациональные комбинации, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации (РФ), начиная с 2003г, постепенно снижается. Однако, несмотря на значительные усилия, прикладываемые системой здравоохранения, темпы такого снижения остаются далекими от удовлетворительных [1]. Для того, чтобы повысить эффективность назначаемой терапии и общую выживаемость, необходимо учитывать множество факторов, в т.ч. и возраст пациента. Продолжающееся старение населения приводит к тому, что доля больных > 65 лет на приеме у врачей амбулаторного звена неуклонно растет. Несмотря на большое количество коморбидных патологий и более высокие сердечно-сосудистые риски, пациенты именно этой группы не получают достаточной терапии [2, 3]. Так называемый “парадокс риск-лечение” был описан и в контексте гиполипидемической терапии (ГЛТ) пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [4]. Проведение целенаправленных фармакоэпидемиологических исследований с участием пожилых больных являются одним из важных подходов к оценке адекватности проводимых мероприятий по устранению указанного парадокса.

Целью настоящей работы являлся анализ ГЛТ у пациентов с ИБС разных возрастных групп в условиях амбулаторной практики учреждения первичного звена.

Материал и методы

В ходе кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования были проанализированы данные медицинских карт пациентов, находившихся на диспансерном наблюдении у врачей-кардиологов амбулаторно-поликлинического учреждения (750 посещений в смену) г. Москвы в 2018г. Критерии включения в исследование были следующими: наличие установленного диагноза

ИБС, возраст > 30 лет, отсутствие участия в клиническом исследовании. В итоге было отобрано 805 карт. Регистрировали доступные в медицинской документации данные демографии, анамнеза, лабораторно-инструментальных исследований и фармакотерапии.

Для целей настоящей работы общая выборка пациентов ($n=805$, средний возраст $68,9 \pm 9,9$ лет, мужчин 51,4%) была разделена на три группы: группа 1 — больные < 65 лет ($n=267$; 33,2%), группа 2 — пожилые больные, к которым относили пациентов в возрасте 65-74 года ($n=305$; 37,9%), группа 3 — пациенты старческого возраста ≥ 75 лет ($n=233$; 28,9%) [5]. Данные возрастные группы сравнивались по частоте назначения, режиму (монотерапия или комбинированная) и интенсивности ГЛТ, которая оценивалась в соответствии с американскими клиническими рекомендациями по коррекции дислипидемий [6], а также по частоте достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). Дополнительно среди пациентов, получавших статины, определялась распространенность полипрагмазии (применение ≥ 5 лекарственных препаратов) и нерациональных комбинаций (НК) статинов с другими сердечно-сосудистыми средствами в каждой из возрастных групп.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием статистических библиотек SciPy 1.4.1 и NumPy 1.18.4 для Python 3.7.3 (Python Software Foundation, Delaware, USA). Для каждой из непрерывных величин приведены: среднее (М) и стандартное отклонение (SD) или медиана (Мед), нижний (25%) и верхний (75%) квартили в зависимости от типа распределения выборки. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Вилка. Достоверность различий между двумя группами проверялась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для проверки гипотезы о равенстве средних значений исследуемых показателей в нескольких группах применялся H-критерий Краскела-Уоллиса. Оценка различий между группами по качественным показателям осуществлялась с помощью χ^2 Пирсона. Использовалась поправка на множественное тестирование Холма-Бонферрони. Различия результатов между группами принимали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Структура и интенсивность гиполипидемической терапии. В первую очередь изучаемые возрастные группы больных ИБС сравнили по частоте назначения ГЛТ, которая оказалась достаточно высокой — от 92,9% в группе 1 до 85,9% в группе 2 и 81,6% в группе 3. Несмотря на некоторое снижение доли получавших ГЛТ пациентов при повышении возраста, различия не достигли статистически значимой разницы ($p>0,05$ для всех сравнений). Анализ структуры ГЛТ (рисунок 1) показал, что среди основных классов гиполипидемических препаратов во всех возрастных группах доминировали именно статины, которые являются обязательным компонентом вторичной медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых осложнений и первой линией ГЛТ у больных ИБС. Частота статинотерапии была сопоставимой в группах 1, 2 и 3 — 92,5, 85,3 и 80,3%, соответственно ($p>0,05$ для всех сравнений). При этом в ранее проведенном нами исследовании было выявлено более редкое применение статинов у пациентов с ИБС в возрасте ≥ 60 по сравнению с больными <60 лет (63,8 vs 78,9%, $p<0,05$) [7]. Сопоставимые с настоящей работой данные были опубликованы по итогам очередного этапа проекта EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) — исследования EUROASPIRE V (2016–2018гг). Среднеевропейская частота статинотерапии была также схожей в разных возрастных группах больных ИБС (83,3% <60 лет, 83,6% — 60–59 лет, 86,3% ≥ 70 лет) [8]. Отсутствие значимых различий в применении статинотерапии у пациентов с ИБС разного возраста было продемонстрировано и в ряде других зарубежных исследований за последние несколько лет [9–11]. Авторы положительно оценивают такие результаты, т.к. использование статинов у пожилых и старых больных ИБС остается трудным вопросом в амбулаторной кардиологической практике, однако к настоящему моменту накоплена внушительная доказательная база в пользу такой терапии. Недавно опубликованный метаанализ 23 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показал, что у пациентов в возрасте ≥ 65 лет ($n=60194$) применение статинов на 32% снижало риск как сердечно-сосудистой смерти, так и инфаркта миокарда [12]. Другой метаанализ 28 РКИ, включавший данные 14483 больных >75 лет, продемонстрировал уменьшение числа основных сердечно-сосудистых событий на 21% при снижении уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л в результате статинотерапии [13].

Следует отметить, что применение двойной ГЛТ (комбинация статина с другим гиполипидемическим препаратом) по данным настоящего исследования было крайне мало распространено во всех изучаемых группах больных ИБС, при этом частота назначения такого режима ГЛТ была ниже у пациентов старче-

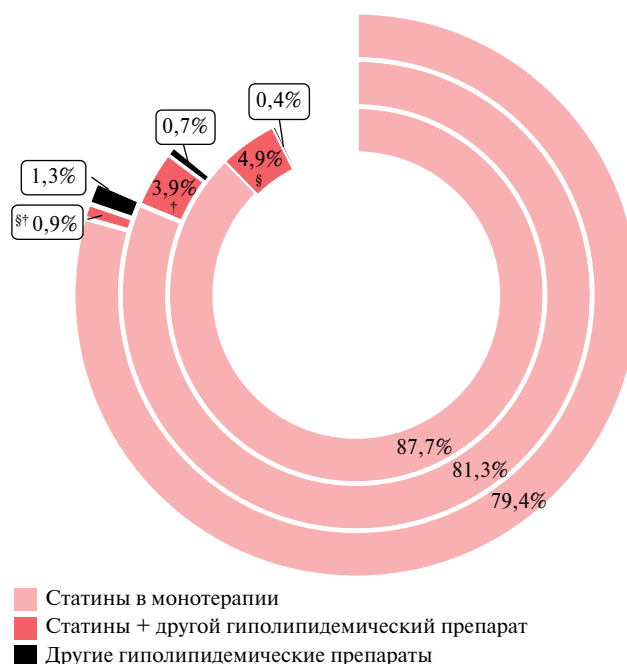


Рис. 1 Структура гиполипидемической терапии у пациентов с ИБС разных возрастных групп.

Примечание: § — $p<0,05$ при сравнении групп 1 и 3; † — $p\approx 0,05$ для групп 2 и 3. Указана частота назначения (%) в возрастной группе. Внутреннее кольцо — группа 1 (<65 лет), среднее — группа 2 (65–74 лет), внешнее — группа 3 (≥ 75 лет).

ского возраста ($p<0,05$ для групп 1 и 3; $p\approx 0,05$ для групп 2 и 3). В целом, низкая распространенность комбинированной ГЛТ может настораживать в свете обновленного в 2019г целевого уровня ХС ЛНП ($<1,4$ ммоль/л), т.к. зарубежные исследователи подчеркивают, что для достижения указанного значения у 82% пациентов требуется сочетание статинов с другими препаратами (двойная ГЛТ), а у 60% — сочетание статинов, других препаратов и ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) (тройная ГЛТ) [14, 15].

На рисунке 2 представлены результаты анализа структуры статинотерапии в изучаемых группах больных ИБС (назначения аторвастатина значительно преобладали у пациентов всех возрастных категорий ($>60\%$); при этом отмечалось некоторое увеличение частоты назначения у больных старческого возраста, однако не достигшее статистической значимости ($p>0,05$ для всех сравнений). Напротив, доля назначений розувастатина, с повышением возраста постепенно снижалась — с 34,8% в группе 1 до 21,4% в группе 3 ($p<0,05$). Обратная картина наблюдалась для симвастатина, частота назначений которого была выше у пожилых и старых пациентов ($p<0,05$ для групп 1 и 2, 1 и 3). Следует отметить тот факт, что питавастатин, несмотря на 3-летнее (на момент проведения исследования) присутствие на российском рынке, был назначен только двум пациентам.

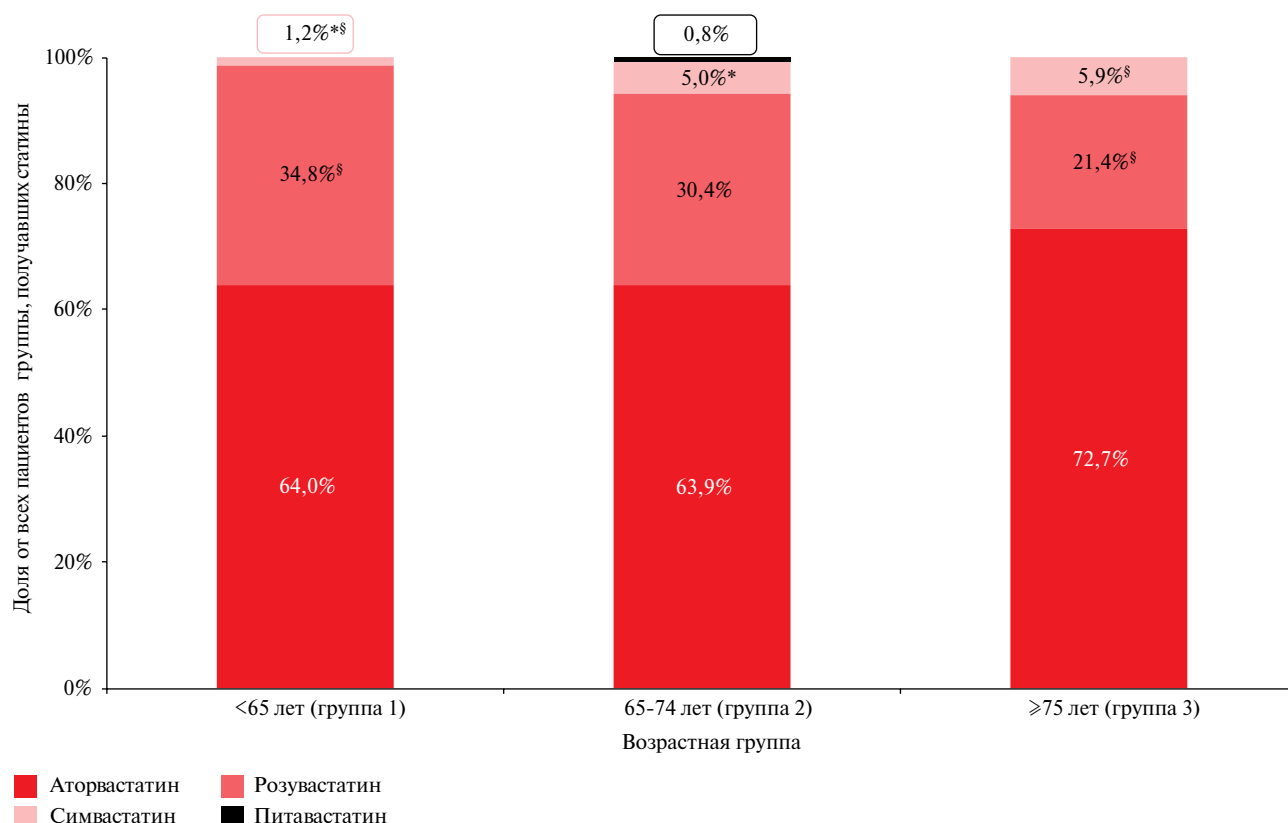


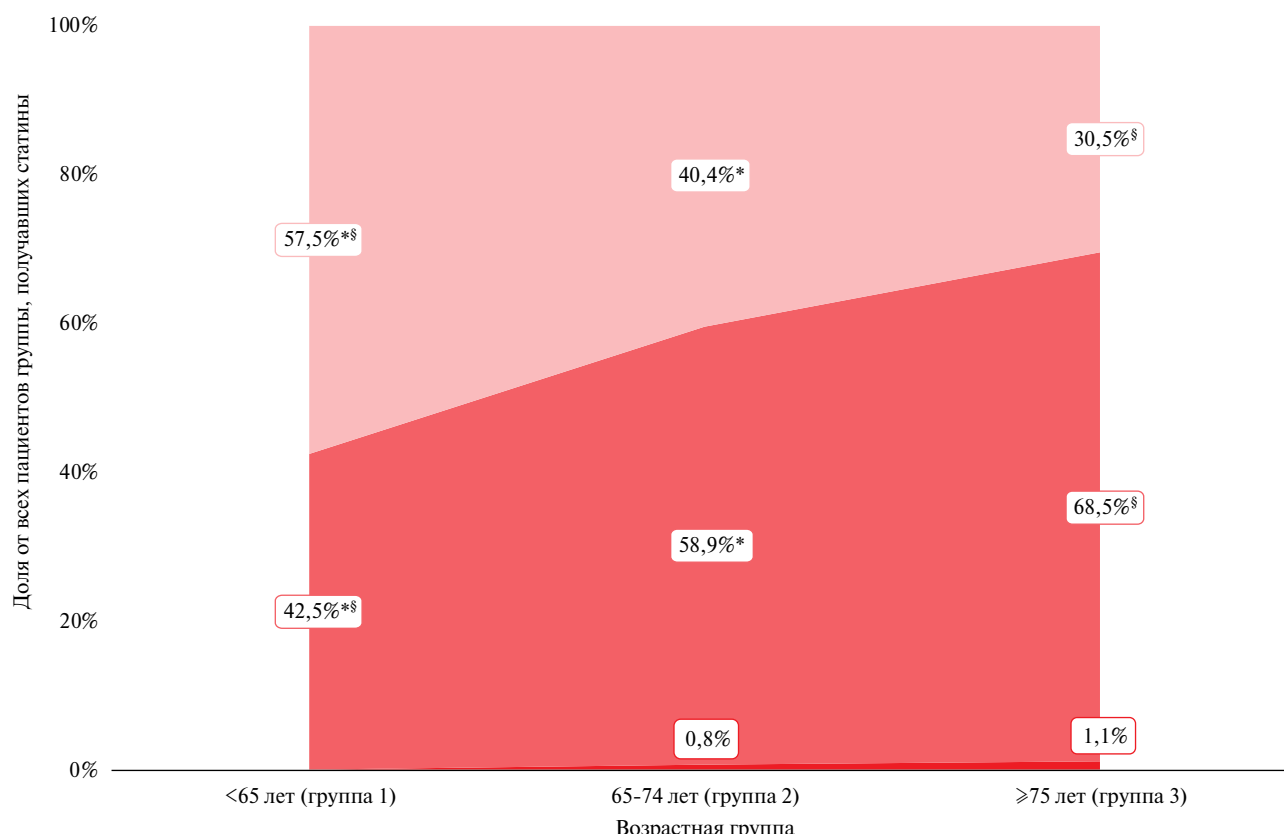
Рис. 2 Частота назначения препаратов статинов у пациентов с ИБС разных возрастных групп.

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении групп 1 и 2; [§] — $p < 0,05$ при сравнении групп 1 и 3.

Динамика интенсивности статинотерапии в зависимости от возраста больных ИБС была проанализирована с учетом классификации, изложенной в американских клинических рекомендациях по коррекции дислипидемий 2018г [6]. Так, за терапию низкой интенсивности принималось назначение симвастатина в дозе 10 мг/сут.; умеренной — аторвастатина в дозе 10-20 мг, розувастатина 5-10 мг, симвастатина 20-40 мг, питавастатина 1-4 мг; высокой — аторвастатина 40-80 мг, розувастатина 20-40 мг. В каждой возрастной группе была рассчитана доля пациентов, получающих статинотерапию разной интенсивности (рисунок 3). Из полученных данных следует, что частота применения статинотерапии высокой интенсивности была выше у больных <65 лет ($p < 0,05$ для групп 1 и 2; $p < 0,01$ для групп 1 и 3). В свою очередь, пациенты пожилого и старческого возраста чаще получали терапию умеренной интенсивности ($p < 0,05$ для групп 1 и 2; $p < 0,01$ для групп 1 и 3). Статинотерапия низкой интенсивности практически не применялась (по 2 пациента из групп 2 и 3). Во многом сопоставимые результаты по интенсивности ГЛТ были получены в уже упомянутом выше исследовании EUROASPIRE V, где статинотерапию высокой интенсивности получали 51,8% пациентов <60 лет, 49,8% — 60-69 лет, 47,8% ≥70 лет [8]. Выявленные закономерности в целом согласуются с положениями актуальных клиниче-

ских рекомендаций. Так, европейские рекомендации по коррекции дислипидемий [16], предписывают назначать терапию статинами пациентам >75 лет, начиная с низких доз, а затем титровать их до достижения целевых уровней ХС ЛНП. В то же время американское руководство [6] больным данной возрастной категории рекомендует ГЛТ умеренной интенсивности. Таким образом, выявленное нами снижение частоты назначения статинотерапии высокой интенсивности с повышением возраста больных изучаемой выборки, особенно в группе пациентов старческого возраста, могло быть обоснованным.

Известно, что одной из основных причин, препятствующих применению статинов в средних и высоких дозах, особенно у пожилых пациентов, считают повышенный риск токсических реакций (миопатии и, в меньшей степени, гепатотоксичности) вследствие клинически значимых лекарственных взаимодействий, зачастую обусловленных НК статинов с другими сердечно-сосудистыми препаратами [17, 18]. В основе такого риска лежит высокая распространенность коморбидных патологий у пожилых больных и, соответственно, большая подверженность полипрагмазии (назначению ≥5 лекарственных препаратов одновременно) [17, 19]. Для оценки данного явления в изучаемой выборке больных ИБС, получавших статинотерапию, были



■ Низкая интенсивность
■ Умеренная интенсивность
■ Высокая интенсивность

Рис. 3 Динамика интенсивности статинотерапии в зависимости от возраста пациентов с ИБС.

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении групп 1 и 2; § — $p < 0,01$ при сравнении групп 1 и 3.

определены доли пациентов, принимавших ≥ 5 препаратов в каждой возрастной группе. Распространенность полипрагмазии оказалось несколько выше в группах пожилого и старческого возраста (82,3 и 87,7%, соответственно) по сравнению с пациентами < 65 лет (78,1%), однако выявленные различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$ для всех сравнений). Учитывая столь высокую распространенность полипрагмазии, представлялось целесообразным проанализировать частоту комбинаций статинов с другими сердечно-сосудистыми препаратами, потенциально взаимодействующими со статинами и способными повышать риск развития нежелательных реакций последних.

НК статинов с сердечно-сосудистыми препаратами. Согласно клиническим рекомендациям, среди сердечно-сосудистых препаратов особого внимания в контексте возможных клинически значимых лекарственных взаимодействий со статинами требуют антагонисты кальция (амлодипин, верапамил, дилтиазем), а также противоаритмический препарат амиодарон [16, 20], которые могут влиять на метаболизм статинов на уровне цитохрома P450 (в частности изофермента CYP3A4) и увеличивать риск, прежде всего, миопатии и рабдомиолиза.

Как следует из полученных результатов, от трети до половины пациентов имели в назначениях указанные выше НК — от 34,0% в группе 1 до 38,1% в группе 2 и 43,3% в группе 3 ($p > 0,05$ для всех сравнений) (рисунок 4). По данным литературы, частота таких комбинаций в назначениях больных > 65 лет составляет от 0,19 до 33% в зависимости от популяции и методики подсчета [21]. Подобный разброс затрудняет прямое сравнение, однако выявленное значение частоты НК в аналогичной возрастной категории (40,3% при объединении групп 2 и 3) находилось выше указанного диапазона.

Важно отметить, что $\sim$ треть пациентов пожилого и старческого возраста имели в назначениях комбинацию статина с антагонистами кальция (амлодипин или верапамил), обладающими выраженной ингибирующей активностью по отношению к изоферменту CYP3A4 — основному пути метаболизма аторвастатина, который, согласно результатам настоящей работы, применялся у большинства больных данной возрастной категории. По данным исследования с участием 32801 пациента такие комбинации повышали риск нежелательных реакций как статинов (рабдомиолиз, гиперкалиемия, нефротоксичность), так и антагонистов каль-

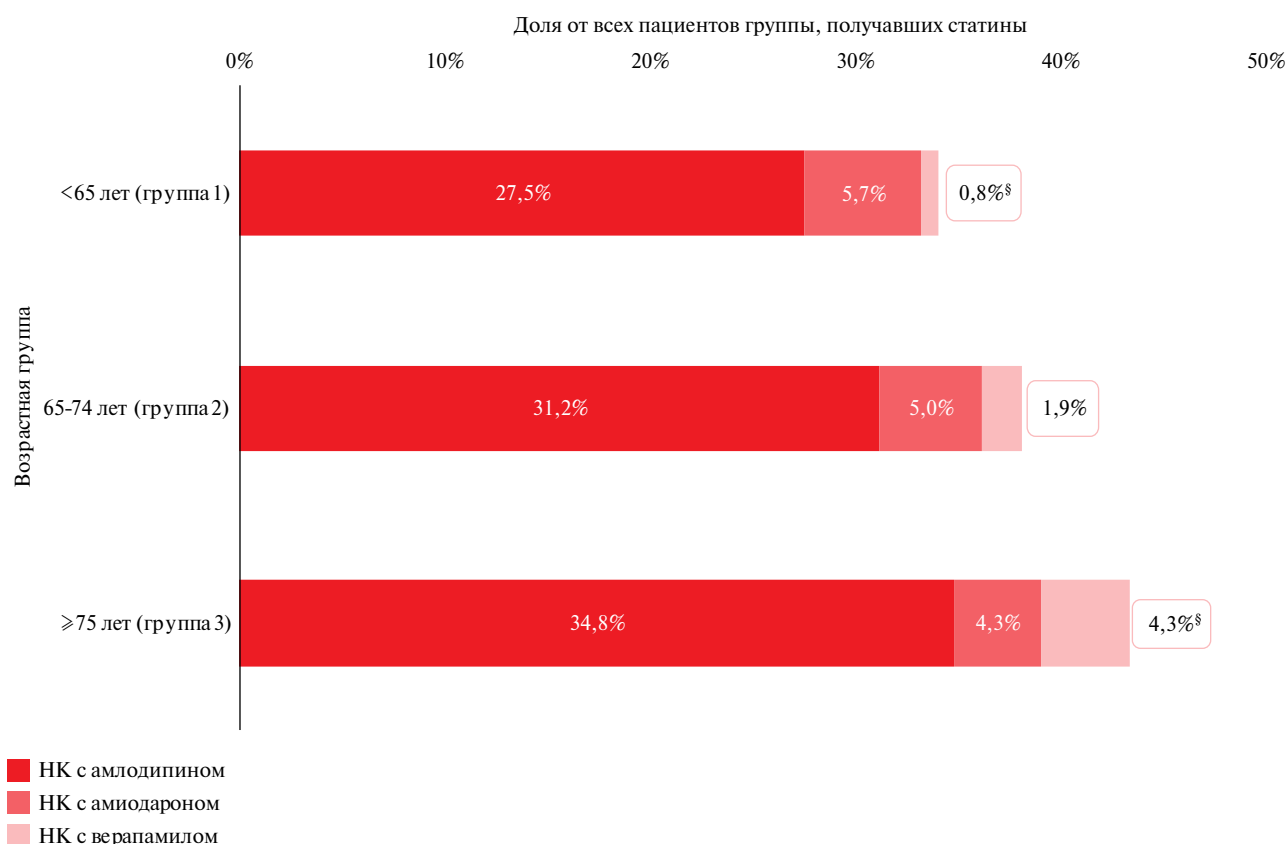


Рис. 4 Распространенность НК статинов с другими сердечно-сосудистыми препаратами в разных возрастных группах пациентов с ИБС. Примечание: \$ — $p < 0,05$ при сравнении групп 1 и 3.

ция (выраженная гипотензия) [22]. В данной ситуации стоит упомянуть, что в назначениях больных изучаемой выборки практически отсутствовал питавастатин, при этом структурные особенности данного препарата исключают метаболизм посредством изофермента системы цитохрома CYP3A4 и минимизируют трансформацию через изофермент CYP2C9 [23].

Достижение целевых значений липидов. Несмотря на то, что современные клинические рекомендации предписывают проявлять осторожность при назначении статинов пациентам пожилого и особенно старческого возраста, целевые уровни липидов остаются такими же, как и для более молодых больных. В связи с этим естественным было оценить степень достижения целевых значений ХС ЛНП (как главного суррогатного критерия эффективности ГЛТ) в исследуемых возрастных группах. Целевой уровень ХС ЛНП, использовавшийся на момент проведения исследования (2018г), отличается от принятого в настоящий момент. Согласно рекомендациям по лечению ИБС Минздрава России 2016г [24] и Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2013г [25], целевой уровень ХС ЛНП был $< 1,8$ ммоль/л. В обновленной версии рекомендаций Минздрава России 2020г [26], а также в рекомендациях ЕОК 2019г по коррекции дислипидемий и хро-

нических коронарных синдромов [16, 27] обозначен новый целевой уровень ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л.

Необходимо отметить, что полноценный анализ данного аспекта был затруднен, т.к. данные по ХС ЛНП отсутствовали в медицинских картах $>$ половины больных каждой возрастной категории (59,9% — группа 1, 62,3% — группа 2, 70,0% — группа 3; $p > 0,05$ для всех сравнений). Безусловно, такая ситуация заслуживает негативной оценки. Явно недостаточное внимание специалистов к необходимости регистрировать динамику уровня ХС ЛНП может являться одной из возможных причин недостаточной результативности ГЛТ, которая имела место быть согласно полученным результатам (рисунок 5). Так, частота достижения как целевого уровня ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л, так и целевого уровня $< 1,4$ ммоль/л, была одинаково низкой у пациентов всех возрастных групп ($p > 0,05$ для всех сравнений).

Таким образом, несмотря на достаточно высокую частоту назначения статинотерапии в изучаемой выборке больных ИБС, которая не зависела от возраста, а также практически полное отсутствие случаев низкоинтенсивной ГЛТ, контроль липидного статуса следует признать в равной степени неудовлетворительным для пациентов всех возрастных категорий. Возможными причинами могут являться как проблема подбора конкретного препарата, особенно

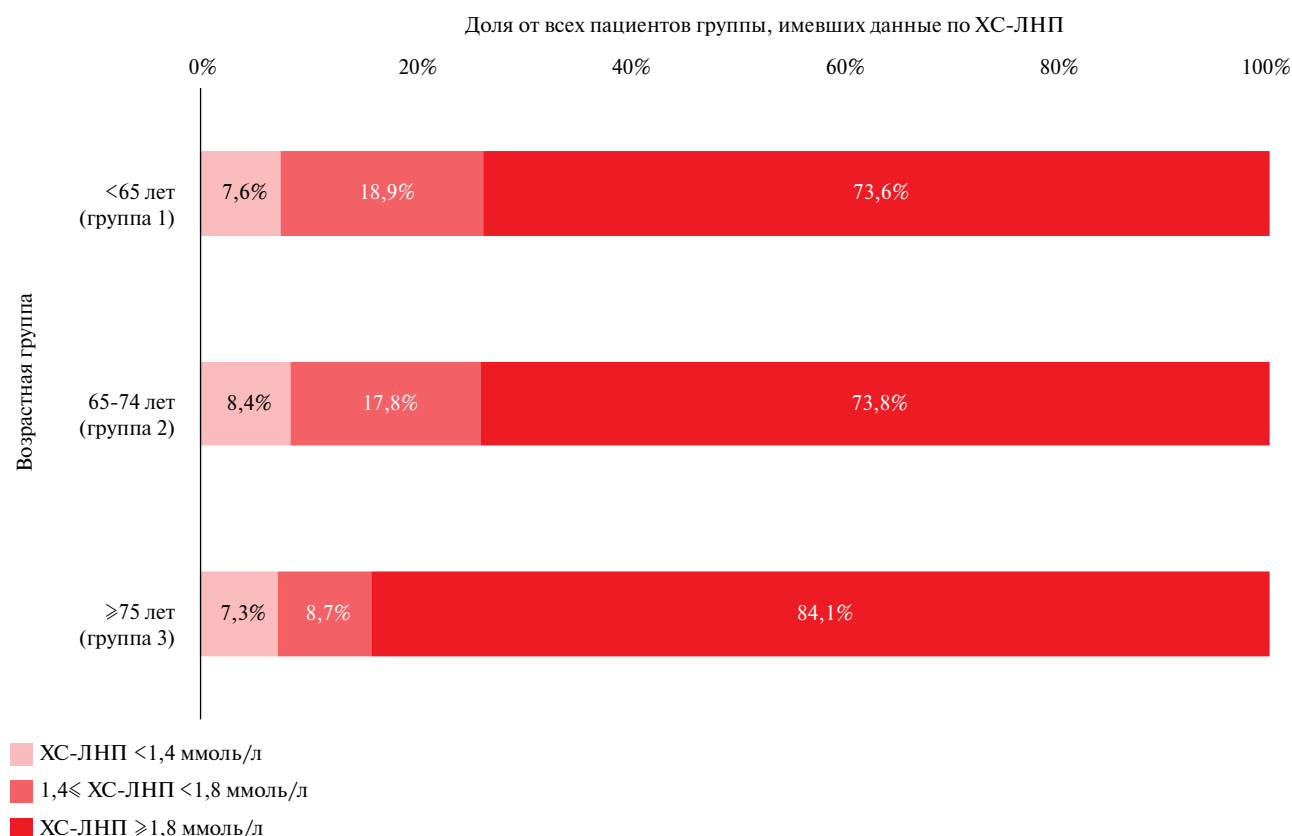


Рис. 5 Достижение целевых показателей ХС ЛНП у пациентов с ИБС разных возрастных групп.

с учетом более высокого риска лекарственных взаимодействий у больных пожилого и старческого возраста, так и явно недостаточное внимание врачей к мониторингу эффективности ГЛТ. Кроме того, нельзя забывать и о проблеме приверженности лечению амбулаторных пациентов с ИБС, которая в последнее время заявляет о себе все острее [28].

В качестве *ограничений проведенного исследования* следует отметить, что количество доступных данных было лимитировано ретроспективным дизайном. Кроме того, исследование выполнено в одном учреждении.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали отсутствие значимого влияния фактора возраста на частоту назначения ГЛТ, которая соответствовала среднеевропейскому уровню (≥80%). Двойная ГЛТ использовалась крайне редко (≤5%), особенно у старых пациентов (<1%). В структуре статинотера-

пии всех возрастных категорий в равной степени преобладал аторвастатин (>60% назначений), розувастатин реже получали пациенты >75 лет, а симvastатин — больные <65 лет. Статинотерапия высокой интенсивности активнее назначалась более молодым пациентам (57%) по сравнению больными пожилого (40%) и старческого (30%) возрастов. При этом контроль уровня ХС ЛНП не зависел от возраста больных и был достигнут менее чем у трети пациентов. Кроме того, в назначениях изученных возрастных групп больных ИБС была обнаружена сопоставимо высокая распространенность полипрагмазии (78-88%) и НК статинов с сердечно-сосудистыми препаратами (34-44%), способными повышать риск развития нежелательных реакций в результате лекарственного взаимодействия.

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

Литература/References

- Boytssov SA. Mechanisms for reducing mortality from coronary heart disease in different countries of the world. Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2013;16(5):9-19. (In Russ.) Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира. Профилактическая медицина. 2013;16(5):9-19.
- McAlister FA, Oreopoulos A, Norris CM, et al. Exploring the treatment-risk paradox in coronary disease. Arch Intern Med. 2007;167(10):1019-25. doi:10.1001/archinte.167.10.1019.
- Brar A, Santana JM, Salifu MO, et al. Dyslipidemia in Special Populations, the Elderly, Women, HIV, Chronic Kidney Disease and ESRD, and Minority Groups. In: McFarlane SI ed. Dyslipidemia.

- 1st ed. New York: IntechOpen., 2019;1-25. doi:10.5772/intechopen.82831. ISBN: 978-1-83968-004-5.
4. Berthold HK, Gouni-Berthold I. Lipid-lowering Drug Therapy in Elderly Patients. *Curr Pharm Des.* 2011;17(9):877-93. doi:10.2174/138161211795428803.
5. Orimo H, Ito H, Suzuki T, et al. Reviewing the definition of "elderly". *Geriatr Gerontol Int.* 2006;6(3):149-58. doi:10.1111/j.1447-0594.2006.00341.x.
6. 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):e285-350. doi:10.1161/CIR.0000000000000625.
7. Fitilev SB, Dimitrova DA, Shkrebneva II, et al. Secondary prevention of cardiovascular diseases among patients of different age groups with a history of myocardial infarction by the example of outpatient cardiology institution. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2017;13(3):317-22. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-3-317-322.
8. 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.
9. Jepma P, Jorstad HT, Snaterse M, et al. Lifestyle modification in older versus younger patients with coronary artery disease. *Heart.* 2020;106:1066-72. doi:10.1136/heartjnl-2019-316056.
10. Phrommintikul A, Krittayaphong R, Wongcharoen W, et al. Management and risk factor control of coronary artery disease in elderly versus nonelderly: A multicenter registry. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(12):954-9. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.12.002.
11. Xia TL, Huang FY, Li YM, et al. The impact of age on the implementation of evidence-based medications in patients with coronary artery disease and its prognostic significance: A retrospective cohort study. *BMC Public Health.* 2018;18(1):1-10. doi:10.1186/s12889-018-5049-x.
12. Ponce OJ, Larrea-Mantilla L, Hemmingsen B, et al. Lipid-Lowering Agents in Older Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1585-94. doi:10.1210/je.2019-00195.
13. Armitage J, Baigent C, Barnes E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019;393(10170):407-15. doi:10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
14. Munkhaugen J, Sverre E, Peersen K, et al. Is the novel LDL-cholesterol goal <1.4 mmol/L achievable without a PCSK9 inhibitor in a chronic coronary population from clinical practice? *Eur Prev Cardiol.* 2020;204748732092318. doi:10.1177/2047487320923187.
15. Rallidis LS. The changing landscape of lipid-lowering therapy after the new ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Launching the era of triple hypolipidaemic therapy in very high risk patients. *Atherosclerosis.* 2020;292:231-3. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.009.
16. 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.
17. Ruscica M, Macchi C, Pavanello C, et al. Appropriateness of statin prescription in the elderly. *Eur J Intern Med.* 2018;50:33-40. doi:10.1016/j.ejim.2017.12.011.
18. Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(1):25-37. doi:10.1080/14740338.2018.1394455.
19. Dias BM, Dos Santos FS, Reis AMM. Potential drug interactions in drug therapy prescribed for older adults at hospital discharge: Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2019;137(4):369-78. doi:10.1590/1516-3180.2019.013405072019.
20. Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines VI revision. *The Journal of 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.
21. Thai M, Reeve E, Hilmer SN, et al. Prevalence of statin-drug interactions in older people: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(5):513-21. doi:10.1007/s00228-016-2011-7.
22. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL, et al. Risks of adverse events following coprescription of statins and calcium channel blockers: A nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(2):e2487. doi:10.1097/MD.0000000000002487.
23. Tokgözoğlu L, Zamorano JL. Current perspectives on the use of statins in the treatment of dyslipidaemic patients: focus on pitavastatin. *Drugs Context.* 2020;9(2020-4-4):1-11. doi:10.7573/dic.2020-4-4.
24. Ministry of Health of Russia. Clinical recommendations "Stable coronary heart disease". 2016. (In Russ.) Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации "Стабильная ишемическая болезнь сердца". 2016. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedcad.pdf>.
25. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehu038.
26. 2020 Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25:4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25:4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
27. Knuuti J. 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.) Knuuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3757. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
28. Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozhaev AV, Shkrebniova II, Shindryaeva NN, Klyuev DA, Stepanyan LN, Landyshev NN, Voronko YG (2020). Medication adherence in patients with stable coronary artery disease in primary care. *Research Results in Pharmacology* 6(2):97-103. doi:10.3897/rpharmacology.6.54130

Динамика гемодинамических параметров при различных видах каротидной эндартерэктомии в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде у пациентов со стенозирующим каротидным атеросклерозом

Игнатенко П. В., Гостев А. А., Новикова О. А., Саая Ш. Б., Рабцун А. А., Попова И. В., Чебан А. В., Зейдлиц Г. А., Клеванец Ю. Е., Стародубцев В. Б., Карпенко А. А.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина” Минздрава России. Новосибирск, Россия

Цель. Сравнение двух хирургических методов: нового метода каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) с аутоартериальным ремоделированием (ААР) бифуркации общей сонной артерии и классического метода с пластикой заплатой, в аспекте влияния их на суточные параметры артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

Материал и методы. Проспективное, рандомизированное, сравнительное исследование. Первая группа (n=100) включала пациентов, которым была выполнена КЭЭ с ААР, вторая группа (n=100) включала пациентов, которым была проведена “классическая” КЭЭ с пластикой заплатой из ксеноперикарда. Суточное холтеровское мониторирование АД и ЧСС было выполнено до и после хирургического лечения, как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах в обеих группах. Период наблюдения составил 3 года.

Результаты. Хирургическое лечение в обеих группах приводит к увеличению ЧСС, индекса времени артериальной гипертензии (АГ) по систолическому АД и индекса времени АГ по диастолическому АД. Повреждение луковичи сонной артерии усиливает симпатическую иннервацию и вызывает нарушение регуляции механизма барорецепторов.

Заключение. В исследовании не было выявлено значительной разницы в частоте послеоперационной гипертонии и зависимо-

сти ЧСС от выбора хирургической техники. Таким образом, предлагаемый новый метод КЭЭ с ААР бифуркации общей сонной артерии не приводит к повышенному риску развития уже существующей АГ.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, барорецепторы, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/02-2020

Получена рецензия 23/03-2020

Принята к публикации 06/04-2020



Для цитирования: Игнатенко П. В., Гостев А. А., Новикова О. А., Саая Ш. Б., Рабцун А. А., Попова И. В., Чебан А. В., Зейдлиц Г. А., Клеванец Ю. Е., Стародубцев В. Б., Карпенко А. А. Динамика гемодинамических параметров при различных видах каротидной эндартерэктомии в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде у пациентов со стенозирующим каротидным атеросклерозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2381. doi:10.15829/1728-8800-2020-2381

Hemodynamic changes in different types of carotid endarterectomy in the short- and long-term postoperative periods in patients with carotid artery stenosis

Ignatenko P. V., Gostev A. A., Novikova O. A., Saaya Sh. B., Rabtsun A. A., Popova I. V., Cheban A. V., Zeidlitz G. A., Klevanets Yu. E., Starodubtsev V. B., Karpenko A. A.

Meshalkin National Medical Research Center. Novosibirsk, Russia

Aim. To compare a novel technique of carotid endarterectomy (CEA) with autoarterial remodeling (AAR) of carotid bifurcation and the conventional patch angioplasty in relation to effect on 24-hour blood pressure (BP) and heart rate (HR) in the short- and long-term postoperative periods.

Material and methods. This prospective, randomized, comparative trial included 200 patients which were divided into 2 groups: group 1 (n=100) — patients after CEA with AAR, group 2 (n=100) — patients after conventional xeno-pericardial patch repair. Twenty four-hour monitoring of BP and HR was performed before and after surgical

treatment, both in short- and long-term postoperative periods in both groups. The follow-up period was 3 years.

Results. Surgery in both groups was associated with an increase in HR, systolic and diastolic hypertension time index. Damage to carotid sinus enhances sympathetic innervation and disrupts the baroreflex regulation.

Conclusion. The study did not reveal a significant difference in the incidence of postoperative hypertension and the dependence of HR on selected surgical technique. Thus, the proposed novel method of CEA with AAR of carotid bifurcation does not increase the risk of pre-existing hypertension.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: a_gostev@meshalkin.ru

Тел.: +7 (913) 955-50-74

[Игнатенко П. В. — зав. кардиохирургическим отделением сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0001-8695-0848, Гостев А. А.* — врач, сердечно-сосудистый хирург отделения, ORCID: 0000-0002-7806-7868, Новикова О. А. — врач кардиолог отделения, ORCID: 0000-0002-3118-5672, Саая Ш. Б. — сердечно-сосудистый хирург отделения, ORCID: 0000-0001-6547-6948, Рабцун А. А. — сердечно-сосудистый хирург отделения, ORCID: 0000-0003-2803-5937, Попова И. В. — к.м.н., врач, сердечно-сосудистый хирург отделения, ORCID: 0000-0002-6911-4650, Чебан А. В. — врач, сердечно-сосудистый хирург отделения, ORCID: 0000-0002-6094-4607, Зейдлиц Г. А. — врач кардиолог отделения, ORCID: 0000-0001-8950-3752, Клеванец Ю. Е. — врач кардиолог отделения, ORCID: 0000-0001-6549-103X, Стародубцев В. Б. — с.н.с. центра сосудистой и гибридной хирургии, ORCID: 0000-0002-4913-614X, Карпенко А. А. — д.м.н., профессор, руководитель центра сосудистой и гибридной хирургии, ORCID: 0000-0001-6914-334X].

Key words: carotid endarterectomy, baroreceptors, hypertension, 24-hour monitoring of blood pressure and heart rate.

Relationships and Activities: none.

Ignatenko P.V. ORCID: 0000-0001-8695-0848, Gostev A.A.* ORCID: 0000-0002-7806-7868, Novikova O.A. ORCID: 0000-0002-3118-5672, Saaya Sh.B. ORCID: 0000-0001-6547-6948, Rabtsun A.A. ORCID: 0000-0003-2803-5937, Popova I.V. ORCID: 0000-0002-6911-4650, Cheban A.V. ORCID: 0000-0002-6094-4607, Zeidlitz G.A. ORCID: 0000-0001-8950-3752, Klevanets Yu.E. ORCID: 0000-0001-6549-103X, Starodubtsev V.B. ORCID: 0000-0002-4913-614X, Karpenko A.A. ORCID: 0000-0001-6914-334X.

*Corresponding author: a_gostev@meshalkin.ru

Received: 05/02-2020

Revision Received: 23/03-2020

Accepted: 06/04-2020

For citation: Ignatenko P.V., Gostev A.A., Novikova O.A., Saaya Sh.B., Rabtsun A.A., Popova I.V., Cheban A.V., Zeidlitz G.A., Klevanets Yu.E., Starodubtsev V.B., Karpenko A.A. Hemodynamic changes in different types of carotid endarterectomy in the short- and long-term postoperative periods in patients with carotid artery stenosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2381. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2381

AAP — аутоартериальное ремоделирование, АБ — атеросклеротическая бляшка, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВСА — внутренняя сонная артерия, ДАД max — максимальное диастолическое АД, ДАД min — минимальное диастолическое АД, ДАД среднесуточное — среднесуточное диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИВГ ДАД — индекс времени артериальной гипертензии по диастолическому АД, ИВГ САД — индекс времени артериальной гипертензии по систолическому АД, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, НСА — наружная сонная артерия, ОСА — общая сонная артерия, ПЗ — пластика заплатой, САД max — максимальное суточное систолическое АД, САД min — минимальное суточное систолическое АД, САД среднесуточное — среднесуточное систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧСС max — максимальная ЧСС, ЧСС min — минимальная ЧСС, ЧСС среднее — средняя ЧСС, night-peaker, non-dipper по САД — вариабельность систолического АД в ночное время, night-peaker, non-dipper по ДАД — вариабельность диастолического АД в ночное время.

Введение

Каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) в настоящее время является основной операцией, выполняемой для профилактики ишемического инсульта при гемодинамически значимых стенозах бифуркации общей сонной артерии (ОСА) [1, 2].

Ранее многочисленные исследования показали, что при прочих равных условиях эверсионная КЭЭ в отдаленные сроки приводит к достоверно меньшему числу рестенозов. Однако пересечение внутренней сонной артерии (ВСА) сопровождается нарушением функции каротидного гломуса и прерыванием интрамуральных симпатических волокон. Следствием этого является повышение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в раннем послеоперационном периоде, что требует дополнительной коррекции антигипертензивной терапии. Так, распространенность артериальной гипертензии (АГ) после открытого оперативного лечения сонных артерий колеблется от 9% до 38%, а при стентировании — от 18,8% до 56,1% [3].

Хирургические вмешательства на сонной артерии сопровождаются повреждением барорецепторных нервов, находящихся в луковиче сонной артерии [4], что может приводить к нестабильности гемодинамики в послеоперационном периоде. При эверсионной КЭЭ ВСА пересекается в косом направлении на уровне луковичи; перерезка синусового нерва, включая продольные нервные волокна, в конечном итоге приводит к снижению чувствительности барорецепторов в раннем послеоперационном периоде и усилению симпатомиметической активности [5]. Исследователи утверждают, что сохранение нервов каротидного синуса (барорецепторов гломуса) при операциях на сонных артериях снижает риск послеоперационной АГ и обуслов-

ленных ею периоперационных осложнений (геморрагический инсульт, послеоперационная гематома, инфаркт миокарда) [5].

Предложенный новый способ КЭЭ позволяет расширить визуальное удаление атероматозных масс из ВСА без пластики артериотомического отверстия алло- и ксено- материалами и улучшить ранние и отдаленные результаты оперативного вмешательства.

Суть методики заключается в следующем: под эндотрахеальным наркозом, разрезом по медиальной поверхности кивательной мышцы, выделяют бифуркацию ОСА, ВСА и наружной сонной артерии (НСА). На стороне поражения ВСА мобилизуют на 5-8 мм выше дистального участка атеросклеротической бляшки (АБ), НСА выделяют на идентичном расстоянии с мобилизацией верхней щитовидной, язычной, лицевой и затылочной артерий. НСА отсекают под углом 45 градусов от устья с участком ОСА (рисунок 1).

После этого выполняют продольную артериотомию по передней медиальной поверхности ВСА и заднелатеральной поверхности НСА. При этом артериотомии НСА и ВСА обращены друг к другу в одной плоскости. Под визуальным контролем выполняют последовательную эндартерэктомию из ВСА и НСА (рисунок 2).

Завершающее восстановление просвета артерий проводят путем сшивания их стенок друг с другом по типу бок в бок между ВСА и НСА нитью полипропилен 6/0 с двумя иглами, сохраняя при этом целостность всех ветвей НСА. Шов начинают с дистального края артериотомических отверстий ВСА и НСА и заканчивают на ОСА (рисунок 3).

Клиническая эффективность данной методики в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения оценивается в рандомизированном исследовании

“ClinicalTrials.gov № NCT03027752 — Pilot Study of Autoarterial Remodeling of Bifurcation of the Common Carotid Artery”, одобренного заседанием локального этического комитета. В рамках этого исследования проведена оценка влияния рассечения гломуса на изменение АД и ЧСС в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

Учитывая, что при выполнении данного оперативного вмешательства происходит продольное рассечение волокон каротидного гломуса, было решено провести сравнительное изучение изменений АД и ЧСС у пациентов, которым проводилась КЭЭ по предложенной методике, и у больных, прооперированных с применением стандартной техники, путем продольного рассечения стенки ВСА и ОСА с пластикой артериотомического отверстия заплатой.

При анализе литературных данных не было найдено ни одного исследования, в котором бы контроль АД и ЧСС в до- и послеоперационном периодах проводился с помощью объективных аппаратных методов в течение суток (суточное мониторирование АД и ЧСС).

Основная цель исследования — определить влияние нового метода КЭЭ на изменение параметров АД и ЧСС в раннем и отдаленном послеоперационном периоде при их длительном суточном мониторировании.

Материал и методы

Исследование было рассмотрено и одобрено на заседании локального этического комитета № 22 от 10.11.2015г, по дизайну являлось рандомизированным, сравнительным. Оценивали влияние метода КЭЭ на ЧСС и АД после операции с помощью суточного холтеровского мониторирования АД и ЧСС. Данные были получены в период с 2016 по 2017гг в центре сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ “НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина” Минздрава России.

Выборка составила 200 пациентов с гемодинамически значимыми стенозами ВСА, перенесших операцию КЭЭ. Показания к операции выставлялись на основании международных рекомендаций: симптомные стенозы >65% и бессимптомные стенозы >70% по критерию NASCET (The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial). Методика выполнения КЭЭ определялась перед операцией путем рандомизации. Из исследования исключали пациентов с протезированием ВСА, с гемодинамически незначимыми стенозами ВСА, пациентов, перенесших инфаркт миокарда <6 мес. назад, инсульты <3 мес. назад, недавнюю черепно-мозговую травму. В зависимости от вида проведенного открытого оперативного лечения (n=200) выборка больных была разделена на две группы. В первую группу вошли больные (n=100; 50%), которым проводилась КЭЭ с аутоартериальным ремоделированием (ААР) бифуркации ОСА, во вторую группу (n=100; 50%) вошли больные, которым проводилась КЭЭ с пластикой заплатой (ПЗ) из ксеноперикарда. По гендерным признакам, выраженности сим-



Рис. 1 Первый этап нового метода КЭЭ — пересечение НСА под углом 45°.



Рис. 2 Второй этап нового метода КЭЭ — последовательная КЭЭ из ВСА и НСА.



Рис. 3 Заключительный этап нового метода КЭЭ — ААР бифуркации сонной артерии.

птоматики, степени сердечной недостаточности, наличию АГ достоверных различий между группами не было ($p>0,05$).

По результатам ультразвукового исследования и мультиспиральной компьютерной томографии все пациенты были оценены по следующим критериям и параметрам: процент стеноза ВСА, диаметр ВСА, диаметр ОСА, скорость кровотока в ВСА, скорость кровотока в ОСА, протяженность бляшки ВСА, проходимость НСА, проходимость контрлатеральной ВСА, степень стеноза контрлатеральной ВСА, структура и поверхность АБ, состояние Виллизиева круга. Группы не отличались по основным параметрам, таким как процент стеноза ВСА (76% и 74%, соответственно, $p=0,15$), диаметр ВСА (3,8 мм и 3,6 мм, соответственно, $p=0,31$), скорость кровотока в ВСА (2,36 м/с и 2,60 м/с, соответственно, $p=0,19$), скорость кровотока в ОСА (0,65 м/с и 0,69 м/с, соответственно, $p=0,07$), протяженность АБ (26 мм и 29 мм, соответственно $p=0,74$). Группы также значимо не различались

Таблица 1

Характеристика пациентов
по результатам суточного мониторирования АД и ЧСС,
выполненного до операции

	Группа 1 (КЭЭ с ААР)		Группа 2 (КЭЭ с ПЗ)		
	Медиана	95% ДИ	Медиана	95% ДИ	
ЧСС max	97	[97,12; 103,67]	99,50	[97,69; 103,42]	0,58
ЧСС min	54	[52,95; 56,02]	52,50	[51,40; 54,75]	0,15
ЧСС среднее	68	[66,48; 70,21]	68	[66,57; 70,48]	0,84
САД min	106	[102,36; 108,51]	102,5	[102,51; 108,26]	0,87
САД max	156,50	[155,28; 163,53]	150,00	[149,78; 157,55]	0,056
ДАД min	52,50	[50,68; 54,55]	52,50	[50,33; 54,14]	0,70
ДАД max	87	[84,91; 88,98]	83,00	[82,53; 87,80]	0,055
САД среднесуточное	125,95	[124,91; 131,57]	125,05	[125,70; 131,50]	0,79
ДАД среднесуточное	68,1	[66,23; 69,75]	67,00	[65,98; 69,52]	0,82
ИБГ САД	34,8	[32,59; 43,63]	36,3	[32,44; 42,76]	0,95
ИБГ ДАД	7,2	[4,17; 9,18]	7,1	[4,23; 9,37]	0,76

по морфологии и состоянию поверхности АВ, а также по состоянию Виллизиева круга.

До проведения оперативного лечения всем пациентам выполнялось суточное холтеровское мониторирование АД и ЧСС, после чего под общим наркозом проводился тот или иной метод открытого оперативного лечения гемодинамически значимого стеноза ВСА. Учитывая остаточный эффект анестетиков и нахождение пациентов в реанимационном отделении в течение первых суток, контрольное холтеровское мониторирование ЧСС и АД проводилось через 24 ч после проведенного оперативного вмешательства и перевода пациентов в отделение сосудистой и гибридной хирургии. При поступлении пациентов в отделение возобновлялась дооперационная антигипертензивная терапия. Все пациенты были вызваны на контрольное проведение суточного холтеровского мониторирования АД и ЧСС через 3 года. Контрольные обследования выполнены 172 пациентам. Трое пациентов умерло от причин, не связанных с патологией брахиоцефальных артерий (двое — от онкологического заболевания и один — от инфаркта миокарда). С 25 пациентами связь была утрачена, поэтому возможности оценить отдаленные результаты лечения не было.

Статистической оценке подвергались следующие суточные параметры: максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС max), минимальная частота сердечных сокращений (ЧСС min), средняя частота сердечных сокращений (ЧСС среднее), минимальное суточное систолическое давление (САД min), максимальное суточное систолическое артериальное давление (САД max), среднесуточное систолическое артериальное давление (САД среднесуточное), минимальное и максимальное диастолическое давление (ДАД min; ДАД max), среднесуточное диастолическое артериальное давление (ДАД среднесуточное). Индекс времени артериальной гипертензии по систолическому артериальному давлению (ИБГ САД), индекс времени артериальной гипертензии по диастолическому артериальному давлению (ИБГ ДАД), вариабельность ритма сердца, кризовый вариант течения АГ (при подъеме систолического АД >180 мм рт.ст.), вариабельность САД и ДАД в ночное время (night-peaker, non-dipper).

Рандомизация пациентов проводилась методом “конвертов”. Для проверки нормальности распределения количественных данных применяли W критерий Шапиро-Уилка. Нормально распределенные количественные данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение, ненормально распределенные данные представлены в виде медианы с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистическая значимость различий между группами по количественным данным определяли с помощью U критерия Манна-Уитни, а по качественным признакам — с помощью точного двустороннего теста Фишера. Внутригрупповой анализ зависимых количественных данных проводили методом попарных сравнений Вилкоксона, а качественных признаков методом Мак-Немара. Уровень отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами принимали при $p < 0,05$.

Результаты

До оперативного вмешательства исследуемые группы были сопоставимы по всем параметрам, оцениваемым с помощью суточного мониторирования АД и ЧСС, кроме вариабельности САД в ночное время. Пациентов с повышением или снижением САД в ночное время (night-peaker, non-dipper) было на 15% > в группе КЭЭ с ПЗ из ксеноперикарда (51% в первой группе и 66% во второй группе, $p=0,04$) (таблицы 1 и 2).

При межгрупповом анализе параметров по данным суточного мониторирования АД и ЧСС, проведенного в раннем послеоперационном периоде, было отмечено, что статистически значимо группы различались по ИБГ САД (медиана 41,15 в группе КЭЭ с ААР бифуркации ОСА, медиана 50,40 в группе пластики заплатой, $p=0,04$) (таблицы 3 и 4). При этом в отдаленном послеоперационном периоде не получено достоверных различий по данным суточного мониторирования АД и ЧСС по исследуемым параметрам (таблицы 5 и 6).

Таблица 2

Характеристика пациентов
по результатам суточного мониторирования АД и ЧСС,
выполненного до операции

	Группа 1 (КЭЭ с ААР), n=100		Группа 2 (КЭЭ с ПЗ), n=100		p
	Количество	% от общего	Количество	% от общего	
Кризовое течение АГ	18	18	14	14	0,28
Night-peaker, non-dipper по САД	51	51	66	66	0,04
Night-peaker, non-dipper по ДАД	52	52	55	55	0,77

Таблица 3

Результаты межгруппового анализа пациентов
по данным суточного мониторирования АД и ЧСС,
выполненного в раннем послеоперационном периоде

	Группа 1 (КЭЭ с ААР)		Группа 2 (КЭЭ с ПЗ)		p
	Медиана	95% ДИ	Медиана	95% ДИ	
ЧСС max	111,50	[108,27; 115,62]	112,00	[108,54; 115,53]	0,91
ЧСС min	63,5	[61,16; 65,01]	61,00	[58,85; 63,36]	0,16
ЧСС среднее	80,00	[78,26; 82,79]	78,00	[76,24; 81,33]	0,48
САД min	105,5	[102,81; 109,90]	109,00	[105,25; 112,02]	0,63
САД max	160,00	[157,13; 164,96]	165,00	[159,32; 167,97]	0,21
ДАД min	53,00	[50,56; 54,51]	52,00	[49,99; 54,26]	0,56
ДАД max	87,00	[84,78; 88,91]	87,00	[83,62; 88,89]	0,28
САД среднесуточное	131,70	[129,00; 134,81]	135,50	[132,58; 139,27]	0,09
ДАД среднесуточное	68,00	[66,71; 70,28]	70,00	[67,07; 70,62]	0,88
ИБГ САД	41,15	[37,21; 49,16]	50,40	[45,81; 57,97]	0,04
ИБГ ДАД	12,9	[9,14; 17,92]	11,25	[7,31; 15,08]	0,23

Таблица 4

Результаты межгруппового анализа пациентов
по данным суточного мониторирования АД и ЧСС,
выполненного в раннем послеоперационном периоде

	Группа 1 (КЭЭ с ААР), n=100		Группа 2 (КЭЭ с ПЗ), n=100		p
	Количество	% от общего	Количество	% от общего	
Кризовое течение АГ	15	15	20	20	0,23
Night-peaker, non-dipper по САД	62	62	63	63	1,00
Night-peaker, non-dipper по ДАД	63	63	68	68	0,55

Таблица 5

Результаты межгруппового анализа пациентов
по данным суточного мониторирования АД и ЧСС,
выполненного в отдаленном послеоперационном периоде

	Группа 1 (КЭЭ с ААР)		Группа 2 (КЭЭ с ПЗ)		p
	Медиана	95% ДИ	Медиана	95% ДИ	
ЧСС max	109,0	[106,23; 113,14]	110,00	[107,45; 113,19]	0,91
ЧСС min	65,5	[63,18; 68,03]	63,00	[59,74; 68,46]	0,59
ЧСС среднее	79,0	[76,68; 83,59]	78,00	[75,17; 82,11]	0,68
САД min	103,5	[100,24; 107,36]	105,0	[102,14; 109,22]	0,53
САД max	157,0	[152,19; 161,13]	163,0	[158,19; 167,88]	0,23
ДАД min	50,0	[48,43; 53,11]	52,0	[47,87; 55,36]	0,57
ДАД max	84,0	[81,15; 88,18]	85,0	[82,48; 88,44]	0,75
САД среднесуточное	129,0	[127,52; 132,16]	133,5	[130,19; 137,13]	0,35
ДАД среднесуточное	65,0	[63,32; 69,08]	68,0	[65,77; 71,83]	0,57
ИБГ САД	39,10	[36,48; 43,15]	42,3	[38,15; 45,38]	0,47
ИБГ ДАД	10,8	[8,11; 14,52]	11,3	[8,79; 14,95]	0,63

Таблица 6

Результаты межгруппового анализа пациентов
по данным суточного мониторирования АД и ЧСС,
выполненного в отдаленном послеоперационном периоде

	Группа 1 (КЭЭ с ААР), n=88		Группа 2 (КЭЭ с ПЗ), n=84		p
	Количество	% от общего	Количество	% от общего	
Кризовое течение АД	12	13,6	13	15,4	0,53
Night-peaker, non-dipper по САД	53	60,2	51	60,7	1,00
Night-peaker, non-dipper по ДАД	51	57,9	52	61,9	0,64

Таблица 7

Внутригрупповой анализ зависимых переменных
до и после оперативного лечения в группе КЭЭ с ААР бифуркации ОСА

	До операции		После операции		p
	Медиана	95% ДИ	Медиана	95% ДИ	
ЧСС max	97	[97,12; 103,67]	111,50	[108,27; 115,62]	0,00
ЧСС min	54	[52,95; 56,02]	63,5	[61,16; 65,01]	0,00
ЧСС среднее	68	[66,48; 70,21]	80,00	[78,26; 82,79]	0,00
САД min	106	[102,36; 108,51]	105,5	[102,81; 109,90]	0,41
САД max	156,50	[155,28; 163,53]	160,00	[157,13; 164,96]	0,34
ДАД min	52,50	[50,68; 54,55]	53,00	[50,56; 54,51]	0,94
ДАД max	87	[84,91; 88,98]	87,00	[84,78; 88,91]	0,67
САД среднесуточное	125,95	[124,91; 131,57]	131,70	[129,00; 134,81]	0,006
ДАД среднесуточное	68,1	[66,23; 69,75]	68,00	[66,71; 70,28]	0,47
ИВГ САД	34,8	[32,59; 43,63]	41,15	[37,21; 49,16]	0,02
ИВГ ДАД	7,2	[4,17; 9,18]	12,9	[9,14; 17,92]	0,01

Таблица 8

Внутригрупповой анализ зависимых переменных
до и после оперативного лечения в группе КЭЭ с ААР
бифуркации общей сонной артерии

	До операции		После операции		p
	Количество	% от общего	Количество	% от общего	
Кризовое течение АД	18	18	15	15	0,66
Night-peaker, non-dipper по САД	51	51	62	62	0,14
Night-peaker, non-dipper по ДАД	52	52	63	63	0,09

Таблица 9

Внутригрупповой анализ зависимых переменных
до- и после оперативного лечения в группе КЭЭ с пластикой заплаты

	До операции		После операции		P
	Медиана	95% ДИ	Медиана	95% ДИ	
ЧСС max	99,50	[97,69; 103,42]	112,00	[108,54; 115,53]	0,00
ЧСС min	52,50	[51,40; 54,75]	61,00	[58,85; 63,36]	0,00
ЧСС среднее	68	[66,57; 70,48]	78,00	[76,24; 81,33]	0,00
САД min	102,5	[102,51; 108,26]	109,00	[105,25; 112,02]	0,25
САД max	150,00	[149,78; 157,55]	165,00	[159,32; 167,97]	0,00
ДАД min	52,50	[50,33; 54,14]	52,00	[49,99; 54,26]	0,56
ДАД max	83,00	[82,53; 87,80]	87,00	[83,62; 88,89]	0,53
САД среднесуточное	125,05	[125,70; 131,50]	135,50	[132,58; 139,27]	0,00
ДАД среднесуточное	67,00	[65,98; 69,52]	70,00	[67,07; 70,62]	0,20
ИВГ САД	36,3	[32,44; 42,76]	50,40	[45,81; 57,97]	0,00
ИВГ ДАД	7,1	[4,23; 9,37]	11,25	[7,31; 15,08]	0,02

Таблица 10

Внутригрупповой анализ зависимых переменных
до- и после оперативного лечения в группе КЭЭ с пластикой заплатой

	До операции		После операции		p
	Количество	% от общего	Количество	% от общего	
Кризовое течение АГ	14	14	20	20	0,29
Night-peaker, non-dipper по САД	66	66	63	63	0,58
Night-peaker, non-dipper по ДАД	55	55	68	68	0,03

Для оценки влияния факта оперативного лечения на изменение параметров АД и ЧСС в каждой группе был проведен внутригрупповой анализ зависимых переменных. Получены следующие результаты: в группе КЭЭ с ААР бифуркации ОСА статистически значимо после операции увеличились показатели ЧСС max, ЧСС min, ЧСС среднее, САД среднесуточное, ИВГ САД, ИВГ ДАД (таблицы 7 и 8). В группе ПЗ после операции статистически значимо увеличивались те же самые параметры, а также САД max. Кроме этого значимо больше стало пациентов с повышением или снижением ДАД в ночное время (55% до операции, 68% после операции, $p=0,03$) (таблицы 9 и 10).

Обсуждение

Послеоперационная АГ довольно часто сопровождается КЭЭ и повышает риски развития инфаркта миокарда, геморрагического/ишемического инсульта и даже летального исхода. В настоящее время патофизиологический механизм не до конца ясен [6]. Выдвинуто несколько гипотез. Так, Bove E, et al. [7] предположили, что послеоперационная АГ связана с преходящей дисфункцией барорецепторного рефлекса. Ahn S, et al. [8] считают, что послеоперационная АГ связана с повышением уровня внутримозгового норадреналина. Smith B, et al. [9] предположили, что послеоперационная АГ связана с увеличением образования внутримозгового ренина. Таким образом, сам факт проведения оперативного лечения у пациентов с данной патологией в раннем послеоперационном периоде и в том, и в другом случае приводит к увеличению ЧСС, ИВГ по САД и ДАД. Это можно объяснить, как операционной травмой, так и тем, что в обоих случаях происходит повреждение каротидного синуса с увеличением симпатикотонуса и дисрегулированием барорецепторного механизма [10].

Как известно, автономная нервная система обеспечивает постоянный контроль над АД по принципу отрицательной обратной связи. Одним из основных механизмов контроля над уровнем АД является барорецепторный рефлекс [11]. Барорецепторы представляют собой разветвленные нервные окончания, расположенные в стенке артерий, которые реагируют на ее растяжение. Каротидные

барорецепторы, локализованные, в основном, в адвентициальном слое медиальной части проксимальной ВСА, играют одну из решающих ролей в буферизации АД. Сигналы от каротидных барорецепторов проводятся по нервам Геринга языкоглоточному нерву, а затем по пучку одиночного тракта в медулярную часть ствола мозга [12]. Повышение симпатической активности является центральным патогенетическим механизмом развития АГ и при прогрессировании гипертонии, как правило, барорефлекторный контроль симпатического тонуса нарушается. Снижение функции барорецепторного механизма зависит от разных причин, но основное значение имеет торможение барорецепторного рефлекса центрального генеза [11].

Любая хирургическая методика лечения стеноза сонных артерий подразумевает рассечение луковицы ВСА, что неизбежно сопровождается частичным (при продольной артериотомии) или полным (при эверсионной эндартерэктомии) прерыванием дуги барорецепторного рефлекса, что приводит к более высокой симпатической активности [12]. Ряд авторов предположили, что удаление АБ может быть связано с временным прерыванием барорефлекса, что в свою очередь может вызвать повышение АД и увеличение ЧСС [13]. Возможно, изменение функции барорецептора, вызванное КЭЭ, изменится после инфильтрации местного анестетика в периадвентициальную ткань вокруг каротидного синуса. Интересно, что в проспективном исследовании Al-Rawi PG, et al. [14] инфильтрация сонной артерии приводила к кратковременной отмене барорецепторного рефлекса, что приводило к отсутствию изменений АД и ЧСС. Но в исследовании Fearn SJ, et al. [15] не было продемонстрировано пользы от инфильтрации лидокаином каротидного синуса перед КЭЭ. Однако исследование Gottlieb A, et al. [16] показало, что инфильтрация бупивакаином сонной артерии значительно увеличила риск послеоперационной АГ у пациентов, подвергшихся КЭЭ с пластикой заплатой. Метаанализ Tang TY, et al. [17], включающий 4 проспективных рандомизированных исследования, не дал ответа, была ли польза от инфильтрации каротидного синуса в виде стабильности показателей послеоперационного АД.

В ретроспективном исследовании Demirel S, et al. [18] 100 эверсионных эндалтерэктомий были сопоставлены с 101 эндалтерэктомией с заплатой. АД было значительно выше в эверсионной группе в течение первых 4 послеоперационных сут., хотя и не пересекало порог 140 мм рт.ст. (134 мм рт.ст. vs 126 мм рт.ст., $p < 0,001$). Послеоперационное использование внутривенного или перорального введения вазодилататоров было значительно выше в эверсионной группе. В настоящем исследовании 15% пациентов в группе КЭЭ с ААР бифуркации ОСА и 20% пациентов в группе КЭЭ с пластикой заплатой из ксеноперикарда имели САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или необходимое АД для введения вазодилататоров в раннем послеоперационном периоде.

Mehta M, et al. [6] пришли к выводу, что эверсионная КЭЭ увеличивает риск послеоперационной АГ в первые 24 ч. В своем ретроспективном исследовании они сравнили 137 классических КЭЭ vs 82 эверсионных КЭЭ. Послеоперационную АГ определяли как САД > 200 мм рт.ст. или на $> 40\%$ относительно исходного САД. Пациенты в эверсионной группе имели более высокий средний уровень САД по сравнению с группой классической техники в первые 24 ч ($p < 0,005$).

В настоящем исследовании проведенный внутригрупповой анализ показал, что в обеих группах статистически значимо после операции увеличились показатели ЧСС max, ЧСС min, ЧСС среднее, САД среднесуточное, ИВГ САД, ИВГ ДАД, а в группе КЭЭ с пластикой заплатой еще и САД max. Проведенный межгрупповой анализ выявил статистические значимые различия между группами по ИВГ САД — медиана 41,15% в группе КЭЭ с ААР бифуркации ОСА, медиана 50,40% в группе ПЗ ($p = 0,04$). Как известно, показатель ИВГ определяет процент времени, в течение которого величины АД превышают критический (“безопасный”) уровень, т.е. показывает, в каком проценте времени от общей длительности мониторинга (или в каком проценте измерений) АД было выше нормального, причем условной границей нормы для дневного времени считается 140/90 мм рт.ст, а для ночного — 125-130/80 мм рт.ст.

Таким образом, сам факт проведения оперативного лечения у пациентов с такой патологией, в раннем послеоперационном периоде и в том, и в другом случае приводит к увеличению ЧСС, ИВГ по САД и ДАД. Это можно объяснить, как операционной травмой, так и тем, что в обоих случаях происходит повреждение каротидного синуса с увеличением симпатикотонуса и дисрегулированием барорецепторного механизма [10].

Предложенный новый метод КЭЭ путем отсечения НСА и продольного рассечения НСА и ВСА на длину удаляемой АБ с последующим формирова-

нием новой бифуркации сонной артерии в сравнении со стандартной КЭЭ из ВСА с пластикой артериотомического отверстия заплатой не показал разницы в течение АГ в раннем послеоперационном периоде.

В настоящем исследовании 15% пациентов в группе КЭЭ с ААР бифуркации ОСА и 20% пациентов в группе КЭЭ с ПЗ из ксеноперикарда имели САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или необходимое АД для введения вазодилататоров в раннем послеоперационном периоде.

При этом проведенное контрольное суточное мониторирование АД и ЧСС в отдаленном послеоперационном периоде не выявило каких-либо статистически значимых различий между группами по всем показателям.

Заключение

Послеоперационная АГ при разных типах вмешательств на каротидных артериях является довольно актуальной темой в сосудистой хирургии. Проведен ряд сравнительных исследований с разными дизайнами, не давших однозначных ответов; более того результаты были получены на основании периодического измерения АД, что, по мнению авторов, значительно снижает их достоверность. В представленном исследовании использовали холтеровское суточное мониторирование АД, ЧСС в послеоперационном периоде, что отличает его от ранее проведенных.

В проведенном исследовании не было выявлено существенной разницы в частоте развития АГ и нарушений ритма в раннем послеоперационном периоде в зависимости от выбора хирургической техники КЭЭ. Сравнительный анализ данных суточного мониторирования АД и ЧСС через 3 года после выполнения оперативного вмешательства также не выявил статически достоверных различий между группами.

Таким образом, предложенный новый метод КЭЭ не приводит к увеличению риска развития или утяжелению исходной АГ в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. В зависимости от характера атеросклеротического поражения ВСА хирург вправе выбрать тот или иной метод хирургического лечения, не ориентируясь на тяжесть АГ.

У пациентов с АГ необходимо проводить непрерывный мониторинг АД в течение всего послеоперационного периода, тщательно подходить к выбору антигипертензивной терапии, учитывая все особенности и сопутствующие заболевания независимо от того, какой метод КЭЭ был выбран.

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

Литература/References

1. Chernyavskiy AM, Vinogradova TE. The long-term experience of the ischemic stroke surgical prevention. *Patologiya krovoobrascheniya i kardiohirurgiya*. 2012;4:21-6. (In Russ.) Чернявский А. М., Виноградова Т. Е. Многолетний опыт хирургии сонных артерий для профилактики ишемического инсульта. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2012;4:21-6. doi:10.21688/1681-3472-2012-4-21-26.
2. Orrapin S, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD001081. doi:10.1002/14651858.CD001081.pub3.
3. Dangas G, Laird JR, Satler LF, et al. Postprocedural hypotension after carotid artery stent placement: predictors and short- and long-term clinical outcomes. *Radiology*. 2000;215(3):677-83. doi:10.1148/radiology.215.3.r00jn04677.
4. Kamenskiy AV, Pipinos II, Dzenis YA, et al. A mathematical evaluation of hemodynamic parameters after carotid eversion and conventional patch angioplasty. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305:716-24. doi:10.1152/ajpheart.00034.2013.
5. Ben Ahmed S, Daniel G, Benezit M, et al. Does the technique of carotid endarterectomy determine postoperative hypertension? *Ann Vasc Surg*. 2015;29:1272-80. doi:10.1016/j.avsg.2015.03.033.
6. Mehta M, Rahmani O, Dietzek AM, et al. Eversion technique increases the risk for post-carotid endarterectomy hypertension. *J Vasc Surg*. 2001;34:839-45. doi:10.1067/mva.2001.118817.
7. Bove EL, Fry WJ, Gross WS, et al. Hypotension and hypertension as consequences of baroreceptor dysfunction following carotid endarterectomy. *Surgery*. 1979;85:633-7. doi:10.1007/s00104-017-0502-4.
8. Ahn SS, Marcus DR, Moore WS. Post-carotid endarterectomy hypertension: association with elevated cranial norepinephrine. *J Vasc Surg*. 1989;9:351-60. doi:10.1016/0741-5214(89)90056-6.
9. Smith BL. Hypertension following carotid endarterectomy: the role of cerebral renin production. *J Vasc Surg*. 1984;1:623-7. doi:10.1016/0741-5214(84)90126-5.
10. Michalinos A, Chatzimarkos M, Arkadopoulos N, et al. Anatomical Considerations on Surgical Anatomy of the Carotid Bifurcation. *Anat Res Int*. 2016;2016:6907472. doi:10.1155/2016/6907472.
11. Mancina G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114(11):1804-14. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302524.
12. Tang TY, Walsh SR, Gillard JH, et al. Carotid sinus nerve blockade to reduce blood pressure instability following carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007;34(3):304-11. doi:10.1016/j.ejvs.2007.02.024.
13. Cao Q, Zhang J, Xu G. Hemodynamic changes and baroreflex sensitivity associated with carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Interv Neurol*. 2015;3(1):13-21. doi:10.1159/000366231.
14. Al-Rawi PG, Sigaudou-Roussel D, Gaunt ME. Effect of lignocaine injection in carotid sinus on baroreceptor sensitivity during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2004;39:1288-94. doi:10.1016/j.jvs.2004.02.005.
15. Fearn SJ, Mortimer AJ, Faragher EB, et al. Carotid sinus nerve blockade during carotid surgery: a randomized controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;24(6):480-4. doi:10.1053/ejvs.2002.1779.
16. Gottlieb A, Satariano-Hayden P, Schoenwald P, et al. The effects of carotid sinus nerve blockade on hemodynamic stability after carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;11:67-71. doi:10.1016/S1053-0770(97)90256-1.
17. Tang TY, Howarth SP, Miller SR, et al. The ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects on Reduction of Macrophage Activity) Study: evaluation using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in carotid disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(22):2039-50. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.018.
18. Demirel S, Goossen K, Bruijnen H, et al. Systematic review and meta-analysis of postcarotid endarterectomy hypertension after eversion versus conventional carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2017;65(3):868-82. doi:10.1016/j.jvs.2016.10.087.

Изменения сердца и сосудов в пато- и морфогенезе алкогольной болезни

Пауков В.С.¹, Кириллов Ю.А.^{2,4}, Ерохин Ю.А.³, Чернов И.А.⁴

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Москва; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Москва; ³ФГБОУ ВО Тульский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Тула; ⁴ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России. Тюмень, Россия

Цель. Раскрыть пато- и морфогенез поражения микроциркуляторного русла, изменений крови и сердца в динамике алкогольной болезни (АБ) и роль патологии сердечно-сосудистой системы в танатогенезе больных при хронической алкогольной интоксикации.

Материал и методы. Работа выполнена на материале вскрытий 1118 трупов больных, страдавших при жизни пьянством и алкоголизмом. В работе использованы гистологические, иммуногистохимические, электронномикроскопические и биохимические методы, а также морфометрические исследования со статистической обработкой результатов.

Результаты. При пьянстве у большинства больных развивалась алкогольная кардиомиопатия, гипертрофия сердца, жировая дистрофия миокарда, артериолосклероз и гиалиноз микрососудов, диффузный мелкоочаговый склероз, набухание митохондрий, фрагментация их крист в кардиомиоцитах (КМЦ). Доля поврежденных КМЦ составила 30,9±0,6%. Склероз затрагивал 20,1±0,9% стромы. При условии отказа от алкоголя или его употреблении в пределах базального метаболизма данные изменения имели обратимый характер.

При алкоголизме алкогольная кардиомиопатия прогрессировала, нарастали артериолосклероз и артериосклероз. По сравнению со стадией пьянства достоверно увеличились доля поврежденных КМЦ (44,8±1,1%), площадь кардиосклероза (28,1±0,5%). Выявлялись

тельца Мэллори (алкогольный гиалин), обладающие свойствами аутоантигена. Морфологические изменения приобретали необратимый характер.

Заключение. Полученные данные позволяют объективно подтвердить необходимость выделения АБ как самостоятельной нозологической единицы со стадийным патогенезом. В стадии пьянства компенсаторные и приспособительные возможности организма сохранены. При соответствующем лечении терапевтами эта стадия АБ излечима. В стадии алкоголизма изменения в органах и тканях необратимы и паллиативным лечением таких больных более целесообразно заниматься наркологами.

Ключевые слова: алкогольная болезнь, поражение сосудов и сердца, механизмы танатогенеза.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/12-2019

Рецензия получена 14/01-2020

Принята к публикации 21/01-2020



Для цитирования: Пауков В.С., Кириллов Ю.А., Ерохин Ю.А., Чернов И.А. Изменения сердца и сосудов в пато- и морфогенезе алкогольной болезни. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2436. doi:10.15829/1728-8800-2020-2436

Cardiac and vascular changes in the patho- and morphogenesis of alcohol use disorder

Paukov V.S.¹, Kirillov Yu. A.^{2,4}, Erokhin Yu. A.³, Chernov I. A.⁴

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²Research Institute of Human Morphology. Moscow; ³Tula State University. Tula; ⁴Tyumen State Medical University. Tyumen, Russia

Aim. To reveal the patho- and morphogenesis of microvascular injury, cardiac and vascular changes in individuals with alcohol use disorder (AUD) and the role of cardiovascular pathology in the thanatogenesis of patients with chronic alcohol intoxication.

Material and methods. The study was carried out using the data of 1118 autopsies of patients with AUD. We used histological, immunohistochemical, electron microscopic and biochemical methods, as well as morphometrics with statistical processing of the results.

Results. Most patients with binge drinking developed alcoholic cardiomyopathy, cardiac hypertrophy, myocardial fatty degeneration, micro-

vascular arteriolosclerosis and hyalinosis, diffuse focal sclerosis, as well as mitochondrial swelling and fragmentation of cristae in cardiomyocytes (CMC). The proportion of damaged CMC was 30,9±0,6%. Sclerosis affected 20,1±0,9% of the stroma. If alcohol was abandoned or consumed within the basal metabolic rate, these changes were reversible.

With alcoholism, alcoholic cardiomyopathy, arteriosclerosis and arteriolosclerosis progressed. Compared with the binge drinking, the proportion of damaged CMC (44,8±1,1%) and the cardiosclerosis area (28,1±0,5%) significantly increased. Mallory bodies with

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: chern_igor@mail.ru

Тел.: +7 (912) 922-13-48

[Пауков В.С. — д.м.н., профессор, почетный заведующий кафедрой патологической анатомии им. А.М. Струкова, ORCID: 0000-0002-2646-911X, Кириллов Ю.А. — ²д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической морфологии, ⁴профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины, ORCID: 0000-0001-7291-9663, Ерохин Ю.А. — д.м.н., профессор кафедры общей патологии, ORCID: 0000-0002-6483-4421, Чернов И.А.* — к.м.н., зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, ORCID: 0000-0002-6475-5731].

autoantigen properties were detected. Morphological changes became irreversible.

Conclusion. The data obtained identified the need for AUD isolation as an independent nosological entity with stage-by-stage pathogenesis. In the stage of binge drinking, the compensatory and adaptive capabilities of the body are preserved. With appropriate treatment, this stage of AUD is treatable. In the stage of alcoholism, changes in organs and tissues are irreversible, and it is more advisable for addiction medicine physicians to deal with palliative treatment of such patients.

Key words: alcohol use disorder, vascular and cardiac damage, mechanisms of thanatogenesis.

Relationships and Activities: none.

Paukov V. S. ORCID: 0000-0002-2646-911X, Kirillov Yu. A. ORCID: 0000-0001-7291-9663, Erokhin Yu. A. ORCID: 0000-0002-6483-4421, Chernov I. A. * ORCID: 0000-0002-6475-5731.

*Corresponding author: chern_igor@mail.ru

Received: 17/12-2019

Revision Received: 14/01-2020

Accepted: 21/01-2020

For citation: Paukov V.S., Kirillov Yu.A., Erokhin Yu.A., Chernov I.A. Cardiac and vascular changes in the patho- and morphogenesis of alcohol use disorder. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2436. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2436

АБ — алкогольная болезнь, АКМП — алкогольная кардиомиопатия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГБ — гипертоническая болезнь, ГГТ — глутамиламинотрансфераза, КМЦ — кардиомиоциты, СКОЭ — средний корпускулярный объем эритроцитов, ССС — сердечно-сосудистая система, ХАИ — хроническая алкогольная интоксикация, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

Введение

Злоупотребление алкоголем составляет одну из наиболее важных медицинских и социальных проблем современного общества и оказывает на него резко отрицательное воздействие [1, 2]. Однако внимание врачей к этой проблеме всегда появлялось лишь тогда, когда у пьющего человека развивался алкоголизм и начинался алкогольный делирий (“белая горячка”), в клиническом проявлении которого наиболее ярко выступают психические нарушения. Поэтому вся проблема хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) сосредоточилась в руках психиатров, которые считают алкоголизм проблемой сознания, а пьянство — бытовым понятием, не требующим внимания врачей. Воздействуя только на психику больного, они не учитывают, что этанол и его метаболиты вызывают тяжелейшие изменения внутренних органов, от которых эти больные и погибают. Вместе с тем, большинство психиатров-наркологов признают, что лишь 3-5% больных излечиваются от алкоголизма, но никак не объясняют причину такой стабильно низкой эффективности их лечения [3]. И, тем не менее, усилия наркологов всего мира направлены на борьбу именно с алкоголизмом, т.е. с болезнью, которая перешла грань, за которой излечение уже невозможно.

Врачи других специальностей практически устранились от лечения ХАИ, считая это задачей психиатров. При этом терапевты хорошо знают, что злоупотребление алкоголем является причиной тяжелых, нередко смертельных заболеваний печени, сердца, поджелудочной железы и других органов. Сложившаяся ситуация, когда психиатры не могут вылечить алкоголизм, а терапевты не хотят этим заниматься, привела к тому, что проблема пьянства и алкоголизма, по крайней мере, за последние ~200 лет с момента первой научной публикации по этой проблеме [4], не потеряла своей актуальности во всем мире. А для России она стоит особенно остро,

т.к. согласно статистике, употребление алкоголя в России достигает 12,3 л на душу населения в год [5]. При этом невозможно учесть употребление различных суррогатов алкоголя. Ежегодно смертность от болезней, связанных со злоупотреблением алкоголем, достигает 700 тыс. человек, а от отравлений алкоголем и его суррогатами в стране погибает ~40 тыс. человек [6]. Однако все статистические разработки строятся только на анализе алкоголизма. При этом не учитывается, что алкоголиками не рождаются, что, прежде чем стать алкоголиком, человек проходит долгий путь употребления и злоупотребления алкоголем. Поэтому понятно, что многолетняя ХАИ, прежде чем разовьется алкоголизм, должна иметь какие-то этапы, когда появляются и прогрессируют изменения органов, в т.ч. и головного мозга, влияющие на сознание и психику человека.

Все это указывает на необходимость выделения алкогольной болезни (АБ) как самостоятельной нозологической формы, развивающейся на основе ХАИ [7, 8]. Считаем, что АБ — это заболевание, при котором длительная интоксикация этанолом приводит к развитию морфологических изменений в органах и системах организма — от минимальных поражений сосудов микроциркуляторного русла до полиорганной патологии, характерной для алкоголизма, с соответствующей симптоматикой, в т.ч. и психической. При этом динамика АБ складывается из 3-х стадий:

1-я — *стадия повторных острых алкогольных интоксикаций*, которая складывается из эпизодических употреблений алкоголя;

2-я — *стадия пьянства*, характеризующаяся ХАИ с прогрессирующим влечением к алкоголю, но без формирования алкогольной зависимости. Наркологи и психиатры называют это доклинической стадией ХАИ;

3-я — *стадия алкоголизма*, т.е. ХАИ с формированием зависимости от алкоголя и осложнений

алкоголизма в виде алкогольного абстинентного синдрома, алкогольных психозов, артериальной гипертензии, острых нарушений мозгового кровообращения и др.

Анализируя пато- и морфогенез АБ, следует, однако, учитывать, что этанол — нормальный метаболит организма, он участвует в обмене липопротеинов и фосфолипидов, повышая уровень липопротеинов высокой и очень высокой плотности, регулирует обмен холестерина, а также участвует в синтезе клеточных и внутриклеточных мембран [9]. Для метаболизма этанола в печени существует ферментная система, которая в норме метаболизирует эндогенный этанол до уксусной кислоты и воды. При этом для физиологического метаболизма алкоголя важна активность ферментной системы печени, которая зависит от генетических особенностей человека и определяет так называемый базальный метаболизм печени, т.е. ее способность метаболизировать определенное, сугубо индивидуальное количество этанола. При превышении возможности базального метаболизма печени в кровь поступают этанол и его метаболиты, прежде всего ацетальдегид, которые оказывают повреждающее действие на различные структуры организма, в первую очередь на сосуды микроциркуляторного русла, клетки центральной нервной системы, поджелудочной железы, пневмоциты и сурфактант легких, митохондрии кардиомиоцитов (КМЦ) и др., что и определяет развитие АБ [7]. Следовательно, дело не в самом этаноле, а в его концентрации, которая определяется базальным метаболизмом печени.

Целью исследования является раскрытие пато- и морфогенеза поражения микроциркуляторного русла, изменений крови и сердца в динамике АБ и роли патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) в танатогенезе больных при ХАИ.

Материал и методы

Настоящее исследование основано на изучении 1118 трупов людей, из которых 1008 страдали при жизни ХАИ и умерли в стационарах или дома. Наблюдения были разделены на 3 группы:

1-ю группу наблюдений — контрольную, составили 110 умерших больных (92 мужчины и 18 женщин) в возрасте 25–73 лет, страдавших при жизни хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), гипертонической болезнью (ГБ), атеросклерозом с преимущественным поражением сосудов головного мозга, хроническим пиелонефритом. Их анамнез и беседы с родственниками исключали злоупотребление ими алкоголем при жизни.

2-ю группу — группу пьянства, составили 787 умерших (668 мужчин и 119 женщин) в возрасте 18–72 лет. Они при жизни не лечились от алкоголизма и не состояли на учете в наркологическом диспансере, но из медицинской документации и бесед с родственниками было известно, что они длительное время злоупотребляли крепкими спиртными напитками, в т.ч. суррогатами алкоголя. Эти умершие были отнесены к пьяницам. Их толеран-

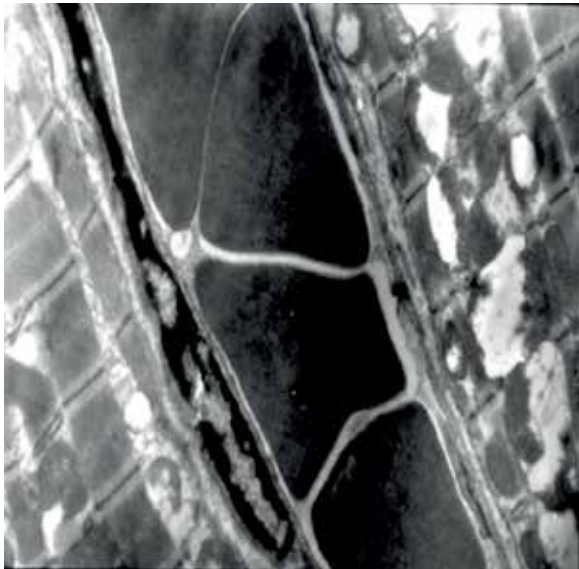
ность к спиртным напиткам составляла от 0,6 л до 5 л в течение нед. на протяжении 5–30 лет. В этой группе смерть 451 больного наступила через 5 ч — 40 сут. после поступления в стационар от различных заболеваний: в 206 (45,6%) случаях от заболеваний органов дыхания; в 148 (32,8%) наблюдениях — от болезней ССС, в т.ч. 12 больных умерли от острого инфаркта миокарда. В 41 (9,15%) наблюдении смерть наступила от болезней печени; в 38 (8,4%) — от сосудистых заболеваний головного мозга; в 12 (2,7%) — от болезней желудочно-кишечного тракта; в 6 (1,3%) случаях — от болезней почек. При этом алкоголь в их крови обнаружен не был.

236 больных поступили в стационар в состоянии алкогольного опьянения при содержании алкоголя в крови 1,5–2,5‰ и умерли в период от 4 ч до 12 сут. с момента госпитализации. При этом 88 (37,3%) больных умерли от обострения хронического панкреатита в виде геморрагического панкреонекроза; 74 (31,3%) — от болезней ССС (3 — от острого инфаркта миокарда, остальные от ХИБС); 71 (30,1%) — от геморрагического инсульта; 3 (1,3%) — от болезней печени. Смерть 100 человек наступила скоропостижно вне стационара: в 95 случаях от алкогольной кардиомиопатии (АКМП) и в 5 наблюдениях — от некротического нефроза при остром отравлении алкоголем.

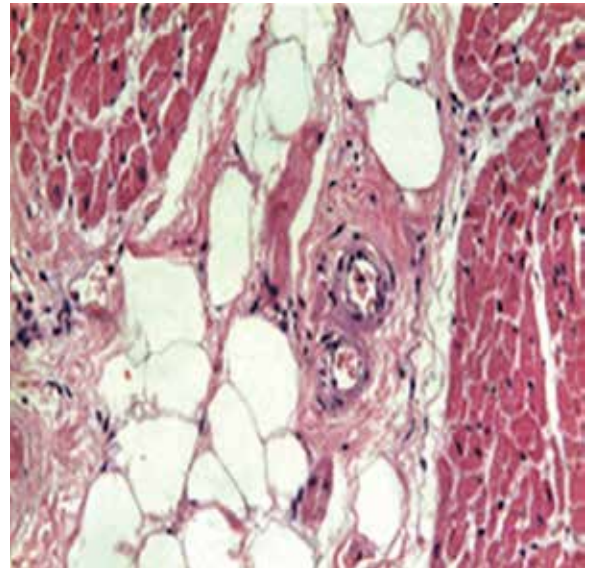
3-я группа — группа алкоголизма, состояла из 221 умершего (187 мужчин и 34 женщины) в возрасте 21–73 лет, страдавших алкоголизмом II–III стадии и неоднократно лечившихся в наркологическом диспансере. Длительность злоупотребления алкоголем составила 7–28 лет. В последние 5–7 лет у них отмечался алкогольный абстинентный синдром. Почти все больные перед смертью лечились в общесоматических больницах, куда они поступали с подозрением на острую пневмонию, менингит, по поводу заболеваний ССС, алкогольного цирроза печени. У 148 умерших алкоголь в крови обнаружен не был. Часть больных была экстренно госпитализирована в наркологический стационар в состоянии алкогольного делирия или алкогольного абстинентного синдрома, сопровождающегося гипертоническим кризом с признаками острого нарушения мозгового кровообращения. Смерть большинства из них наступала от патологии ССС на фоне АКМП, заболевания печени, отека головного мозга при алкогольном делирии, панкреонекроза. В состоянии алкогольного опьянения в стационар поступили 63 пациента, содержание алкоголя в их крови составило 1,5–2,5‰. Из них 44 больных были в состоянии алкогольной комы, а 19 больных умерли от сердечно-сосудистой недостаточности. Смерть 10 больных наступила скоропостижно от острого отравления этанолом при содержании алкоголя в крови трупов 5–7‰.

В работе использованы гистологические, иммуногистохимические, электронномикроскопические и биохимические методы, а также морфометрические исследования “точечным” методом при помощи сетки Автандилова. Кроме того, в крови умерших было определено содержание ферментов печени — аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и глутаминотрансферазы (ГГТ), что позволило оценить функциональное состояние печени и ее базальный метаболизм. С этой же целью был определен средний корпускулярный объем эритроцитов (СКОЭ).

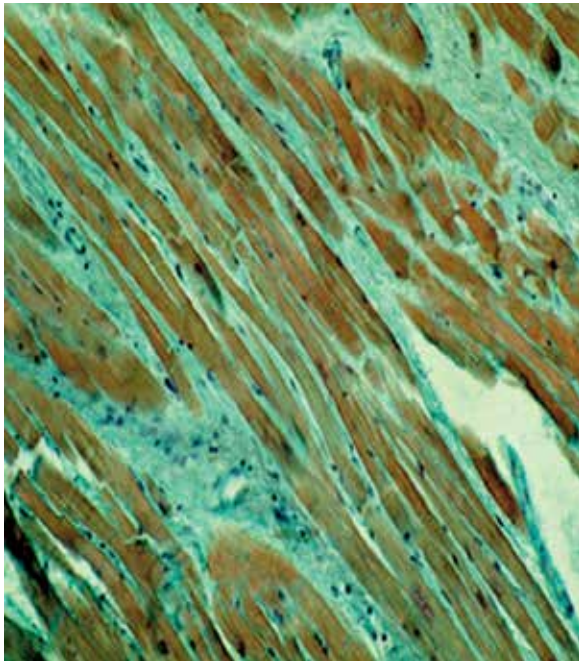
Полученные результаты обрабатывали на персональном компьютере с использованием пакета программ



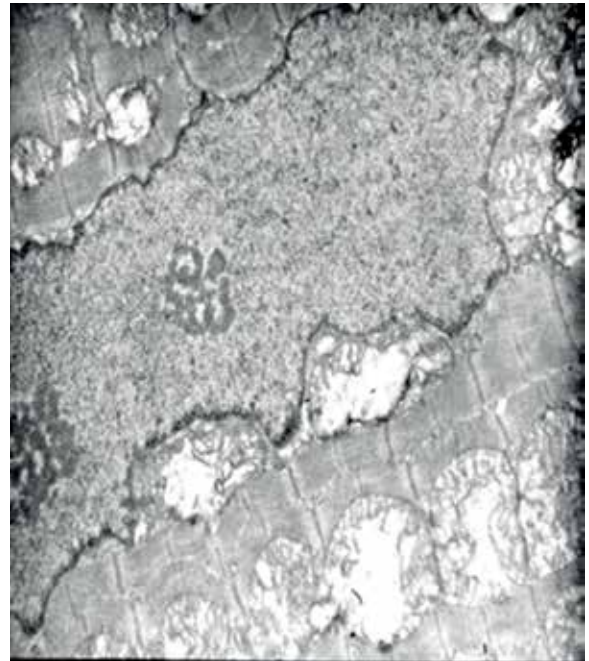
А



Б



В



Г

Рис. 1 (А, Б, В, Г) Изменения сердца в стадии пьянства.

А — стаз эритроцитов в капилляре, атрофия эндотелия сосуда, вакуолизация саркоплазмы КМЦ, электронограмма, $\times 18000$; Б — скопление жировой клетчатки вокруг гиалинизированных артериол, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; В — неравномерная гипертрофия и фрагментация миофибрилл, склероз стромы с умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, окраска пикрофуксином, $\times 400$; Г — фрагментация крист и набухание митохондрий КМЦ, электронограмма, $\times 21000$.

Mathcad Professional. В каждой из групп определяли показатели $M \pm (m)$, где M — среднее арифметическое значение, а (m) — ошибка среднего арифметического. Сравнение групп по одному признаку проводили с помощью критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Результаты

В этой работе остановимся, главным образом, на патологии ССС у людей, злоупотреблявших ал-

коголем, как на наиболее частой причине их смерти, которая, согласно полученным результатам, составляет 73,2% у этой группы больных [10]. Эти показатели согласуются с исследованиями [6] о ведущей роли страдания ССС в танатогенезе больных алкоголизмом.

У умерших больных контрольной группы при всех заболеваниях полости сердца не были расширены, масса его колебалась от $476,3 \pm 27,3$ г при ХИБС до $543,7 \pm 36,1$ г при ГБ. У всех умерших был

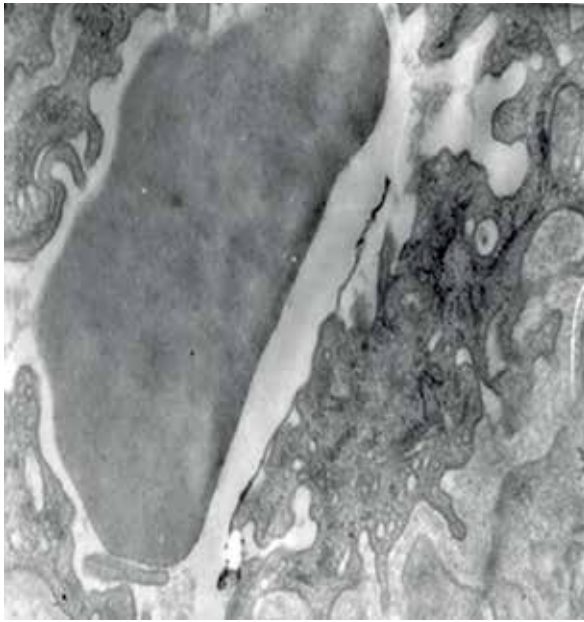
выражен атеросклероз коронарных артерий со стенозированием их просвета в зависимости от возраста умерших от 40–60% при ГБ до 50–80% при ХИБС. Отмечался эластофиброз стенок интрамуральных сосудов при ХИБС и нефросклерозе, а также гиалиноз при ГБ. Площадь интрамуральных сосудов в срезах колебалась от 3,7 до 5% в зависимости от заболевания и возраста умерших. В миокарде выявлена умеренно выраженная жировая дистрофия КМЦ, мелкоочаговый диффузный кардиосклероз, очаговый склероз стромы, а в 2-х наблюдениях при ХИБС — крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз. При исследовании ультраструктуры КМЦ отмечались сохранение их мембран, набухание и неравномерная гиперплазия митохондрий, умеренная фрагментация их крист, в саркоплазме — сниженное количество гранул гликогена. В части КМЦ митохондрии были мелкими, с выраженной фрагментацией крист, количество их было снижено, отмечался лизис миофилламентов, в саркоплазме нередко наблюдались скопления липидов. Доля поврежденных КМЦ в срезах составляла $4,7 \pm 0,2\%$ при ГБ и нефросклерозе, $9,7 \pm 0,4\%$ — при ХИБС. Склеротические изменения затрагивали $6,9 \pm 0,4\%$ стромы миокарда.

Результаты исследования умерших 2-й группы показали, что уже при пьянстве во всех органах развиваются глубокие и прогрессирующие изменения. У большинства умерших имела место отчетливая АКМП. При этом сердце умеренно гипертрофировано, масса его в среднем составляла $436,3 \pm 20,1$ г, иногда она соответствовала норме. Под эпикардом увеличен слой жировой клетчатки. Полости сердца, особенно левого желудочка, расширены, миокард дряблый, на разрезе глинистого вида, с мелкими рубчиками и прослойками соединительной ткани, иногда встречались небольшие очаги рубцовой ткани. Склеротические процессы отмечались и в эндокарде. В коронарных артериях практически у всех умерших обнаружены плоские фиброзные атеросклеротические бляшки, стенозирующие просветы сосудов на 20–40%. У умерших от инфаркта миокарда в левой коронарной артерии или в ее нисходящей ветви обнаруживали обтурирующие красные тромбы. При микроскопическом исследовании отмечался артериосклероз венечных артерий и их ветвей, а также гиалиноз артериол. В сосудах выявлялась неравномерная атрофия эндотелиальных клеток, в микроциркуляторном русле — стаз и сладжи эритроцитов (рисунок 1 А). У умерших после алкогольного эксцесса и в результате отравления этанолом отмечались слушивание эндотелия микрососудов, фибриноидный некроз их стенок, плазморрагия и периваскулярный отек, иногда — диапедез эритроцитов. По мере увеличения длительности пьянства у больных снижалось количество микрососудов миокарда по сравнению с группой контроля

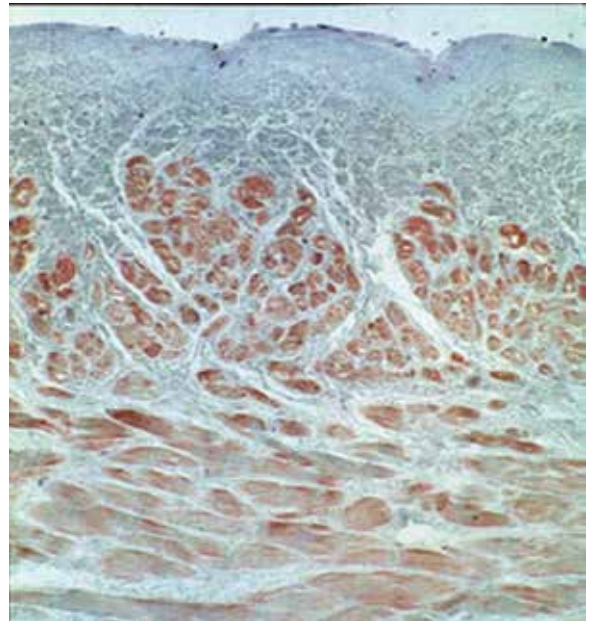
в среднем в 1,9 раз. Характерно чередование атрофированных и гипертрофированных мышечных волокон, жировая дистрофия КМЦ и скопления жировой клетчатки в строме и вокруг сосудов (рисунок 1 Б). Имелись участки пересокращения и фрагментации миофибрилл, нередко с расплавлением дисков Z, а также небольшие очаги их глыбчатого распада с умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией (рисунок 1 В). Митохондрии КМЦ были набухшими, но сохраняли наружные мембраны, их кристы умеренно фрагментированы, матрикс глыбчатого вида (рисунок 1 Г). Доля поврежденных КМЦ составляла $30,9 \pm 0,6\%$, что было достоверно больше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Склеротические изменения приобретали более распространенный по сравнению с группой контроля характер, определяясь в $20,1 \pm 0,9\%$ стромы. У умерших после алкогольного эксцесса эти показатели повреждения миокарда были еще более высокими.

Исследование крови у больных пьянством показало достоверно более высокую концентрацию в ней ГТТ в 2,7 раза, АСТ — в 2,9 раза и АЛТ — почти в 10 раз по сравнению с контролем, что указывает на повреждение гепатоцитов у этих больных. При этом в 1,1 раза достоверно повышался и СКОЭ. При алкогольном эксцессе все эти цифры были еще выше.

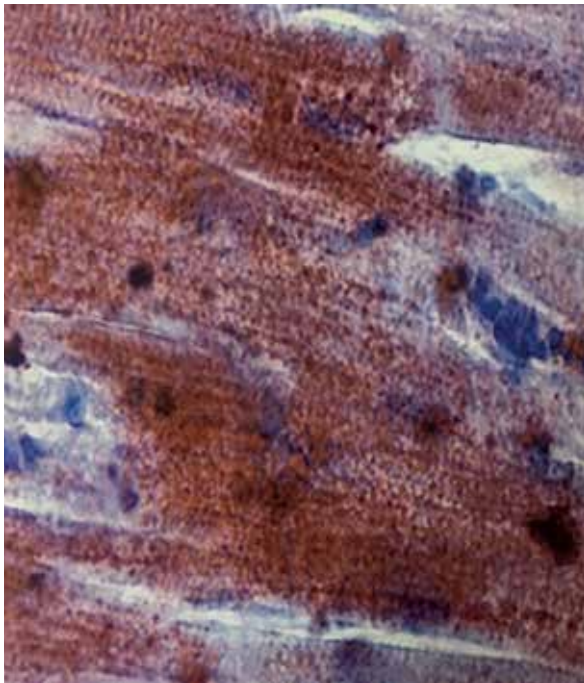
У всех больных алкоголизмом выявлена выраженная АКМП, при этом масса сердца составляла в среднем $450,6 \pm 18,7$ г, достоверно не отличаясь от стадии пьянства. Под эндокардом и вокруг интрамуральных сосудов много жировой ткани. В венечных артериях и в их ветвях плоские атеросклеротические бляшки, стенозирующие просветы сосудов на 35–50%, выражен склероз их стенок и гиалиноз сосудов микроциркуляторного русла. Распространенная, хотя и нерегулярная атрофия эндотелиоцитов, стаз и сладжи эритроцитов в сосудах микроциркуляции (рисунок 2 А). Отмечались плазморрагия и фибриноидный некроз стенок сосудов, периваскулярный отек, нередко диапедезные кровоизлияния, особенно при отравлении этанолом. Количество сосудов снижено. Миокард дряблый, полости сердца растянуты, эндокард утолщен, склерозирован (рисунок 2 Б). Иногда в КМЦ выявляется алкогольный гиалин в виде телец Мэллори. Выражены жировая дистрофия и липофусциноз мышечных клеток (рисунок 2 В). Гипертрофированные КМЦ чередовались с участками атрофии мышечных волокон. Много очагов пересокращения и фрагментации миофибрилл, особенно у умерших в состоянии алкогольного делирия. В случаях скоропостижной смерти от отравления алкоголем наблюдалось исчезновение поперечной исчерченности миофибрилл в результате расплавления дисков Z, множественные очаги миоцитолитизиса с лимфоидноклеточной инфильтрацией (рисунок 2 Г). У всех умерших в КМЦ отмечалось набухание митохондрий,



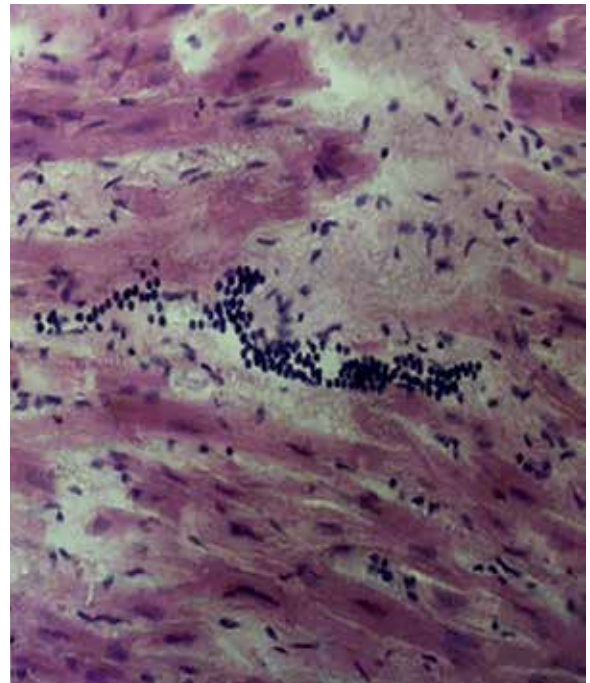
А



Б



В



Г

Рис. 2 (А, Б, В, Г) Изменения сердца в стадии алкоголизма.

А — атрофия эндотелия сосуда миокарда, электронограмма, $\times 21000$; Б — склероз эндокарда и стромы миокарда, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; В — выраженная жировая дистрофия миокарда, окраска суданом III, $\times 480$; Г — фрагментация миофибрилл и лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы миокарда, окраска гематоксилином и эозином, $\times 480$.

выраженная фрагментация их крист, размытые, нечеткие мембраны внутриклеточных структур. Резко снижено количество гранул гликогена в саркоплазме. Доля поврежденных КМЦ составляла $44,8 \pm 1,1\%$ и оказывалась достоверно более высокой по сравнению со стадией пьянства ($p < 0,001$). Диффузный очаговый кардиосклероз выявлялся в $28,1 \pm 0,5\%$ стромы, что было достоверно больше, чем во вторую стадию АБ ($p < 0,001$).

Содержание в крови больных алкоголизмом ГГТ, АСТ и АЛТ, хотя и недостоверно, но отчетливо выше, чем у больных, страдавших пьянством, а СКОЭ значительно и достоверно выше, чем у умерших контрольной группы и группы пьянства. Эти различия были еще больше в крови умерших после алкогольного эксцесса и в результате отравления алкоголем.

Следует отметить, что во всех других внутренних органах и при пьянстве, и при алкоголизме наблю-

дали изменения сосудов, принципиально аналогичные выявленным в сердце — умеренно выраженный атеросклероз аорты, крупных и средних артерий, гиалиноз артериол и капилляров, фибриноидные изменения и плазматическое пропитывание их стенок, периваскулярный склероз. В сосудах микроциркуляции наблюдался сладж-феномен и стаз эритроцитов. Количество сосудов микроциркуляции снижалось по мере прогрессирования ХАИ.

Обсуждение

При изучении АБ необходимо учитывать, что ее патогенез состоит из постоянных алкогольных эксцессов и перерывов между ними. Поэтому морфология АБ складывается из хронических изменений органов и тканей, на которые периодически накладываются остро возникающие повреждения.

При пьянстве органом-мишенью является печень, от уровня базального метаболизма которой в значительной степени зависит прогрессирование патологии внутренних органов и, в определенной степени, длительность стадии пьянства [8]. Патогенез этих повреждений связан с нарушением под влиянием этанола функций ряда систем организма. При каждом эксцессе этанол всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь и поступает в органы и ткани. В печени он трансформируется в ацетальдегид, примерно, 15% его выводится легкими. Однако если количество этанола, и особенно ацетальдегида, превышает базальный метаболизм печени, т.е. возможности ее ферментной системы трансформировать этанол в уксусную кислоту и воду, в кровь, помимо этанола, поступает ацетальдегид, который и вызывает тяжелые повреждения внутренних органов. При этом в крови больных нарастают изменения, которые отражают прогрессирующую патологию печени, в т.ч. регуляцию ею кроветворения [9]. Появляются различные отклонения в белковом, липидном, углеводном составе крови, ведущие к изменению ее реологии [11]. Возрастающая при этом концентрация этанола, и особенно ацетальдегида, в крови способствует развитию фибриноидного некроза стенок микрососудов, плазморрагии и периваскулярному отеку. Возникает парез микрососудов, образование в них стазов и сладжей эритроцитов [12]. Все эти изменения стимулируют нарастание анемии и гипоксии. На определенном этапе ХАИ поражение печени приводит к образованию аномальных белков типа алкогольного гиалина, нарушаются процессы обмена железа и витаминов [11]. Под влиянием ацетальдегида происходит флюидизация мембран клеток и внутриклеточных структур, повышается их проницаемость, разрушаются рецепторы цитомембран, страдают функции ионных каналов и развиваются нарушения электролитного обмена, что способствует изменению ритма сердечных сокращений.

В сердце в связи с гипоксией и флюидизацией мембран субклеточных структур происходит набухание и деструкция митохондрий КМЦ, падение активности окислительно-восстановительных ферментов, разобщение окисления и фосфорилирования, что постепенно приводит к энергетическому дефициту и снижению функции сердца. Это усиливает гипоксию и способствует нарушению липидного обмена и развитию жировой дистрофии миокарда и других органов. В сердце прогрессирует артериолосклероз и гиалиноз микрососудов, периваскулярный склероз. Нарушения обмена электролитов способствуют очаговому пересокращению и фрагментации миофибрилл, миоцитолиту с расплавлением дисков Z и нарушению, в связи с этим проводимости. При гипоксии повышается проницаемость мембран лизосом, высвобождающиеся при этом гидролазы разрушают структуру КМЦ, часть которых гибнет или атрофируется и замещается соединительной тканью. Развивается мелко-очаговый диффузный кардиосклероз. Утраченная такими КМЦ функция компенсируется за счет гипертрофии сохранившихся мышечных клеток, которые вынуждены усиленно функционировать, а следовательно, ускорено разрушаться.

Острые изменения при повторяющихся алкогольных эксцессах постоянно усугубляют уже имеющееся хроническое повреждение миокарда, при этом прогрессирует АКМП. Становится распространенной атрофия и слушивание эндотелия сосудов и усиливается артериосклероз, замедляются линейная и объемная скорости кровотока [11]. Нарастает хроническая гипоксия, которая приводит к прогрессирующим нарушениям метаболизма и в сочетании с алкогольной интоксикацией обуславливает нарастание жировой и белковой дистрофии сердца и других паренхиматозных органов. Кроме того, хроническая гипоксия является стимулом для активации фибробластов и развития склероза органов.

Те же изменения сосудов миокарда в сочетании с гиперкатехоламинемией, сопровождающей каждый алкогольный эксцесс, могут быть причиной микронекрозов в мышце сердца. При этом происходит образование аритмогенных факторов, которые способствуют развитию фибрилляции желудочков сердца и скоростной смерти [13].

Таким образом, уже при пьянстве в ССС больных развиваются выраженные морфологические изменения, характеризующие АКМП. Эти изменения нарастают из-за повторяющихся алкогольных эксцессов и уже в стадии пьянства способствуют прогрессированию гипоксии, дистрофических и склеротических изменений органов и тканей, в т.ч. печени, легких и головного мозга, патология которых, в свою очередь, усугубляет нарушения метаболизма и функции сердца. Возникает замкнутый круг, который поддерживается постоянными

алкогольными эксцессами. Однако возникшие изменения в большинстве случаев обратимы или хорошо компенсированы, что, в основном, обеспечивает сохранение функций сердца и других органов. Поэтому клинические проявления пьянства, в т.ч. связанные с поражением головного мозга, выражены не ярко.

Пьянство может переходить в 3-ю стадию АБ — алкоголизм. Полагаем, что это происходит тогда, когда изменения в печени приводят к стабильному падению уровня базального метаболизма ниже генетически детерминированного для каждого человека. При этом ацетальдегид поступает в кровь в таком количестве, что скорость его распада не способна обеспечить элиминацию этого чрезвычайно токсичного вещества. В крови ацетальдегид помимо образования в реакции с катехоламинами опиатов, обуславливающих зависимость от алкоголя, соединяется с некоторыми белками крови, образуя токсичные белки, например, десиалотрансферрин и модифицированный гемоглобин [14]. Они вызывают тяжелые изменения клеток, в т.ч. КМЦ и нейронов головного мозга, что способствует прогрессированию энцефалопатии и АКМП. Появляется толерантность к алкоголю, индуцированная влиянием ацетальдегида на синаптические структуры головного мозга. Ацетальдегид нарушает также метаболизм глюкозы, в связи с чем угнетается энергетический обмен в органах [15].

Важно, что при алкоголизме в печени резко возрастает количество телец Мэллори. Содержащийся в них алкогольный гиалин является аутоантигеном, против него развивается аутоиммунная воспалительная реакция, которую невозможно остановить [16]. Алкогольный гиалин также обладает выраженным лейкотаксисом и является стимулятором фибробластов. Все это приводит к прогрессированию хронического алкогольного гепатита, склерозу и циррозу печени.

В миокарде прогрессирует АКМП. Нарастают артериосклероз и артериолосклероз. При этом у большинства больных атеросклероз коронарных артерий выражен относительно умеренно. Вследствие мембранотоксического действия ацетальдегида в миокарде нарастает гетерогенность. Из-за гибели митохондрий и снижения образования энергии функция все большей части мышечных волокон продолжает снижаться, и они атрофируются, что усиливает склеротические процессы. Соответственно, другая часть миофибрилл гипертрофируется, в КМЦ выражена жировая дистрофия. Высвобождающиеся из нервных терминалей под воздействием ацетальдегида катехоламины приводят к появлению контрактур мышечных волокон. Из-за расхождения мембран вставочных дисков нарушается распространение возбуждения по миокарду. Кроме того, алкогольная нейропатия центрального генеза ухуд-

шает регуляцию функции проводящей системы сердца, что усугубляет нарушения проводимости и ритма сердечных сокращений. В клеточных мембранах нарастает содержание холестерина и снижается концентрация фосфолипидов, увеличивается холестеринowo-фосфолипидный индекс, в результате чего повышается ригидность мембран клеток и внутриклеточных структур. Нарушаются их свойства, что изменяет функции клеток, в т.ч. эритроцитов. У 82-96% людей, злоупотребляющих алкоголем, увеличивается скорость оседания эритроцитов, и нарастает ригидность их мембран, что затрудняет прохождение эритроцитов через капилляры и снижает их функции [11, 14]. При повторяющихся алкогольных эксцессах под влиянием этанола изменяется электромагнитный фон плазмы крови, а также меняется электрический заряд мембран эритроцитов и эндотелиоцитов, в результате чего эритроциты притягиваются к эндотелию сосудов. Из-за склерозирования артериального русла падает тонус внутриорганных артерий и артериального давления в них, замедляется скорость кровотока, снижается количество крови, поступающей в микроциркуляторное русло, увеличивается количество стазов и сладжей эритроцитов, прогрессирует гипоксия. Формируется распространенная микро- и макроангиопатия. Этому способствует повышение концентрации пролина, участвующего в синтезе коллагена [8]. По мере истощения регенераторных возможностей уменьшается количество капилляров и венул, прогрессируют хроническая гипоксия и связанные с этим нарушения метаболизма, нарастают дистрофические изменения, ожирение сердца, иногда в миокарде обнаруживаются скопления алкогольного гиалина и появляется лимфо-макрофагальная и эозинофильная инфильтрация стромы. В сердце усиливаются склеротические процессы, нарастает электрическая нестабильность миокарда, что может быть причиной сердечной недостаточности или внезапной смерти.

Заключение

Таким образом, полученные данные позволяют объективно подтвердить необходимость выделения АБ как самостоятельной нозологической единицы со стадийным патогенезом, что имеет принципиальное значение для борьбы с ХАИ. Проведенное исследование показывает, что не только алкоголизм, но и пьянство (“доклиническая стадия” АБ) имеет характерную и выраженную морфологию. При пьянстве развиваются тяжелые, но обратимые или компенсированные изменения, т.к. сохраняются компенсаторные и приспособительные возможности организма больных, у которых еще нет зависимости от алкоголя. Поэтому при соответствующем лечении, направленном на поддержание базального метаболизма печени и нормализацию

функции сердца, эта стадия ХАИ излечима. Однако терапией пьянства должны в первую очередь заниматься терапевты. Тем более что, если в патогенезе заболевания ведущую роль играет нарастающая патология печени, наиболее частой причиной смерти больных является поражение сердца. В настоящее время этой стадией ХАИ целенаправленно не занимается никто.

В стадии алкоголизма и нарастающей зависимости от алкоголя тяжелые и неуклонно прогрессирующие морфологические изменения в сердце, как и в других органах, становятся необратимыми. Этому способствует появление в результате алкогольной интоксикации алкогольного гиалина в печени и в других органах, в т. ч. в сердце. С появлением этого аутоантигена развивается аутоиммунная

воспалительная реакция, которая необратима. Поэтому алкоголизм неизлечим, и этой стадией АБ целесообразнее заниматься наркологами, проводящим паллиативное лечение таких больных, направленное в основном на попытки изменения их сознания и отношения к алкоголю.

Общий вывод, вытекающий из представленного исследования, заключается в том, что стадия пьянства АБ требует к себе наибольшего внимания, прежде всего со стороны терапевтов, и только лечение пьянства как обратимой стадии АБ является наиболее эффективной профилактикой алкоголизма.

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

Литература/References

1. Russian statistical yearbook 2018. Statistical digest M.: Rosstat, 2018. p. 697. (In Russ.) Российский статистический ежегодник 2018. Статистический сборник М.: Росстат, 2018 р. 697. ISBN 978-5-89476-456-6.
2. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1151-210. doi:10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
3. Karriker-Jaffe KJ, Witbrodt J, Subbaraman MS, et al. What Happens After Treatment? Long-Term Effects of Continued Substance Use, Psychiatric Problems and Help-Seeking on Social Status of Alcohol-Dependent Individuals. *Alcohol Alcohol*. 2018;53(4):394-402. doi:10.1093/alcac/agy025.
4. Hüss M. Chronische Alkoholskrankheit oder Alcoholismus chronicus: ein Beitrag zur Kenntniss der Vergiftungs-Krankheiten, nach eigener und anderer Erfahrung von Magnus Huss; aus dem Schwedischen übers. mit Aenderungen und Zusätzen des Verfassers von Gerhard van dem Busch. Stockholm: C.E. Fritze, 1852. p. 574.
5. Manthey J, Shield KD, Rylett M, et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet*. 2019;393(10190):2493-502. doi:10.1016/S0140-6736(18)32744-2.
6. Nemtsov AV, Terekhin AT. Scale and diagnostic composition of alcoholic deaths in Russia. *Narcology*. 2007;12:29-36. (In Russ.) Немцов А.В., Терехин А.Т. Размеры и диагностический состав алкогольной смертности в России. *Наркология*. 2007;12:29-36.
7. Paukov VS. Structural and functional conception of alcohol disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2007;Suppl 1:8-11. (In Russ.) Пауков В.С. Структурно-функциональная концепция алкогольной болезни. *Журн невр. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2007;Прил. 1:8-11.
8. Paukov VS, Voronina TM, Kirillov YA, et al. Structural and Functional Fundamentals of Alcoholic Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(5):7-17. (In Russ.) Пауков В.С., Воронина Т.М., Кириллов Ю.А. и др. Структурно-функциональные основы алкогольной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(5):7-17. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-5-7-17.
9. Bueverov AO, Bogomolov PO. When an enemy becomes a friend. On the benefits of alcohol consumption. *Medical Council*. 2018;(6):104-12. (In Russ.) Буверов А.О., Богомолов П.О. Враг, способный стать другом. К вопросу о пользе алкоголя. *Медицинский Совет*. 2018;(6):104-12. doi:10.21518/2079-701X-2018-6-104-112.
10. Erokhin IuA, Paukov VS, Kirillov IuA. Causes of the people death from drunkenness and alcoholism. *Arkh Patol*. 2012;74(3):33-6. (In Russ.) Ерохин Ю.А., Пауков В.С., Кириллов Ю.А. Причины смерти больных при пьянстве и алкоголизме. *Арх патол*. 2012;74(3):33-6.
11. Erokhin IuA, Paukov VS. Blood changes in chronic alcohol intoxication *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2001;5:58-62. (In Russ.) Ерохин Ю.А., Пауков В.С. Изменения крови при хронической алкогольной интоксикации. *Российский психиатрический журнал*. 2001;5:58-62.
12. Zavitaeva IB, Belyaeva Nlu, Paukov VS. Role of blood-brain barrier disorders in the pathogenesis of alcoholic heart damage. *Arkh Patol*. 1995;57(6):15-21. (In Russ.) Завитаева И.Б., Беляева Н.Ю., Пауков В.С. Роль нарушений гистогематических барьеров в патогенезе алкогольного повреждения сердца. *Арх патол*. 1995;57(6):15-21.
13. Pigolkin Yul, Kakturskii LV, Shilova MA, et al. Forensic diagnosis of sudden death of young people. M.: Rossiiskaya akademiya nauk, 2018. p. 98. (In Russ.) Пиголкин Ю.И., Кактурский Л.В., Шилова М.А., и др. Судебно-медицинская диагностика внезапной смерти лиц молодого возраста. М.: Российская академия наук, 2018. р. 98. ISBN 978-5-907036-46-8.
14. Moiseev VS, Kiyakbaev GK, Lazarev PV. Cardiomyopathies and myocarditis. M.: Geotar-Media, 2018. p. 532. (In Russ.) Моисеев В.С., Киякбаев Г.К., Лазарев П.В. Кардиомиопатии и миокардиты. М.: Гэотар-медиа, 2018. р. 532. ISBN 978-5-9704-4477-1.
15. Steiner JL, Lang CH. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: Mitochondria, oxidative stress and apoptosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2017;89:125-35. doi:10.1016/j.biocel.2017.06.009.
16. French SW, Masouminia M, Samadzadeh S, et al. Role of Protein Quality Control Failure in Alcoholic Hepatitis Pathogenesis. *Biomolecules*. 2017;7(1):11. doi:10.3390/biom7010011.

Особенности госпитального течения тромбоэмболии легочной артерии у пациентов различных возрастных групп

Шмидт Е. А.¹, Бернс С. А.¹, Неешпапа А. Г.¹, Талызин П. А.², Жидкова И. И.¹, Мамчур И. Н.¹, Потапенко А. А.¹, Чукаленко Д. А.¹, Барбараш О. Л.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени М. Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы». Москва, Россия

Цель. Оценить особенности клинического течения и тактики ведения пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) различных возрастных групп, госпитализированных в кардиологический стационар.

Материал и методы. В регистровое проспективное одноцентровое исследование в период с 2016 по 2018 гг. вошли 154 пациента с верифицированным по результатам компьютерной томографии диагнозом ТЭЛА. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ MedCalcVersion 16.2.1 (Softwa, Бельгия).

Результаты. Во всех группах преобладали пациенты женского пола, однако наибольшее количество женщин (70,7%) было в группе пациентов старческого возраста, в то время как в группе <60 лет лишь половина больных ТЭЛА являлись женщинами. В группе пациентов старческого возраста выявлено статистически значимое преобладание коморбидной сердечно-сосудистой патологии, а также чаще диагностирован тромбоз глубоких вен в сравнении с группой пациентов <60 лет. Наибольшая частота онкологических заболеваний и рецидивирующее течение ТЭЛА выявлены в группе пациентов пожилого возраста. Наиболее часто тромболитическая терапия проводилась в возрастной группе 60-75 лет, т.к. именно эти пациенты характеризовались высоким риском 30-дневной летальности по шкале PESI (Pulmonary Embolism Severity Index), но при этом не имели тяжелой коморбидной патологии, как больные >75 лет. Отмечено увеличение размеров правого предсердия в группе пациентов пожилого и старческого возраста в сравнении с больными <60 лет. Наиболее высокие величины систолического и диастолического давления в легочной артерии наблюдались в группе пациентов >75 лет.

Заключение. На территории Кемеровской области ТЭЛА наиболее часто встречается в возрасте 60-75 лет, и характеризуется более тяжелым клиническим течением данного заболевания по сравнению с пациентами <60 лет. Пациенты в возрасте >60 лет имеют высокий фон коморбидности по сердечно-сосудистым заболеваниям, наличие фибрилляции-трепетания предсердий и рецидивирующий характер ТЭЛА. Хирургическое лечение пациентам старческого возраста ограничено ввиду высокого риска послеоперационных осложнений, что определяет высокую летальность. Пациенты <60 лет составляют треть всех пациентов, госпитализированных с ТЭЛА и, несмотря на низкий риск летальности, имеют неблагоприятное течение госпитального периода.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, возраст, тромбоз глубоких вен, коморбидная сердечно-сосудистая патология.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/12-2019

Получена рецензия 03/02-2020

Принята к публикации 26/03-2020



Для цитирования: Шмидт Е. А., Бернс С. А., Неешпапа А. Г., Талызин П. А., Жидкова И. И., Мамчур И. Н., Потапенко А. А., Чукаленко Д. А., Барбараш О. Л. Особенности госпитального течения тромбоэмболии легочной артерии у пациентов различных возрастных групп. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2423. doi:10.15829/1728-8800-2020-2423

Features of in-hospital clinical course of pulmonary embolism in patients of different age groups

Shmidt E. A.¹, Berns S. A.¹, Neeshpapa A. G.¹, Talyzin P. A.², Zhidkova I. I.¹, Mamchur I. N.¹, Potapenko A. A.¹, Chukalenko D. A.¹, Barbarash O. L.¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ²M. Ye. Zhadkevich City Clinical Hospital. Moscow, Russia

Aim. To study the clinical course and management of patients with pulmonary embolism (PE) of various age groups hospitalized in a cardiology hospital.

Material and methods. This prospective single-center study in the period from 2016 to 2018 included 154 patients with PE verified by computed tomography. Statistical processing was conducted using the MedCalcVersion 16.2.1 software package (Softwa, Belgium).

Results. In all groups, female patients dominated, but the highest number of women (70,7%) belonged to the group of senile patients, while in the group <60 years, only half of patients with PE were women. Comorbid cardiovascular disease and deep vein thrombosis was diagnosed in eldest patients significantly more often than in those <60 years of age. The highest prevalence of cancer and recurrent PE were identified in the group of elderly patients. Thrombolytic therapy was

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: e.a.shmidt@mail.ru, shmidt@kemcardio.ru

Тел.: +7 (3842) 64-45-71, +7 (905) 960-56-15

[Шмидт Е. А. — д.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0003-3215-2140, Бернс С. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Неешпапа А. Г. — аспирант, ORCID: 0000-0002-6808-9959, Талызин П. А. — зав. отделением реанимации, ORCID: 0000-0001-8333-8354, Жидкова И. И. — к.м.н., кардиолог, н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-4819-5965, Мамчур И. Н. — н.с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования, ORCID: 0000-0001-5244-2976, Потапенко А. А. — аспирант, ORCID: 0000-0003-1135-7673, Чукаленко Д. А. — кардиолог, ORCID: 0000-0001-8198-8812, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

performed most often in patients 60-75 years old, since these patients had a high risk of 30-day mortality according to Pulmonary Embolism Severity Index, but did not have severe comorbidities, as patients older than 75 years. An increase of right atrium size was found in the group of elderly and senile patients in comparison with patients <60 years. The highest pulmonary artery systolic and diastolic pressure was observed in the patients older than 75 years.

Conclusion. In the Kemerovo Oblast, PE most often develops in patients aged 60-75 years and is characterized by a more severe clinical course compared with patients younger than 60 years. Patients over the 60 years of age have severe cardiovascular comorbidity status, atrial fibrillation/flutter and recurrent PE. Surgical treatment for senile patients is limited due to the high risk of postoperative complications, which specifies high mortality. Patients <60 years of age are a third of all patients hospitalized with PE. They have a low risk of mortality, but have an unfavorable course of the hospital period.

Key words: pulmonary embolism, age, deep vein thrombosis, cardiovascular comorbidity.

Relationships and Activities: none.

Shmidt E.A.* ORCID: 0000-0003-3215-2140, Berns S.A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Neeshpapa A.G. ORCID: 0000-0002-6808-9959, Talyzin P.A. ORCID: 0000-0001-8333-8354, Zhidkova I.I. ORCID: 0000-0002-4819-5965, Mamchur I.N. ORCID: 0000-0001-5244-2976, Potapenko A.A. ORCID: 0000-0003-1135-7673, Chukalenko D.A. ORCID: 0000-0001-8198-8812, Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:

e.a.shmidt@mail.ru, shmidt@kemcardio.ru

Received: 18/12-2019

Revision Received: 03/02-2020

Accepted: 26/03-2020

For citation: Schmidt E.A., Berns S.A., Neeshpapa A.G., Talyzin P.A., Zhidkova I.I., Mamchur I.N., Potapenko A.A., Chukalenko D.A., Barbarash O.L. Features of in-hospital clinical course of pulmonary embolism in patients of different age groups. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2423. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2423

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ДЛА — давление в легочной артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛА — легочная артерия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, PESI — Pulmonary Embolism Severity Index.

Введение

Современная медицина достигла значимых успехов в диагностике и лечении тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), несмотря на это госпитальная летальность остается высокой как в России, так и за рубежом [1]. Именно изучению факторов риска и тактики ведения в госпитальном периоде посвящено подавляющее количество современных исследований пациентов с ТЭЛА [2]. Ряд современных работ держит фокус внимания на пациентах молодого возраста, как наиболее часто встречающейся группе больных с венозными тромбоэмболиями [3]. Однако большинство исследований демонстрирует наибольшую частоту госпитализации по поводу ТЭЛА среди пациентов пожилого возраста >60 лет. Так, в многопрофильной больнице г. Астрахань ТЭЛА была диагностирована в возрасте <30 лет у 8% больных, от 30 до 40 лет — у 11%, от 40 до 50 лет — у 21% пациентов, в возрасте от 50 до 60 лет — 23%, >60 лет — 38% больных [4]. Результаты проспективного Фремингемского исследования также выявили связь развития ТЭЛА с пожилым возрастом, ожирением и злокачественными новообразованиями [5]. В регистре RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbolica) риск неблагоприятного исхода был также ассоциирован с пожилым и старческим возрастом [6]. Неблагоприятное течение ТЭЛА у пожилых пациентов, при наличии тяжелой сопутствующей патологии, неоднократно подтверждено и в других работах [7-9]. Однако в последнее время случаи госпитализации среди лиц молодого возраста с диагнозом ТЭЛА встречаются все чаще. Представляет интерес изучение возрастных особенностей пациентов с ТЭЛА и факторов риска,

ассоциированных с определенной возрастной категорией пациентов.

Таким образом, целью настоящего исследования явилось определение факторов риска развития и неблагоприятного течения ТЭЛА в различных возрастных категориях пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар.

Материал и методы

В регистровое, проспективное, одноцентровое исследование методом сплошного включения в период с 2016 по 2018гг вошли 154 пациента, которые находились на стационарном лечении в ГБУЗ КО “КОККД им. акад. Л.С. Барбараша” с верифицированным и подтвержденным по результатам мультиспиральной компьютерной томографии-ангиопульмонографии (МСКТ-ангиопульмонография) диагнозом ТЭЛА. Схема обследования пациентов включала: сбор анамнеза и жалоб, оценку объективного статуса, определение прогностического индекса 30-дневной летальности у больных ТЭЛА — PESI (Pulmonary Embolism Severity Index). В последующем записывалась электрокардиограмма в 16 отведениях, определялись лабораторные показатели (общий анализ крови, биохимический анализ крови, уровень D-димера, коагулограмма); проводилась эхокардиография с определением размеров правого желудочка (ПЖ) и давления в легочной артерии (ДЛА); цветное дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие. Исходная клиническая характеристика когорты пациентов представлена в таблице 1.

Из 154 пациентов с установленным диагнозом ТЭЛА женщины составляли 61,6%, средний возраст пациентов — 66 лет. Чаще чем в половине случаев пациенты имели артериальную гипертензию (АГ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), тромбоз глубоких вен (ТГВ). Такая сопутствующая патология, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) наблюдалась в 22,1% случаев, сахарный диабет 2 типа (СД-2) — в 13,6%, онкологические заболевания — в 10,3% случаев. Ранее перенесенный эпизод ТЭЛА наблюдался в 18,2% случаев, при этом только 4% пациентов ранее принимали регулярно антикоагулянтную терапию. У 7,1% пациентов в качестве факторов риска развития ТЭЛА могли служить прием гормональной терапии, в 5,8% случаев — перенесенная травма и иммобилизация, в подавляющем количестве случаев ТЭЛА являлась идиопатической.

Наиболее частым симптомом ТЭЛА являлась одышка (75,9%) и болевой синдром в грудной клетке (31,2%), в 16,8% случаев наблюдалась потеря сознания и в 9,1% — кровохарканье. При обследовании пациентов выявлено повышение уровня D-димера в среднем до 3230 нг/мл. При выполнении эхокардиографии обращало на себя внимание увеличение размеров ПЖ сердца и наличие легочной гипертензии. Среднее значение баллов по шкале PESI составляло 89 (промежуточный риск). Тактика ведения пациентов с ТЭЛА была различной. Подавляющее большинство пациентов (80,5%) получали консервативную антикоагулянтную терапию, 16,8% пациентов проведена тромболитическая терапия (ТЛТ), тромбэктомия из легочных артерий выполнена в 4 (2,5%) случаях. Среди всех пациентов с установленным диагнозом ТЭЛА госпитальная летальность составила 4,6% (7 пациентов).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ MedCalcVersion 16.2.1 (Softwa, Бельгия). Качественные показатели представлены в виде частот и процентов, количественные показатели — в виде медианы с указанием квартильного размаха в скобках (25-й и 75-й процентиля). Сравнение в трех группах проводилось по критерию Краскелла-Уолиса с поправкой Бонферони, в двух группах — с помощью критерия Манна-Уитни для количественных данных. Качественные данные сравнивались по таблицам сопряженности 3x2 и 2x2 с использованием критерия Пирсона и точного критерия Фишера при количестве наблюдений в группе <5. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты

Среди изучаемой выборки пациентов с ТЭЛА преобладали лица, относящиеся к категории пожилого возраста (40,9%), пациенты старческого возраста госпитализировались в 26,6% случаев, около трети всех пациентов составили лица молодого и среднего возраста (рисунки 1).

Все 154 пациента были разделены по возрасту на 3 группы: 1 — пациенты <60 лет ($n=50$; 32,2%), 2 — пациенты пожилого возраста 60-75 лет ($n=63$; 40,9%) и 3 — пациенты старческого возраста, >75 лет ($n=41$; 26,6%). В дальнейшем проводили сравнение данных групп между собой (таблица 2).

Во всех группах преобладали пациенты женского пола, однако наибольшее количество женщин

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ТЭЛА

Признак	Пациенты с ТЭЛА, $n=154$
Возраст, годы	66 (56; 77)
АГ, n (%)	88 (57,1)
Женский пол, n (%)	95 (61,6)
СД-2, n (%)	21 (13,6)
ИБС, n (%)	34 (22,1)
ХСН	81 (52,6)
ТГВ, n (%)	80 (51,9)
Онкологические заболевания, n (%)	16 (10,3)
ТЭЛА в анамнезе, n (%)	28 (18,2)
Связь ТЭЛА с травмой, n (%)	9 (5,8)
Прием антикоагулянтов ранее, n (%)	6 (3,9)
Прием гормональных препаратов, n (%)	11 (7,1)
Риск по шкале PESI, баллы	89,0 (72,5; 112,5)
Боль в груди, n (%)	48 (31,2)
Нарушение сознания, n (%)	26 (16,8)
Одышка, n (%)	117 (75,9)
Кровохарканье, n (%)	14 (9,1)
SpO ₂ (%)	93 (89; 96)
D-димер, нг/мл	3230,0 (3230,0; 4946,2)
Размер ПЖ, см	2,6 (2,0; 2,8)
Давление в ЛА, мм рт.ст.	49,0 (38,0; 59,7)

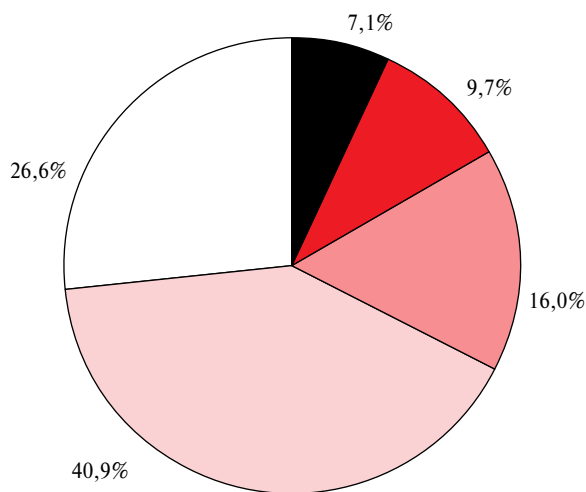


Рис. 1 Возрастные категории пациентов с ТЭЛА.

(70,7%) принадлежали к группе пациентов старческого возраста, в то время как в группе <60 лет лишь половина больных ТЭЛА являлись женщинами ($p=0,04$). При этом в группе пациентов старческого возраста выявлено статистически значимое преобладание коморбидной сердечно-сосудистой патологии (АГ, СД-2, ИБС, ХСН, синусовый ритм), в сравнении с группой пациентов <60 лет чаще

Таблица 2

Клинические факторы в группах пациентов с ТЭЛА различного возраста

Признак	<60 лет, n=50	Пациенты 60-75 лет, n=63	>75 лет, n=41	p
	1	2	3	
Женский пол, n (%)	25 (50,0)	40 (63,5)	29 (70,7)	0,040 1-2=0,211 1-3=0,043 2-3=0,581
АГ, n (%)	22 (44,0)	32 (50,7)	24 (58,5)	0,01 1-2=0,091 1-3=0,041 2-3=0,751
СД-2, n (%)	3 (6,0)	10 (15,8)	8 (19,5)	0,038 1-2=0,105 1-3=0,074 2-3=0,967
ИБС, n (%)	4 (8,0)	13 (20,6)	17 (41,5)	0,0001 1-2=0,049 1-3=0,0001 2-3=0,034
ХСН, n (%)	14 (28,0)	22 (34,9)	19 (46,3)	0,017 1-2=0,236 1-3=0,036 2-3=0,396
Ритм ФП-ТП, n (%)	4 (8,0)	12 (19,0)	12 (29,3)	0,004 1-2=0,110 1-3=0,012 2-3=0,484
Онкологические заболевания, n (%)	2 (4,0)	10 (15,8)	4 (9,8)	0,119
ТГВ, n (%)	3 (6,0)	7 (11,2)	10 (24,9)	0,0007 1-2=0,508 1-3=0,016 2-3=0,128
ТЭЛА в анамнезе, n (%)	10 (20,0)	17 (26,9)	3 (7,3)	0,001 1-2=0,520 1-3=0,131 2-3=0,021
Связь ТЭЛА с травмой, n (%)	2 (4,0)	7 (11,2)	5 (12,2)	0,207
Симптомы и клиническое течение				
Шкала PESI, баллы	72,5 (65,0; 90,0)	105 (95,0; 127,0)	118 (99,5; 140,0)	<0,0001 1-2<0,0001 1-3<0,0001 2-3=0,073
SpO ₂ (%)	99 (93,4; 100)	93 (89,5; 96,5)	90 (87,2; 93,7)	0,134
Одышка, n (%)	33 (66,0)	37 (58,7)	25 (48,7)	0,359
Боль в груди, n (%)	14 (28,0)	14 (22,2)	6 (14,6)	0,157
ЧСС, уд./мин	90 (81; 98)	96 (83; 110)	99 (80; 118)	0,748
ЧДД, вд./мин	18 (16; 20)	18 (17; 22)	20 (16; 23)	0,491
D-димер, нг/мл	2800 (1792; 4791)	3250 (2144; 5000)	4584 (3000; 5000)	0,184
Тропонин позитивный, n (%)	12 (24,0)	11 (17,5)	7 (17,0)	0,616
Тактика лечения				
ТЛТ госпитально, n (%)	13 (26,0)	27 (42,8)	14 (34,1)	0,542
Хирургическая тактика, n (%)	5 (10,0)	1 (1,6)	0	-

Примечания: ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЧДД — частота дыхательных движений, вд./мин — частота дыхательных движений в мин.

встречался и ТГВ. В то же время наибольшая частота онкологических заболеваний и рецидивирующее течение ТЭЛА выявлены в группе пациентов пожилого возраста (60-75 лет). Количество баллов по

шкале 30-дневной выживаемости PESI нарастало от первой к третьей группе статистически значимо, и было наиболее высоким в группе пациентов старческого возраста.

Таблица 3

Параметры эхокардиографии в группах пациентов с ТЭЛА различного возраста

Признак	<60 лет, n=50 1	Пациенты 60-70 лет, n=63 2	>75 лет, n=41 3	p
Размер ПЖ, см	2,5 (2,0; 2,8)	2,65 (2,2; 3,0)	2,65 (2,1; 2,9)	0,318
ФВ ПЖ, %	48,5 (40,0; 51,5)	54,0 (35,0; 55,0)	49,0 (43,0; 50,0)	0,607
TAPSE	1,9 (1,7; 1,9)	1,8 (1,6; 1,9)	1,7 (1,3; 2,3)	0,709
Диаметр ЛА, см	2,9 (2,6; 3,0)	2,5 (2,3; 3,2)	2,7 (2,5; 2,9)	0,936
Vmax_ПП, мл	56,0 (44,0; 66,0)	63,5 (38,0; 97,0)	65,0 (48,0; 103,0)	0,697
Длина ПП, см	4,9 (4,5; 5,1)	5,4 (5,1; 5,8)	5,6 (5,3; 6,1)	0,030 p ₁₋₂ =0,061 p ₁₋₃ =0,024 p ₂₋₃ =0,393
Ширина ПП, см	4,4 (4,0; 4,6)	4,6 (3,9; 5,5)	4,2 (3,9; 5,0)	0,838
Диастолическое давление в ЛА, мм рт.ст.	15 (9; 18,5)	19 (15; 23)	23 (18,7; 25)	0,048 p ₁₋₂ =0,063 p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,343
Систолическое давление в ЛА, мм рт.ст.	41 (30; 44)	44 (40; 58)	57 (52; 62)	0,014 p ₁₋₂ =0,105 p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =0,219

Примечания: ФВ — фракция выброса, Vmax_ПП — максимальный объем ПП, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трёхстворчатого клапана.

Следует отметить, что по симптомам и клиническим проявлениям пациенты исследуемых групп не различались. Наиболее часто ТЛТ проводилась в возрастной группе 60-75 лет, т.к. именно эти пациенты характеризовались высоким риском 30-дневной летальности по PESI, но при этом не имели тяжелой коморбидной патологии, как больные >75 лет. Хирургическому лечению — эмболектomia из легочной артерии (ЛА), подверглись 10% пациентов <60 лет и один пациент пожилого возраста, во всех случаях наблюдался благоприятный исход. На рисунке 2 представлен график частоты летального исхода пациентов на стационарном этапе. Обращает на себя внимание одинаковая частота летального исхода в группе пациентов <60 лет и старческого возраста (~7%), в то время как наиболее низкая частота смерти отмечена в группе пожилых пациентов. Развитие летального исхода было связано с наличием позитивной реакции маркеров повреждения миокарда ($p=0,02$), наличием эмбола в стволе ЛА ($p=0,02$), АГ ($p=0,01$) и дыхательной недостаточностью ($p=0,01$) в общей выборке пациентов.

В таблице 3 представлен ряд параметров эхокардиографического исследования сердца в период госпитализации пациентов с ТЭЛА.

Отмечается увеличение длины правого предсердия (ПП) в группе пациентов пожилого и старческого возраста в сравнении с больными <60 лет, при этом показатели максимального объема ПП в группах не различались. Наиболее неблагоприятные величины систолического и диастолического давления в ЛА наблюдались в группе пациентов >75 лет.

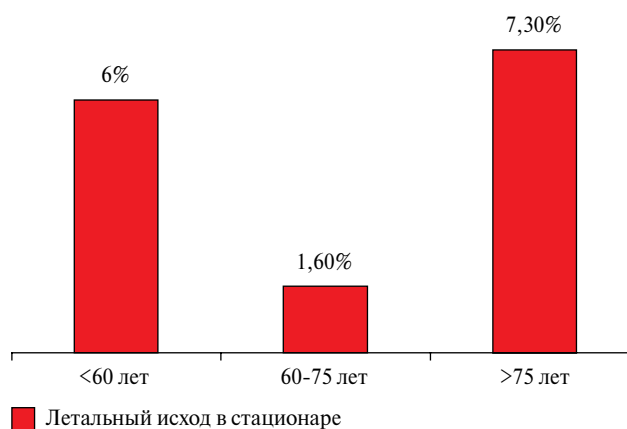


Рис. 2 Частота летальных исходов в стационаре пациентов с ТЭЛА различных возрастных групп.

Обсуждение

Частота распределения ТЭЛА по возрастным группам настоящего исследования сопоставима с результатами работы, проводимой на базе многопрофильной больницы г. Астрахань, где ТЭЛА была диагностирована в возрасте <30 лет у 8% больных, от 30 до 40 лет — у 11%, от 40 до 50 лет — у 21% пациентов, в возрасте от 50 до 60 лет — у 23%, >60 лет — у 38% больных [4]. По данным клиники госпитальной хирургии им. Б.А. Королева пролечено 138 пациентов пожилого и старческого возраста с ТЭЛА хирургической тактикой лечения [10]. В исследовании 2017г установлено, что 65% пациентов с ТЭЛА имеют возраст ≥60 лет при среднем возрасте 62 года, при этом число пациентов >80 лет — в восемь раз больше по сравнению с пациентами <50 лет. Кроме того, в дан-

ном исследовании показано, что в группе больных молодого возраста преобладают женщины, а после 50 лет распространенность ТЭЛА у обоих полов одинакова [11], в то время как в настоящем исследовании установлено, что чем старше пациенты, тем большее количество женщин наблюдалось в группе.

В работе, проведенной на корейской популяции, преобладали женщины со средним возрастом 64,8 года [12]. В другом исследовании установлено, что пациенты в возрасте >76 лет имели более высокий процент субмассивной ТЭЛА (91,1%; $p=0,0006$), дисфункции ПЖ (91,1%; $p=0,0001$), повышенного систолического давления в ЛА ($42,64 \pm 16,70$ мм рт.ст., $p=0,00004$) и повышенного уровня сердечного тропонина I ($0,22 \pm 0,40$ нг/мл, $p=0,004$) по сравнению с пациентами <76 лет. Аналогичные данные получены и в результате настоящего исследования: пациенты >75 лет имеют признаки неблагоприятного течения заболевания, а также высокую частоту коморбидной сердечно-сосудистой патологии, которая ухудшает прогноз у этой категории пациентов [13].

Полученные результаты настоящего исследования согласуются с работой Васильцевой О. Я. (госпитальный регистр ТЭЛА на базе ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, 2003–2012 гг), в котором установлено, что средний возраст больных с ТЭЛА составил 59 лет, при этом в возрасте 60–69 лет ТЭЛА выявлена у 37% пациентов; отмечалось преобладание женщин с перенесенной ТЭЛА в анамнезе [14]. В настоящем исследовании также показано наиболее частое развитие ТЭЛА в группе пациентов пожилого возраста (60–75 лет) по сравнению с другими возрастными группами и преобладание лиц женского пола в группах больных >60 лет, что может быть обусловлено значительным превышением численности населения женщин, по сравнению с мужчинами, на территории Сибирского региона [15].

Проведенные в последнее время исследования опровергают возраст в качестве независимого фактора риска развития ТЭЛА, объясняя рост заболеваемости увеличением количества сопутствующей коморбидной патологии [16]. Действительно, в ходе исследования также установлена более высокая частота полиморбидности у пациентов более старшей возрастной группы. Регистр пациентов с венозным тромбоэмболизмом SWIVTER (2012) (the SWISS Venous Thrombo Embolism Registry) показал, что 52% пациентов были >65 лет, при этом у них наблюдалось более частое развитие массивной ТЭЛА, а госпитальная летальность составила 6,6% vs 3,2% ($p=0,033$) [17]. По данным Васильцевой О. Я. (2017) в группе пациентов >70 лет увеличивали шансы на фатальную ТЭЛА массивное поражение сосудов лёгких и наличие тромбов в крупных ветвях ЛА — отношение шансов (ОШ)=9,73; 95% доверительный интервал (ДИ): 5,65–16,76 ($p<0,001$) и ОШ=7,58; 95% ДИ: 4,37–13,15 ($p<0,001$). Рецидивирующее течение эмболии и наличие тром-

бофлебита также повышали риск летального исхода, обусловленный ТЭЛА — ОШ=2,60; 95% ДИ: 1,59–4,27 ($p<0,001$) и ОШ=3,62; 95% ДИ: 1,26–10,47 ($p<0,001$).

Неоднозначность мнений в этом вопросе, вероятно, связана с многокомпонентностью понятия возраста, включающего многие индивидуальные характеристики от разнообразной хронической патологии и гиподинамии, до изменения вязких свойств крови в сторону тромбообразования, дисфункцию эндотелия и ряд других, которые, фактически, являются самостоятельными факторами риска.

Диагностика ТЭЛА в старших возрастных группах крайне затруднительна: отсутствие выраженной клинической симптоматики, сопутствующая кардиоваскулярная патология, высокая частота “мелких” рецидивирующих тромбозов, ассоциирующихся с высокой летальностью. По данным PIOPED Study (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis), из умерших в стационаре от ТЭЛА пациентов >65 лет клинический диагноз был установлен только в 21% случаев [18]. В качестве причины смерти амбулаторных пациентов в 90% случаев ТЭЛА диагностируется только во время аутопсии [19]. Неблагоприятное течение ТЭЛА у пожилых пациентов при наличии тяжелой сопутствующей патологии неоднократно подтверждено и в других работах [7–9]. В представленном авторами исследовании также определено, что пациенты >75 лет имели высокую летальность, что объяснимо тяжелым коморбидным фоном, однако факт высокой частоты смертельных случаев в группе пациентов <60 лет вызывает настороженность, и требует подробного изучения. Безусловная польза ТЛТ показана на выборке пациентов в возрасте 60–75 лет; эта категория пациентов в высоком проценте случаев подвергалась ТЛТ и имела наименьшую госпитальную летальность.

Проблема высокой частоты развития ТЭЛА и повышенного риска неблагоприятного течения этой патологии у женщин авторами поднималась ранее [20]. В исследовании Вардугиной Н. Г. (2017) среди женщин, перенесших ТЭЛА, выявляется высокая частота ожирения (63,6%) и АГ (52,6%), ТГВ нижних конечностей выявлен у 68% лиц. Также у женщин, перенесших ТЭЛА, чаще встречалось двустороннее поражение легких (63% случаев) с преимущественным поражением легочных сосудов крупного калибра [21].

Заключение

На территории города Кемерово и Кемеровской области ТЭЛА наиболее часто встречается в возрасте 60–75 лет. Пациенты в возрасте >60 лет имеют высокий фон коморбидности по сердечно-сосудистым заболеваниям и факторам риска: ИБС, ХСН, СД, АГ, фибрилляция предсердий — трепетание предсердий, рецидивы ТЭЛА. Хирургическое лечение пациентам данной группы ограничено, ввиду высокого риска послеоперационных осложнений, что определяет

высокую летальность пациентов пожилого и старческого возраста. В то же время, пациенты <60 лет составляют треть всех пациентов, госпитализированных с ТЭЛА и, несмотря на низкий риск летальности, имеют неблагоприятное течение госпитального периода наряду с пациентами >75 лет.

Литература/References

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k. doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
2. Ermolaev AA, Plavunov NF, Spiridonova EA, et al. Pulmonary thromboembolism: medical-demographic characteristics, pathophysiological features of acute period, risk factors. *Tromboz, Gemostaz i Reologia*. 2011;(2):25-33. (In Russ.) Ермолаев А.А., Плавун Н.Ф., Спиридонова Е.А. и др. Тромбозмемблия легочной артерии: медико-демографическая характеристика, патофизиологические особенности острого периода, факторы риска. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2011;(2):25-33.
3. Chechulova AV, Kapustin SI, Soldatenkov VE, et al. Gene polymorphism of tissue plasminogen activator and risk of recurrent venous thromboembolism in young patients. *Tromboz, Gemostaz i Reologia*. 2018;4:10-5. (In Russ.) Чечулова А.В., Капустин С.И., Солдатенков В.Е. и др. Полиморфизм гена тканевого активатора плазминогена и риск рецидива венозного тромбоза у пациентов молодого возраста. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2018;4:10-5. doi:10.25555/THR.2018.4.0857.
4. Petelina IY, Zelentsova YV, Irimia RN. Analysis of patients with pulmonary embolism. Sustainable development of science and education. 2018;(5):128-31. (In Russ.) Петелина И.Ю., Зеленцова Я.В., Иримия Р.Н. Анализ больных с тромбозмемблией легочной артерией. Устойчивое развитие науки и образования. 2018;(5):128-31.
5. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res*. 2016;145:27-33. doi:10.1016/j.thromres.2016.06.033.
6. Iñurrieta A, Pedrajas JM, Núñez MJ, et al. RIETE Investigators. Outcomes beyond the Third Month of Anticoagulation in Patients Aged >75 Years with a First Episode of Unprovoked Venous Thromboembolism. *TH Open*. 2018;2(4):e428-e436. doi:10.1055/s-0038-1676359.
7. Kempny A, McCabe C, Dimopoulos K, et al. Incidence, mortality and bleeding rates associated with pulmonary embolism in England between 1997 and 2015. *Int J Cardiol*. 2019;277:229-34. doi:10.1016/j.ijcard.2018.10.001.
8. Oliéa V, Fuhrman C, Chin F, et al. Time trends in pulmonary embolism mortality in France, 2000-2010. *Thromb Res*. 2015;135(2):334-8. doi:10.1016/j.thromres.2014.12.002.
9. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(11):902-10. doi:10.1093/eurheartj/ehy873.
10. Medvedev AP, Deryabin RA, Chiginev VA, et al. Tactical features and results of pulmonary artery deoblation in elderly and senile patients. *Medicinskij al'manah*. 2017;3(48):69-72. (In Russ.) Медведев А.П., Дерябин Р.А., Чигинев В.А. и др. Тактические особенности и результаты дезоблитерации легочной артерии у больных пожилого и старческого возраста. *Медицинский альманах*. 2017;3(48):69-72.
11. Demir B, Oguzturk H, Turtay MG. Pulmonary embolism: single and multiple risk factors. *Biomed Res*. 2017;28(9):4213-8.
12. Gjonbrataj E, Kim JN, Gjonbrataj J, et al. Risk factors associated with provoked pulmonary embolism. *Korean J Intern Med*. 2017;32(1):95-101. doi:10.3904/kjim.2015.118.
13. Keller K, Beule J, Coldewey M, et al. The risk factor age in normotensive patients with pulmonary embolism: Effectiveness of age in predicting submassive pulmonary embolism, cardiac injury, right ventricular dysfunction and elevated systolic pulmonary artery pressure in normotensive pulmonary embolism patients. *Exp Gerontol*. 2015;69:116-21. doi:10.1016/j.exger.2015.05.007.
14. Vasil'tseva OYa, Vorozhtsova IN, Kristinin AV, et al. Thromboembolism of pulmonary artery branches based on the registry data of Tomsk hospitals. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2013;(3):28-30. (In Russ.) Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В. и др. Тромбозмемблия ветвей легочной артерии по данным Регистра стационаров Томска. *Клиническая медицина*. 2013;(3):28-30.
15. Kladov SYu. The structure of mortality of the population in the Tomsk region and possible ways to reduce it. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2011;92(1):91-3. (In Russ.) Кладов С.Ю. Структура смертности населения томской области и возможные пути ее снижения. *Казанский медицинский журнал*. 2011;92(1):91-3.
16. Fesenko OV, Sinopal'nikov AI, Glechikov AV. Analysis of fatal outcomes from pulmonary thromboembolism in young subjects. *Therapeutic Archive*. 2013;85(3):44-50. (In Russ.) Фесенко О.В., Синопальников А.И., Глечиков А.В. Анализ летальных исходов при тромбозмемблии легочной артерии у лиц молодого возраста. *Терапевтический архив*. 2013;85(3):44-50.
17. Spirk D, Husmann M, Hayoz D, et al. Predictors of in-hospital mortality in elderly patients with acute venous thrombo-embolism: the SWISS Venous Thrombo Embolism Registry (SWIVTER). *Eur Heart J*. 2012;33(7):921-6. doi:10.1093/eurheartj/ehr392.
18. Watanabe N, Fettich J, Küçük NÖ, et al. Modified PISAPED Criteria in Combination with Ventilation Scintigraphic Finding for Predicting Acute Pulmonary Embolism. *World J Nucl Med*. 2015;14(3):178-83. doi:10.4103/1450-1147.163248.
19. Dalen JE. Thrombolytics decrease mortality in elderly patients with unstable pulmonary embolism. *Am J Med*. 2013;126(4):278-79. doi:10.1016/j.amjmed.2012.11.009.
20. Berns SA, Schmidt EA, Nagirnyak OA, et al. Pulmonary Embolism: Women Are at Risk. *Doctor.Ru*. 2015;8-9:14-21. (In Russ.) Бернс С.А., Шмидт Е.А., Нагирняк О.А. и др. Тромбозмемблия легочной артерии: женщины в зоне риска. *Доктор.Ру*. 2015;(8-9):14-21.
21. Vardugina NG, Vavilov VV, Ponomareva SY, et al. Clinic risk factors and peculiarities of development of pulmonary embolism in women over the age of 55 years. Modern problems of science and education. 2017;(6): <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27261>. (In Russ.) Вардугина Н.Г., Вавилов В.В., Пономарева С.Ю. и др. Клинические факторы риска и особенности развития тромбозмемблии легочной артерии у женщин в возрасте до 55 лет. Современные проблемы науки и образования. 2017;(6). <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27261> (27 сентябрь 2019).

Особенности атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий при вертебрально-базиллярном ишемическом инсульте

Вишнякова А. Ю.¹, Бердалин А. Б.¹, Головин Д. А.¹, Лелюк С. Э.², Лелюк В. Г.¹

¹ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Цель. Изучение эхографических признаков атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) и акустических характеристик атеросклеротических бляшек (АСБ) в острейшем периоде ишемического инсульта (ИИ) в вертебрально-базиллярной системе (ВБС).

Материал и методы. В исследование включены результаты дуплексного сканирования (ДС) 235 пациентов (129 мужчин и 106 женщин в возрасте 59±12 и 63±10 лет, соответственно) с ИИ в ВБС. Патогенетический вариант ИИ был установлен в 23 случаях, в 17 (74%) — атеротромботический, в 3 (13%) — кардиоэмболический, в 3 (13%) — лакунарный. Мерцательная аритмия имела место в 18,5% случаев. Группа контроля сформирована асимптомными лицами (n=903), сопоставимыми с больными по полу и возрасту.

Результаты. АСБ в позвоночной артерии выявлялись одинаково часто у лиц обеих групп, значимых межгрупповых различий по степени стеноза позвоночной артерии при этом выявлено не было. Атеросклеротическое поражение общих и внутренних сонных артерий (ВСА) с обеих сторон чаще наблюдалось у асимптомных лиц, а степень их стенозов была выше при ИИ в ВБС ($p<0,003$): при ИИ средняя величина стенозов правой ВСА составила 47±17%, левой ВСА — 46±18%, у асимптомных лиц — правой ВСА — 40±14%, левой ВСА — 39±15% по диаметру по ECST (European Carotid Surgery Trial). При межгрупповом сравнении характеристик АСБ, выявленных при ДС в БЦА (361 АСБ у больных с ИИ в ВБС и 1838 АСБ в асимптомной группе), безотносительно их локализации: АСБ при ИИ в ВБС достоверно чаще расценивались как кон-

центрические (22,0% при ИИ vs 10,4% у асимптомных лиц), пролонгированные (24,2% vs 7,5%), гомогенные (41,0% vs 21,1%), с неровным контуром (27,7% vs 2,8%).

Заключение. У больных в острейшем периоде ИИ в ВБС зарегистрирован ряд особенностей атеросклеротического поражения БЦА, отличающий его от такового в асимптомной популяции.

Ключевые слова: атеросклероз брахиоцефальных артерий, акустические характеристики атеросклеротической бляшки, вертебрально-базиллярный ишемический инсульт, ультразвуковое дуплексное сканирование.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания № 056-00171-19-01. Регистрационный номер темы АААА-А19-119042590018-0 от 29 марта 2019г.

Поступила 13/11-2019

Получена рецензия 22/11-2019

Принята к публикации 16/12-2019



Для цитирования: Вишнякова А. Ю., Бердалин А. Б., Головин Д. А., Лелюк С. Э., Лелюк В. Г. Особенности атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий при вертебрально-базиллярном ишемическом инсульте. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2399. doi:10.15829/1728-8800-2020-2399

Brachiocephalic atherosclerosis in patients with posterior circulation ischemic stroke

Vishnyakova A. Yu.¹, Berdalin A. B.¹, Golovin D. A.¹, Lelyuk S. E.², Lelyuk V. G.¹

¹Federal Center of Cerebrovascular Pathology and Stroke. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Moscow, Russia

Aim. To study echographic and acoustic characteristics of atherosclerotic plaques (ASP) in brachiocephalic arteries (BCA) in patients with acute posterior circulation ischemic stroke (PCIS).

Material and methods. In this study we included data of duplex ultrasound from 235 patients (men, 129; women, 106; age, 59±12 and 63±10 years, respectively) with PCIS. Pathogenesis of PCIS was established only in 23 cases: in 17 (74%) — atherothrombosis, in 3 (13%) — cardioembolism, in 3 (13%) — lacunar stroke. Atrial fibrillation was established in 18,5% of patients. A total of 903 asymptomatic

individuals were included in the control group, comparable with studied patients by sex and age.

Results. The prevalence of ASP in vertebral arteries (VA) was equal in both groups. Also, no significant differences in the degree of VA stenosis were observed. Atherosclerotic lesions of common (CCA) and internal carotid arteries (ICA) on both sides were more often observed in control group, but the degree of their stenosis was higher in PCIS group ($p<0,003$). In ischemic stroke, stenosis of the right ICA was 47±17%, left ICA — 46±18%, while in asymptomatic individuals, right ICA stenosis was

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vishau@yandex.ru, alex_berdalin@mail.ru

Тел.: +7 (977) 829-20-90

[Вишнякова А. Ю.* — к.м.н., с.н.с. отдела лучевых и функциональных методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7112-6749, Бердалин А. Б. — к.м.н., с.н.с. отдела лучевых и функциональных методов диагностики, ORCID: 0000-0001-5387-4367, Головин Д. А. — к.м.н., с.н.с. отдела лучевых и функциональных методов диагностики, ORCID: 0000-0002-8645-9765, Лелюк С. Э. — д.м.н., профессор, профессор кафедры ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-8428-8037, Лелюк В. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела лучевых и функциональных методов диагностики, ORCID: 0000-0002-9690-8325].

40±14%, left ICA — 39±15%. In patients with PCIS, ASPs were significantly more often regarded as concentric (22,0% vs 10,4% in PCIS and asymptomatic individuals, respectively), prolonged (24,2% vs 7,5%), homogeneous (41,0% vs 21,1%), as well as were more likely to have an uneven contour (27,7% vs 2,8%).

Conclusion. In patients with acute PCIS, the peculiarities of BCA atherosclerosis were recorded, distinguishing it from that in the asymptomatic population.

Key words: brachiocephalic atherosclerosis, echographic characteristics of atherosclerotic plaque, posterior circulation ischemic stroke, duplex ultrasound.

Relationships and Activities. The work was carried out within the State assignment № 056-00171-19-01. Topic registration number AAAA-A19-119042590018-0 dated March 29, 2019.

Vishnyakova A. Yu.* ORCID: 0000-0002-7112-6749, Berdalin A. B. ORCID: 0000-0001-5387-4367, Golovin D. A. ORCID: 0000-0002-8645-9765, Lelyuk S. E. ORCID: 0000-0001-8428-8037, Lelyuk V. G. ORCID: 0000-0002-9690-8325.

*Corresponding author: vishau@yandex.ru, alex_berdalin@mail.ru

Received: 13/11-2019

Revision Received: 22/11-2019

Accepted: 16/12-2019

For citation: Vishnyakova A. Yu., Berdalin A. B., Golovin D. A., Lelyuk S. E., Lelyuk V. G. Brachiocephalic atherosclerosis in patients with posterior circulation ischemic stroke. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2399. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2399

АСБ — атеросклеротическая бляшка, БЦА — брахиоцефальные артерии, ВБС — вертебрально-базилярная система, ВСА — внутренняя сонная артерия, ДС — дуплексное сканирование, ИИ — ишемический инсульт, л — левая, НСА — наружная сонная артерия, ОСА — общая сонная артерия, п — правая, ПА — позвоночная артерия, ПКЛА — подключичная артерия, ПГС — плечевоголовный ствол.

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) сохраняет чрезвычайную медицинскую и социальную значимость в связи с широкой распространенностью в современной популяции, высоким уровнем заболеваемости, а также значительной частотой смертельных исходов и инвалидизацией выживших [1]. На долю ИИ в вертебрально-базилярной системе (ВБС) приходится ~20-25% от всех зарегистрированных случаев ИИ [2].

Согласно [3] (2005), ~ половины ИИ в проксимальной зоне васкуляризации ВБС — бассейн V4-сегментов позвоночных артерий (ПА), связаны с кардиальной и артерио-артериальной восходящей эмболией из экстракраниальных отделов ПА, в то время как другая половина может быть обусловлена гипоперфузией, являющейся непосредственным следствием атеросклеротических и другой этиологии стенозов и окклюзий интракраниальных отделов ПА. ИИ в области васкуляризации средней зоны ВБС (проксимальная и средняя часть основной артерии) чаще связаны со стеноокклюзирующими поражениями основной артерии и ее ветвей. Наиболее частой причиной развития ИИ в дистальной зоне васкуляризации ВБС (дистальный отдел основной артерии и задние мозговые артерии) является кардиальная и артерио-артериальная эмболия (из экстра- и интракраниальных отделов ПА) [3]. Таким образом, атеросклероз ПА, наряду с кардиальной патологией, признается одной из ключевых причин развития ИИ в ВБС как источник восходящей артерио-артериальной эмболии, так и гипоперфузии в связи с редукцией и (или) окклюзией просветов ПА. Известно, что при атеросклерозе артерий ВБС в подавляющем большинстве случаев атеросклеротические бляшки (АСБ) выявляются в экстракраниальном отделе ПА (70,4%) [4]. При этом бляшки обычно располагаются вблизи

либо непосредственно в месте отхождения ПА от подключичных (ПКЛА), т.е. в устье ПА или сегменте V0.

В современной клинической практике диагностировать наличие признаков атеросклеротического поражения артерий заднего бассейна головного мозга возможно с применением различных методов прижизненной визуализации, в т.ч. ультразвуковых. Ультразвуковой метод широко применяется при обследовании больных с ИИ в ВБС для выявления и оценки степени стеноокклюзирующих поражений артерий заднего бассейна, однако имеет и ряд ограничений [5, 6]. Осуществить детальную оценку эхографических характеристик бляшек в устьях ПА из-за относительно низкого качества визуализации затруднительно, а прямая ультразвуковая визуализация АСБ на интракраниальном уровне и вовсе невозможна из-за низкой частоты применяемых для этих целей датчиков. Принимая во внимание системный и генерализованный характер атеросклероза, обоснованным подходом, по мнению авторов, является оценка особенностей атеросклеротических изменений у больных с ИИ в ВБС не только в артериях “причинного” вертебрально-базилярного бассейна, но и каротидного, где возможна их более качественная визуализация.

Целью настоящего исследования явилось изучение наличия и выраженности эхографических признаков атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА) и акустических характеристик АСБ у лиц в остром периоде вертебрально-базилярного ИИ.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Деклара-

Таблица 1

Частота и выраженность эхографических признаков атеросклероза экстракраниальных отделов артерий ВБС при ИИ

Характеристики атеросклеротического поражения	Группы сравнения	Артерия					
		ПГС	пПКЛА	пПА		лПА	
Частота выявления признаков атеросклеротического поражения (n, %)	асимптомные лица (n=903)	2,4 n=22	27,9 n=252	5,6 n=51		2,4 n=22	
	больные ИИ (n=235)	3,4 n=8	12,3 n=29	3,8 n=9		0,9 n=2	
Степень стеноза артерии по диаметру, % (среднее $\pm$ стандарт. отклонение)	асимптомные лица	диастолический отдел 34 $\pm$ 8	устье 32 $\pm$ 9	V0/V1 47 $\pm$ 14	V2 50 $\pm$ 13	V0/V1 56 $\pm$ 16	V2 55 $\pm$ 5
	больные с ИИ	диастолический отдел 36 $\pm$ 6	устье 34 $\pm$ 8	V0/V1 53 $\pm$ 12	V2 0	V0/V1 40 n=1	V2 50 n=1

Примечание: ИИ — ишемический инсульт, л — левая, п — правая, ПА — позвоночная артерия, ПКЛА — подключичная артерия, ПГС — плечевоголовный ствол.

ции. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на проведение обследования.

Для осуществления анализа в обсервационное ретроспективное исследование были включены результаты ультразвукового дуплексного сканирования (ДС) 235 пациентов с верифицированным ИИ в ВБС в период с 2007 по 2015 гг. Среди лиц с инсультом было 129 (54,8%) мужчин в возрасте от 29 до 85 лет, в среднем — 59 ± 12 лет и 106 (45,2%) женщин в возрасте от 37 до 83 лет, в среднем — 63 ± 10 лет. У 23 (9,7%) человек был установлен патогенетический вариант ИИ в соответствии с критериями TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment), у остальных 212 (90,3%) он оказался неизвестным. В 17 (74%) из 23 случаев с установленным вариантом имел место атеротромботический ИИ, в 3 (13%) — кардиоэмболический, в 3 (13%) — лакунарный. Фибрилляция предсердий наблюдалась у 23 (18,5%) пациентов.

Группа сравнения (контроля) была сформирована из асимптомных лиц (n=903), сопоставимых с больными с ИИ по полу и возрасту — 499 (55,3%) мужчин в возрасте от 23 до 92 лет, средний возраст — 62 ± 11 лет, 404 (44,7%) женщин в возрасте от 35 до 89 лет, средний возраст — 68 ± 10 лет, обследованных в тот же период времени.

Всем больным с инсультом и асимптомным лицам было проведено высокоразрешающее ДС экстракраниальных отделов БЦА по расширенному протоколу на ультразвуковых системах экспертного класса AcusonSequoia-512 и S-2000 (Siemens AG, ФРГ) электронными многочастотными широкополосными линейными датчиками с частотами сканирования от 5 до 9 МГц.

При ДС экстракраниальных отделов БЦА визуализировали и лоцировали: плечевоголовный ствол (ПГС), общие сонные артерии (ОСА) на всем протяжении, внутренние сонные артерии (ВСА) в экстракраниальных отрезках, наружные сонные артерии (НСА) на доступных для визуализации участках (проксимальные отделы), ПКЛА и ПА (в сегментах V0, V1 и V2). При анализе результатов ДС, данные по левой (л) ПКЛА не были включены в анализ из-за невозможности достаточной по качеству визуализации устья лПКЛА и корректной оценки эхоструктуры имеющихся в ее просвете АСБ.

При ультразвуковом исследовании в двухмерном серошкальном режиме, а также цветовом и спектральном

доплеровских режимах оценивали проходимость просвета исследуемого сосуда, наличие прямых и (или) косвенных признаков АСБ, ее структуру и эхогенность, распространенность, локализацию, поверхность (контур), а также степень редукции просвета артерии, во всех случаях — максимальную в месте локализации АСБ, по диаметру по ECST (European Carotid Surgery Trial).

Статистическая обработка проводилась с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 23.0 (IBM, США) и R software версии 3.3.2. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$, во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических тестов. Для описательной статистики количественных переменных использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение, для качественных — частоту и долю (в %). Проверка нормальности распределения количественных переменных проводилась путем построения частотных гистограмм, а также с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Для качественных зависимых переменных сравнение частот между категориями независимых (группирующих) переменных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Для количественных зависимых переменных сравнение осуществлялось при помощи t-критерия Стьюдента для двух категорий, в случае большего количества категорий применялся дисперсионный анализ с последующими попарными сравнениями по методу Шеффе.

Результаты

Пациенты с ИИ в ВБС и асимптомные лица не отличались по частоте выявления атеросклеротического поражения ПГС и степени сужения его просвета (таблица 1). Эхографические признаки атеросклероза правой (п) ПКЛА чаще диагностировались у асимптомных обследованных ($p = 8 \times 10^{-7}$), однако степень стеноза артерии была одинаковой в группах сравнения. Признаки АСБ в ПА при ДС определялись одинаково редко как у асимптомных лиц, так и у больных ИИ. Статистически значимых межгрупповых различий по степеням зарегистрированных стенозов ПА обеих сторон также выявлено не было.

Таблица 2

Частота и выраженность эхографических признаков атеросклероза экстракраниальных отделов сонных артерий у больных ИИ в ВБС

Частота, характер атеросклеротического поражения, степень редукции просвета	Группы сравнения	Артерия					
		пОСА	лОСА	пВСА	лВСА	пНСА	лНСА
Частота выявления признаков атеросклеротического поражения (n, %)	асимптомные лица (n=903)	57,9 n=523	59,4 n=536	46,5 n=420	48,3 n=436	13,6 n=123	12,5 n=113
	больные ИИ (n=235)	43,4 n=102	47,7 n=112	35,7 n=84	35,7 n=84	8,1 n=19	7,7 n=18
Степень стеноза артерии по диаметру (среднее $\pm$ станд. отклонение), %	асимптомные лица (n=903)	32 $\pm$ 8	32 $\pm$ 9	40 $\pm$ 14	39 $\pm$ 15	39 $\pm$ 14	40 $\pm$ 13
	больные с ИИ (n=235)	37 $\pm$ 10*	38 $\pm$ 12*	47 $\pm$ 17*	46 $\pm$ 18*	39 $\pm$ 18	37 $\pm$ 15

Примечание: * — межгрупповые различия достоверны, $p < 0,003$ (точные значения в тексте); ВСА — внутренняя сонная артерия, ИИ — ишемический инсульт, л — левая, НСА — наружная сонная артерия, ОСА — общая сонная артерия, п — правая.

Таблица 3

Эхографические характеристики АСБ в экстракраниальных отделах БЦА

Характеристики АСБ (n, %)		Группы сравнения	
		Асимптомные лица	Больные ИИ в ВБС
Однородность (неоднородность) АСБ	гетерогенная	78,9%, n=1450	59,0%, n=213*
	однородная	21,1%, n=388	41,0%, n=148*
Контур АСБ	ровный	97,2%, n=1767	69,2%, n=227*
	неровный	2,8%, n=50	27,7%, n=91*
	с кратером	0%, n=0	1,5%, n=5
	нарушение целостности покрышки	0,1%, n=1	1,5%, n=5
Распространенность АСБ в поперечнике артерии	локальная	79,9%, n=1456	67,6%, n=234*
	полуконцентрическая	9,7%, n=176	10,4%, n=36*
	концентрическая	10,4%, n=190	22,0%, n=76*
Протяженность АСБ по длиннику артерии	локальная	92,5%, n=1684	75,8%, n=250*
	продолгованная	7,5%, n=136	24,2%, n=80*
Эхогенность АСБ	анэхогенная или с преобладанием анэхогенного компонента	0,4%, n=7	0%, n=0
	гипоэхогенная или с преобладанием гипоэхогенного компонента	5,9%, n=108	20,5%, n=74*
	умеренной эхогенности или с преобладанием компонента умеренной эхогенности	21,5%, n=395	28,5%, n=103*
	гиперэхогенная или с преобладанием гиперэхогенного компонента	72,3%, n=1328	51,0%, n=184*

Примечание: * — межгрупповые различия достоверны, $p < 0,0001$; АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВБС — вертебрально-базилярная, ИИ — ишемический инсульт.

В свою очередь, атеросклероз сонных артерий у лиц обеих групп выявляли значительно чаще, чем артерий заднего бассейна (таблицы 1 и 2). При этом эхопризнаки атеросклеротического поражения ОСА и ВСА с обеих сторон с большей частотой регистрировали у асимптомных лиц (p : лОСА=0,001; пОСА=0,00007; лВСА=0,001; пВСА=0,003), а степени их стенозов были больше при ИИ (p : лОСА=0,0002; пОСА=0,001; лВСА=0,002; пВСА=0,001). Атеросклероз обеих НСА несколько чаще наблюдали у асимптомных лиц, однако степень их стенозов была одинаковой в обеих группах.

Учитывая идентичность паттернов сравнения групп по характеристикам АСБ в разных сосудах, при оценке структуры и эхогенности бляшек анализ был проведен на общей совокупности всех АСБ, выявленных в каждой из групп безотносительно локализации (361 АСБ у больных ИИ и 1838 АСБ у асимптомных

лиц). Подавляющее большинство АСБ в обеих группах сравнения (таблицы 1 и 2) локализовались в сонных артериях. В обеих группах (и у асимптомных лиц, и у больных ИИ в ВБС) значительно чаще АСБ при ДС расценивались как локальные (по поперечнику и по длиннику артерии), гетерогенные с преобладанием гиперэхогенного компонента и ровным контуром (таблица 3). Однако при межгрупповом сравнении у больных ИИ в ВБС достоверно чаще, чем у асимптомных лиц, встречались АСБ, оцениваемые как концентрические, продолгованные, однородные, с неровным контуром и преобладанием гипоэхогенного компонента в структуре. Такая закономерность прослеживалась не только при оценке общей совокупности всех визуализированных при ДС в экстракраниальных отделах БЦА бляшек, но и при отдельном сравнении АСБ, зарегистрированных в каждой из ОСА и ВСА в отдельности.

Обсуждение

У больных ИИ в ВБС, вошедших в настоящее исследование, частота выявления атеросклеротических стенозов ПА оказалась столь же невелика, как и у асимптомных, сопоставимых по полу и возрасту лиц; не наблюдалось и значимых отличий степени стеноза ПА. Данные о распространенности атеросклероза ПА в асимптомной популяции крайне ограничены, что, по-видимому, обусловлено сложностями их неинвазивной диагностики, а также ограниченным использованием ультразвукового скрининга патологии БЦА, считающегося нецелесообразным даже для сонных артерий [7].

В то же время, согласно [4] (1980), у больных ИИ в ВБС частота выявления атеросклеротических стенозов экстракраниальных отрезков ПА достигала 57,4%, что существенно превышает показатели, полученные авторами — 4,7% в обеих ПА. Такое несоответствие может быть объяснено особенностями группы больных ИИ в ВБС — патоморфологическое исследование включало результаты обследования погибших от ИИ в ВБС больных, в то время как настоящая работа учитывала сведения об обследованных с использованием ультразвукового ДС. Естественно, ультразвуковое ДС имеет ограничения в сравнении с патоморфологическими данными и не позволяет с достаточным качеством визуализировать ПА. Это касается как устьев ПА, особенно слева, где глубина их залегания более значительная, так и других сегментов артерии на всем ее протяжении. Качественная оценка состояния просвета ПА лишь частично доступна как в двухмерном серошкальном режиме, так и в цветовом и спектральном доплеровских режимах. Возможности доплеровских режимов ограничиваются, как известно, сужениями просветов артерий, приводящими к значительным нарушениям гемодинамики (>50-60%), а малые стенозы в условиях ограниченной визуализации остаются экзонегативными. По данным [8] (2000), устье пПА у здоровых добровольцев визуализируется в 92%, лПА — в 86%. У больных ИИ, с учётом возраста и конституционных особенностей, доля случаев с удовлетворительной визуализацией в обычной клинической практике оказывается еще ниже. Согласно [9] (2011), специфичность ДС в выявлении стенозов устья ПА достигает 96% лишь при их высоких степенях >50% по диаметру, а выявление АСБ в устьях ПА с редукцией просвета <50% при низком качестве визуализации устья может быть существенно ограничено. Необходимо отметить, что группа пациентов с ИИ в ВБС в представленном исследовании включала больных с различными патогенетическими вариантами инсульта, в т.ч. кардиоэмболические и лакунарные, а в большинстве случаев патогенетический вариант ИИ не был установлен. Это обстоятельство, по-видимому, также могло повлиять на полученные результаты, касающиеся распространенности атеросклеротического поражения ПА.

Известно, что ПА реже и в меньшей степени поражаются атеросклерозом, чем сонные артерии [10]. Полученные данные полностью подтверждают это положение. Действительно, поражению атеросклерозом более подвержены артерии мышечно-эластического типа, к которым относятся сонные, в отличие от ПА, являющихся артериями мышечного типа [7]. Примечательна зафиксированная большая частота АСБ в сонных артериях (бифуркация ОСА — устье ВСА) у асимптомных лиц, нежели при ИИ, в то время как степень стеноза сонных артерий у больных ИИ в ВБС оказалась более высокой. Достоверно большая частота выявления при ИИ в ВБС концентрических и пролонгированных АСБ может свидетельствовать о распространенности атеросклеротического процесса в артериальном русле, а сам факт большей степени стеноза, как правило, ассоциируется с большим риском развития ИИ [11]. Это обстоятельство с рядом допущений может позволить выделить среди больных ИИ в ВБС подгруппу лиц, у которых при условии отсутствия фибрилляции предсердий атеротромботический вариант ИИ является наиболее вероятным.

Также обращает на себя внимание тот факт, что при ИИ в ВБС АСБ в экстракраниальных отделах БЦА, большая часть которых диагностировалась в сонных артериях, оказались достоверно чаще однородными гипоехогенными или гетерогенными с преобладанием гипоехогенного компонента, с неровным контуром в сравнении с асимптомными лицами. Такие АСБ считаются наиболее “опасными” для развития острых цереброваскулярных осложнений [12, 13]. Гипоехогенность АСБ или преобладание в их структуре гипоехогенного компонента, по мнению ряда авторов, связаны с наличием в структуре этих атером большого липидного ядра либо кровоизлияния в матрикс бляшки, ее разрывом и (или) уменьшением количества гладкомышечных клеток в ее составе, а неровный контур — с дефектами покрывки бляшки, включая изъязвления (кратерообразные углубления), либо поверхностно расположенные кальцинаты [12, 14]. Перечисленное может рассматриваться как проявление высокой активности атеросклеротического процесса у ряда больных ИИ. Одним из аргументов в пользу такого суждения может служить представление о значимости в генезе атеросклероза воспалительных процессов, изменяющихся по интенсивности с течением времени [14].

Ранее состояние АСБ в сонных артериях, как правило, анализировалось при каротидном инсульте, в настоящей работе такой анализ осуществлен у пациентов с ИИ в другом артериальном бассейне — вертебрально-базилярном. Данное обстоятельство, по всей видимости, характеризует атеросклеротический процесс как генерализованный не только в патологоанатомическом смысле, но и в функциональном, учитывая фазу активности процесса. Вместе с тем, возникает вопрос о причине ИИ в верте-

брально-базилярном бассейне в подгруппе лиц, у которых не диагностировали атеросклеротических изменений ПА, но имел место атеросклероз сонных артерий при отсутствии возможных кардиальных источников эмболии. В рамках настоящего исследования определенное заключение по этому поводу вынести затруднительно. Однако можно предположить возможность эмболии в артерии заднего бассейна головного мозга из источников — осложненных АСБ, располагающихся в аорте, включая как ее восходящий отдел и дугу, так и частично нисходящий. Возможность такой эмболии ранее подтверждалась другими авторами [15].

Таким образом, оценка атеросклеротических изменений сонных артерий при рутинном ультразвуковом исследовании у лиц с ИИ в ВБС предоставляет дополнительную информацию, с учетом которой можно судить об активности и выраженности атеросклеротического процесса. В случаях, когда патогенетический вариант вертебрально-базилярного инсульта не установлен, при отсутствии признаков за поражение ПА и вероятных кардиальных источников эмболии, диагностический поиск источников эмболии должен быть расширен.

Литература/References

1. Thrift A, Howard G, Cadilhac D, et al. Global stroke statistics: An update of mortality data from countries using a broad code of "cerebrovascular diseases". *Int J Stroke*. 2017;12(8):796-801. doi:10.1177/1747493017730782.
2. Sparaco M, Ciolli L, Zini A. Posterior circulation ischaemic stroke — a review part I: anatomy, aetiology and clinical presentations. *Neurol Sci*. 2019;40(10):1995-2006. doi:10.1007/s10072-019-03977-2.
3. Caplan L, Wityk R, Pazdera L, et al. New England Medical Center Posterior Circulation Stroke Registry II. Vascular Lesions. *J Clin Neurol*. 2005;1(1):31. doi:10.3988/jcn.2005.1.1.31.
4. Vereshchagin NV. Pathology of the vertebro-basilar system and posterior circulation stroke. M.: Meditsina, 1980. p. 311. (In Russ.) Верещагин Н.В. Патология вертебрально-базилярной системы и нарушения мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1980. 311 с.
5. Neurosonology and neuroimaging of stroke. Pod red. Lelyuka VG, Gubskogo LV. M.: MEDpress-inform; 2012. p. 608. (In Russ.) Нейросонология и нейровизуализация при инсульте. Под ред. Лелюка В.Г., Губского Л.В. М.: МЕДпресс-информ; 2012 г. 608 с. ISBN 978-5-98322-824-5.
6. Ultrasound diagnostics in angiology and vascular surgery. Pod red. Kirienko AI, Churikova DA. 2018. p. 400. (In Russ.) Ультразвуковая диагностика в ангиологии и сосудистой хирургии. Под ред. Кириенко А.И., Чурикова Д.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018 г. 400 с. ISBN: 978-5-9704-4362-0.
7. Mortimer R, Nachiappan S, Howlett D. Carotid artery stenosis screening: where are we now? *Br J Radiol*. 2018;91(1090):20170380. doi:10.1259/bjr.20170380.
8. Kuhl V, Tettenborn B, Eicke B, et al. Color-Coded Duplex Ultrasonography of the Origin of the Vertebral Artery: Normal Values of Flow Velocities. *J Neuroimag*. 2000;10(1):17-21. doi:10.1111/jon200010117.
9. Yurdakul M, Tola M. Doppler Criteria for Identifying Proximal Vertebral Artery Stenosis of 50% or More. *J Ultrasound Med*. 2011;30(2):163-8. doi:10.7863/jum.2011.30.2.163.
10. Naylor A, Ricco J. Response to "Re: Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)". *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(6):902. doi:10.1016/j.ejvs.2018.03.023.
11. Sheehan O, Kyne L, Kelly L, et al. Population-Based Study of ABCD 2 Score, Carotid Stenosis, and Atrial Fibrillation for Early Stroke Prediction After Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2010;41(5):844-50. doi:10.1161/strokeaha.109.571844.
12. Spanos K, Tzorbazoglou I, Lazari P, et al. Carotid artery plaque echomorphology and its association with histopathologic characteristics. *J Vasc Surg*. 2018;68(6):1772-80. doi:10.1016/j.jvs.2018.01.068.
13. Shishkina VS, Toklueva LR, Kashirina SV, et al. Comparison of Morphological Features of Carotid Arteries Atherosclerotic Plaques With Clinical-Instrumental Data in Symptomatic and Asymptomatic Patients With Severe Carotid Atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2013;(4):36-42. (In Russ.) Шишкина В.С., Токлueva Л.Р., Каширина С.В. и др. Сопоставление морфологических особенностей атеросклеротических бляшек сонных артерий и клинико-инструментальных данных у пациентов с выраженным каротидным атеросклерозом. *Кардиология*. 2013;(4):36-42.
14. Pelisek J, Eckstein H, Zernecke A. Pathophysiological Mechanisms of Carotid Plaque Vulnerability: Impact on Ischemic Stroke. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2012;60(6):431-42. doi:10.1007/s00005-012-0192-z.
15. Harloff A, Simon J, Brendecke S. Complex Plaques in the Proximal Descending Aorta: An Underestimated Embolic Source of Stroke. *J Vasc Surg*. 2011;53(6):1752. doi:10.1016/j.jvs.2011.04.015.

Заключение

По частоте выявления атеросклеротических стенозов ПА больные ИИ в ВБС и асимптомные сопоставимы по полу и возрасту лица не различаются, не обнаружено и значимых отличий по степени стеноза ПА.

Атеросклеротические поражения сонных артерий (ОСА и ВСА) чаще диагностируются у асимптомных лиц, чем при ИИ в ВБС, однако степень стенозов сонных артерий при ИИ в ВБС оказывается достоверно более высокой.

АСБ в сонных артериях при ИИ в ВБС достоверно чаще расцениваются как концентрические, пролонгированные, однородные, с неровным контуром и преобладанием гипоехогенных компонентов в их структуре, по сравнению с асимптомными лицами, что может свидетельствовать о большей выраженности либо активности атеросклеротического процесса при инсульте, а также его генерализованном характере.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания № 056-00171-19-01. Регистрационный номер темы АААА-А19-119042590018-0 от 29 марта 2019г.

Современные подходы к определению и лечению кардиогенного шока при инфаркте миокарда

Сердечная А. Ю.¹, Сукманова И. А.^{1,2}

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

Кардиогенный шок (КШ) — это наиболее тяжелое осложнение инфаркта миокарда, проявляющееся острым нарушением перфузии тканей организма в результате ишемического повреждения миокарда со снижением его сократительной функции. КШ занимает лидирующее место в структуре смертности у пациентов с инфарктом миокарда, несмотря на все достижения в медицине. В настоящем обзоре представлена современная классификация КШ и шкала оценки риска, рассмотрены основные аспекты эпидемиологии, патофизиологии, обсуждаются вопросы диагностики и принципы терапевтических подходов к лечению КШ.

Ключевые слова: кардиогенный шок, инфаркт миокарда, шкала ABCDE, первичная реваскуляризация, механическая поддержка кровообращения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/08-2020

Получена рецензия 14/08-2020

Принята к публикации 10/09-2020



Для цитирования: Сердечная А. Ю., Сукманова И. А. Современные подходы к определению и лечению кардиогенного шока при инфаркте миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2661. doi:10.15829/1728-8800-2020-2661

Modern approaches to the diagnosis and treatment of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction

Serdechnaya A. Yu.¹, Sukmanova I. A.^{1,2}

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

Cardiogenic shock (CS) is the most severe complication of myocardial infarction, manifested by an acute tissue hypoperfusion as a result of impaired contractile function of the heart. CS occupies a leading place in the patterns of mortality in patients with myocardial infarction, despite all the advances in medicine. This review presents a modern classification of CS and a risk assessment score, considers the main aspects of epidemiology and pathophysiology of CS, discusses issues of its diagnosis and treatment.

Key words: cardiogenic shock, myocardial infarction, ABCDE bundle, primary revascularization, mechanical circulatory support.

*Corresponding author: anast.yur@ya.ru

Received: 04/08-2020

Revision Received: 14/08-2020

Accepted: 10/09-2020

For citation: Serdechnaya A. Yu., Sukmanova I. A. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2661. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2661

Relationships and Activities: none.

Serdechnaya A. Yu.* ORCID: 0000-0002-1293-2206, Sukmanova I. A. ORCID: 0000-0001-8328-4050.

АД — артериальное давление, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ИМ — инфаркт миокарда, ИСА — инфаркт-связанная артерия, КАГ — коронароангиография, КШ — кардиогенный шок, ЛЖ — левый желудочек, МПК — механическая поддержка кровообращения, ОИМ — острый инфаркт миокарда, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; ABCDE — (A — at risk) имеется риск кардиогенного шока, (B — beginning) начинающийся кардиогенный шок (пред-шок/компенсированный шок), (C — classic) классический кардиогенный шок, (D — deteriorating) ухудшающийся кардиогенный шок, (E — extremis) экстрем кардиогенный шок; ACC/AHA — American College of Cardiology/American Heart Association, CULPRIT-SHOCK — Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock, IABP-SHOCK II — Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II, DAN-GER — Effects of Advanced Mechanical Circulatory Support in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock, EURO-SHOCK — Testing the Value of Novel Strategy and Its Cost Efficacy in Order to Improve the Poor Outcomes in Cardiogenic Shock, SHOCK — Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anast.yur@ya.ru

Тел.: +7 (929) 399-79-34, +7 (3852) 50-89-33

[Сердечная А. Ю.* — врач-кардиолог кардиологического отделения острого коронарного синдрома, ORCID: 0000-0002-1293-2206, Сукманова И. А. — д.м.н., зав. кардиологическим отделением острого коронарного синдрома; доцент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, ORCID: 0000-0001-8328-4050].

Эпидемиология

В последние годы отмечается тенденция к снижению смертности пациентов с острым коронарным синдромом [1]. Доля смертей от инфаркта миокарда (ИМ) в структуре общей смертности в Российской Федерации составила в 2005г 44,8 чел. на 100 тыс. населения, в 2018г — 38,8 чел. на 100 тыс. населения, среди трудоспособного населения 11,8 чел. на 100 тыс. населения [2]. Это связано с совершенствованием методов диагностики, четкой организацией маршрутизации пациентов с острым коронарным синдромом, использованием ранней реваскуляризации и современной медикаментозной терапии. Все вышеперечисленное привело к уменьшению частоты развития такого грозного осложнения ИМ, как кардиогенный шок (КШ). Тем не менее, КШ остается основной причиной смерти у пациентов с ИМ. На основании недавних реестров ~40-50 тыс. пациентов с КШ в год получают лечение в США и ~60-70 тыс. в Европе [3]. Без своевременной специализированной медицинской помощи и при отсутствии возможности применения аппаратов вспомогательного кровообращения, смертность при КШ составляет 70-90% [4]. Благодаря использованию догоспитального тромболизиса, ранней реваскуляризации, инотропных и вазопрессорных препаратов, показатель смертности от ИМ удалось снизить до 40-50% [3, 5-8]. Это подтверждается результатами крупнейшего из проведенных специализированных клинических исследований SHOCK (SHould We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) [9]. Несмотря на применение новых реперфузионных технологий смертность от КШ, по-прежнему, занимает лидирующие позиции, в связи с чем проведен ряд дополнительных клинических исследований, таких как CULPRIT-SHOCK (Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock), IABP-SHOCK II (Intra-aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II), которые помогли уточнить показания и противопоказания к проведению реваскуляризации, а, следовательно, снизить летальность от ИМ [10, 11]. Появилась новая классификация КШ и современные шкалы оценки риска развития КШ, которые позволяют улучшить качество оказания медицинской помощи данной категории больных [10, 12-14]. Однако тактика лечения КШ и по сей день остаётся предметом большого количества научных изысканий. Большие надежды возлагаются на проспективные рандомизированные исследования DAN-GER (Effects of Advanced Mechanical Circulatory Support in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock) и EURO-SHOCK (Testing the Value of Novel Strategy and Its Cost Efficacy in Order to Improve the Poor Outcomes in Cardiogenic Shock), окончание которых планируется на 2023г [15]. В данной статье представлены наибо-

лее актуальные на сегодня данные по диагностике и лечению КШ.

КШ — стойкое снижение артериального давления (АД) (систолическое АД (САД) <90 мм рт.ст.), сопровождающееся гипоперфузией, а также случаи, когда для поддержания АД на указанном уровне требуется инотропная и/или механическая поддержка [16].

Диагноз КШ можно выставить у постели пациента, когда определяются гипотензия при отсутствии гиповолемии и признаки гипоперфузии тканей (олигурия, цианоз, холодные конечности) [4].

Классификация КШ

Чтобы упростить общение между специалистами разного профиля и ускорить оказание высококачественной медицинской помощи в мае 2019г организацией SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) [12, 13] была предложена новая классификация КШ (рисунок 1).

Классификация использует 5-ступенчатый акроним ABCDE:

(A — at risk) имеется риск КШ,

(B — beginning) начинающийся КШ (пред-шок/компенсированный шок),

(C — classic) классический КШ,

(D — deteriorating) ухудшающийся КШ,

(E — extremis) экстрим КШ [12, 13, 17].

Исследование Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock показало увеличение смертности в зависимости от стадии ABCDE (3% в стадии “А” по сравнению с 67% в стадии “Е”) [18]. Также было доказано, что развитие остановок сердца до госпитализации значительно повышает смертность на любой стадии ABCDE. Данные наблюдения применимы к пациентам с КШ от острого ИМ (ОИМ) и острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности [12, 13]. Преимуществом данной шкалы является ее простота в использовании, что имеет большую практическую ценность с точки зрения оказания своевременной медицинской помощи.

В обычной клинической практике КШ охватывает спектр от стадии В до стадии Е. Конечно же, очень важным является выявление пациентов на стадии В (до шока), ведь это поможет значительно снизить риски развития осложнений и, тем самым, уменьшить смертность пациентов. Для решения этой проблемы был введен показатель ORBI (Observatoire Régional Breton sur l'Infarctus), основанный на 11 переменных, прогнозирующий развитие КШ [8, 14, 19] (таблица 1). Определение этого показателя может быть полезно и для отбора пациентов для будущих рандомизированных клинических исследований (РКИ) в стадии В (пред-шок).

Единственной шкалой для оценки риска, которая имеет внутреннюю и внешнюю валидацию, является

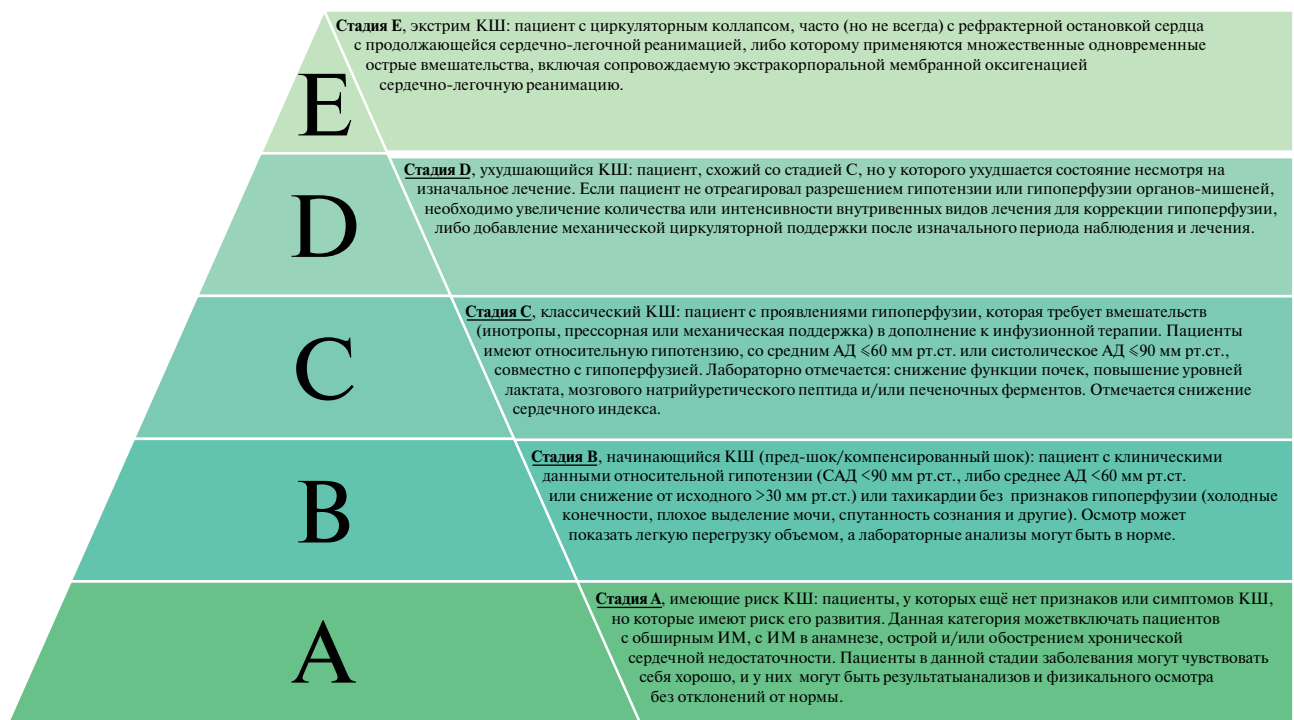


Рис. 1 Шкала ABCDE [17].

IABP-SHOCK II. В ходе исследования IABP-SHOCK II на основании 6 переменных (таблица 2) были выделены пациенты в категориях низкого (0-2 балла), среднего (3 или 4 балла) и высокого (5-9 баллов) риска смерти, что соответствует 20-30, 40-60 и 70-90% угрозы развития летального исхода в течение 30 дней [10]. Эта шкала оценки риска развития КШ более проста в использовании и может быть использована в качестве подбора более агрессивных стратегий лечения, однако требует дополнительной проверки в РКИ.

Патофизиология

КШ характеризуется систолической и (или) диастолической дисфункцией, приводящей к гипоперфузии органа. Нарушение кровотока по коронарной артерии приводит к развитию ишемии, в результате чего зона миокарда, кровоснабжаемая этим сосудом, теряет свою сократительную способность [4]. Исследования показывают, что обычно развитию КШ способствует потеря $> 40\%$ мышц миокарда, в результате чего сердечный выброс левого желудочка (ЛЖ) снижается и развивается системная гипотензия [20].

Пациенты, у которых развивается КШ от острого ИМ, часто имеют многососудистое поражение коронарных артерий с нарушением регионального кровотока. Поэтому у таких пациентов постоянно сохраняются признаки прогрессирующей ишемии и расширение зоны ИМ [21]. Обширные участки миокарда, которые являются дисфункциональными,

но все еще жизнеспособными, могут способствовать развитию КШ. Диастолическая функция миокарда пациентов также нарушена, ведь ишемия снижает податливость миокарда и ухудшает наполнение, увеличивая, тем самым, давление наполнения ЛЖ и приводя к отеку легких и гипоксемии. Эта потенциально обратимая дисфункция часто описывается как оглушение или гибернация миокарда [4].

Оглушенный миокард — это постишемическая дисфункция, сохраняющаяся даже при восстановлении нормального кровотока. Механизм оглушения миокарда включает сочетание окислительного стресса, аномалий гомеостаза кальция и циркулирующих соединений, угнетающих миокард. Дисфункция миокарда от оглушения в конечном итоге полностью восстанавливается.

Гибернирующий (спящий) миокард — это состояние постоянно нарушенной функции миокарда в состоянии покоя, которое возникает из-за сильно сниженного коронарного кровотока. Спячка, по-видимому, является адаптивным ответом на гипоперфузию, которая может минимизировать вероятность дальнейшей ишемии или некроза.

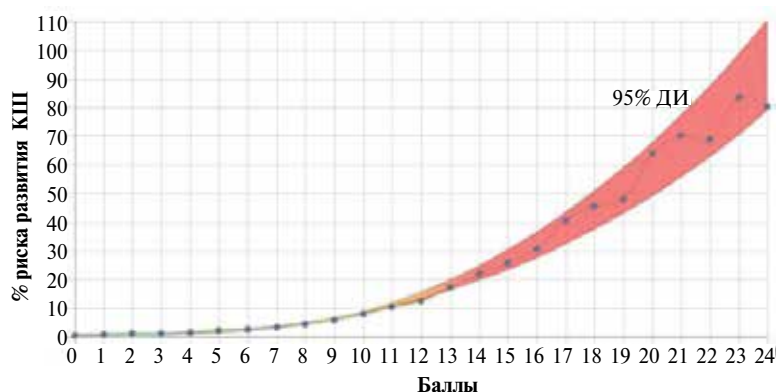
Выявление наличия оглушения миокарда и гибернации жизненно важно у пациентов с КШ, т.к. это может повлиять на терапевтическую тактику. При гибернации функция миокарда улучшается после реваскуляризации, тогда как оглушенный миокард сохраняет инотропный резерв и может реагировать на инотропную стимуляцию [4].

Таблица 1

Категории риска ORBI [19]*

Оценка риска ORBI

Показатели	Баллы
Возраст >70 лет	2
Передний ИМ	1
Остановка сердца при поступлении	3
Первый медицинский контакт с задержкой ЧКВ >90 мин	2
Инсульт/ТИА в анамнезе	2
Класс Killip II	2
Killip III	6
ЧСС >90 уд./мин	3
Комбинация САД <125 мм рт.ст. и пульсового давления <45 мм рт.ст.	4
Гликемия >10 ммоль/л	3
Поражение СтЛКА >50 %	5
Кровоток TIMI III <3 после ЧКВ	5



Категория	Баллы	Наблюдаемая заболеваемость КШ (%)
Низкий	0-7	1,3
Low-to-Intermediate (средний)	8-10	6,6
Intermediate (до высокого)	11/12	11,7
Высокий	13+	31,8

Примечание: *Адаптировано из онлайн-калькулятора <https://www.orbiriskscore.com>; ДИ — доверительный интервал, ЧСС — частота сердечных сокращений, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Принципы диагностики и лечения КШ

Ключом к достижению благоприятного исхода у пациентов с КШ от ИМ является быстрая диагностика, поддерживающая терапия и быстрая реваскуляризация коронарной артерии [4].

Наибольшую диагностическую значимость имеют оценка функционирования жизненно важных органов и выявление наличия инфекционного процесса (биохимический и клинический анализ крови), определение маркеров некроза миокарда (предпочтительнее тропонин Т); уровней газов артериальной крови, которые коррелируют с возникновением и выраженностью шока; определение уровня лактата, являющегося маркером гипоперфузии, повышение которого — прогностически неблагоприятный признак, а также, определение концентрации в крови мозгового натрийуретического пептида, который может быть полезен в качестве индикатора застойной сердечной недостаточности [4].

В дополнение к лабораторным исследованиям обязательно выполнение электрокардиографии (ЭКГ); эхокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, ангиография и инвазивный гемодинамический мониторинг для определения основного механизма, вызывающего острую гемодинамическую нестабильность. При оценке гемодинамического статуса катетеризация легочной артерии является потенциально важным диагностическим и терапев-

Таблица 2

Оценка риска IABP-SHOCK II

Показатели	Баллы
Возраст >73 года	1
Инсульт/ТИА в анамнезе	2
Креатинин >132,8 ммоль/л	3
Гликемия >10,6 ммоль/л	1
Лактат >5,0 ммоль/л	2
Кровоток TIMI III <3 после ЧКВ	2

Примечание: ТИА — транзиторная ишемическая атака.

тическим инструментом при КШ, включая оценку наличия и степени тяжести КШ, вовлечение правого желудочка, давления в легочной артерии [4, 22].

Пациентам с клиникой КШ необходимо как можно раньше выставить клинический диагноз и обеспечить срочную госпитализацию в отделение реанимации. Догоспитальная помощь направлена на минимизацию ишемии и стабилизацию состояния при шоке до доставки в стационар [16]. Неотложная помощь оказывается в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Если у пациента диагностирован ИМ с подъёмом сегмента ST, а время до доставки в ЧКВ-центр занимает >120 мин от момента постановки диагноза, то необходимо провести тромболитическую терапию (ТЛТ) [16].

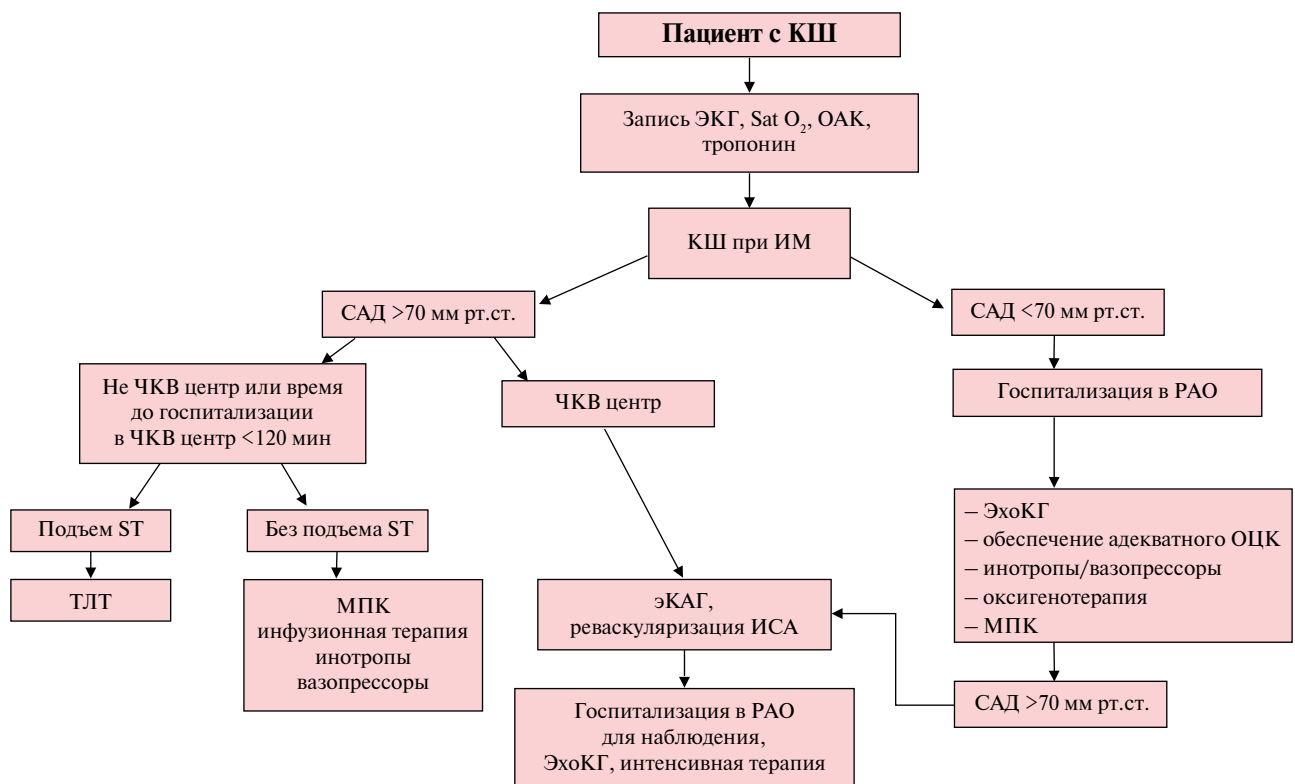


Рис. 2 Алгоритм ведения пациентов с КШ при ИМ.

Примечание: ОАК — общий анализ крови, ОЦК — объём циркулирующей крови, РАО — реанимационно-анестезиологическое отделение, ЭхоКГ — эхокардиография, эКАГ — экстренная КАГ.

При использовании тромболиза на ранних этапах ИМ риск развития КШ снижается. Однако, согласно данным исследования Gruppo Italiano Per lo Studio Della Streptokinase Nell'Infarto Miocardio, 30-дневная смертность составила 69,9% у пациентов с КШ, получавших стрептокиназу, по сравнению с 70,1% у пациентов, получавших плацебо [16, 23]. Вероятно, на эти результаты повлияли более низкие показатели реперфузии инфаркт-связанной артерии (ИСА) или же гемодинамические причины развития КШ, на которые проведение ТЛТ не влияет. Потенциальную пользу для выживания продемонстрировало использование ТЛТ и внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК). В обновленном руководстве ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) по ведению пациентов с ИМ с подъемом ST приведены данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с КШ при применении ВАБК+ТЛТ были более низкие показатели госпитальной летальности, чем у пациентов с ТЛТ (ВАБК+ТЛТ — 47% vs ТЛТ — 63%) [24]. Наибольшую прогностическую значимость на выживаемость показало в целом проведение реваскуляризации (смертность с реваскуляризацией составила 39% vs 78% смертности без реваскуляризации) [24].

Лечение пациентов с КШ должно проводиться в условиях стационаров 3-го уровня, имеющих воз-

можность проведения коронароангиографии (КАГ) [25]. Такой подход базируется на данных проведенного в 1999г исследования SHOCK. После публикации результатов была достоверно подтверждена эффективность проведения ранней реваскуляризации коронарных артерий методом чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Широкое применение ранней ЧКВ по данным нескольких рестров привело к снижению смертности среди пациентов с КШ от ОИМ с 70-80 до 40-50% [9].

Как упоминалось выше, у пациентов с КШ часто обнаруживается многососудистое поражение коронарных артерий (~70-80%) [26]. По данным проведенного РКИ CULPRIT-SHOCK выявлено, что у пациентов с ЧКВ ИСА 30-дневный риск смерти и заместительной почечной терапии составил 45,9 vs 55,4% у пациентов с полной реваскуляризацией ($p=0,01$) [11]. Поэтому в текущих клинических рекомендациях первичное ЧКВ на ИСА имеет класс доказательности Ia [16]. Однако споры о выборе правильной тактики лечения продолжаются. Так, крупный метаанализ Kolte D, et al. показал, что у пациентов с КШ, осложняющим ИМ с подъемом сегмента ST, не может быть существенного преимущества в благоприятном исходе при ЧКВ только ИСА по сравнению с полной реваскуляризацией [27]. Конечно же, данные наблюдения имеют ряд ограничений, поэтому необходимо проведение РКИ для

выявления роли полной реваскуляризации. Также открытым остается вопрос о сроках реваскуляризации не ИСА с гемодинамически значимыми стенозами. На данный момент в ESC 2017 рекомендована рутинная реваскуляризация до выписки из стационара (класс доказательности IIa) [16]. Однако определение оптимального времени реваскуляризации у пациентов с многососудистым поражением требует дополнительных исследований.

И все же главной целью лечения является снижение летальности. А для этого важна эффективность реваскуляризации, а не сам факт ее проведения. У пациентов с КШ на фоне ОИМ по данным регистра SHOCK лишь в трети случаев удается достичь оптимального кровотока (TIMI III) по коронарным артериям, в отличие от 90% эффективных реваскуляризаций у пациентов с ОИМ, неосложненным КШ [15, 28]. Вероятнее всего причиной этому служит низкое перфузионное давление в коронарных артериях, которое обеспечивает движение крови по ним (50-120 мм рт.ст). На эффективность коронарного перфузионного давления влияет стабильность гемодинамики. Поэтому задержка ЧКВ до стабилизации цифр АД является оправданной, и определяет одну из основных проблем лечения пациентов с КШ (рисунок 2). Вопрос о выборе наиболее эффективного метода компенсации параметров гемодинамики остается нерешенным [15].

До настоящего момента основным методом коррекции АД являлись инфузионная терапия для восполнения объема циркулирующей крови и/или применение инотропных и вазопрессорных препаратов. Проведение инфузионной терапии основано на патофизиологических механизмах, поэтому она должна быть терапией выбора при отсутствии признаков явной перегрузки жидкостью. Инотропные препараты и вазопрессоры применяются у 90% пациентов с КШ [29]. Однако эти препараты увеличивают потребность миокарда в кислороде, а вазоконстрикция может нарушать микроциркуляцию и усиливать постнагрузку. Следовательно, любой катехоламин следует вводить в минимально возможной дозе и в максимально короткие сроки [8].

Единого мнения в выборе вазопрессора в качестве препарата первой линии при лечении КШ не существует. В проведенных РКИ весьма мало данных, руководствуясь которыми можно было бы сделать однозначный выбор в пользу того или иного препарата. К тому же применение данных агентов не было сопряжено с достоверным преимуществом в выживаемости у пациентов с КШ [4]. В РКИ Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock 1679 пациентов с КШ вследствие различных причин было выявлено значительно меньшее число аритмических событий при лечении норадреналином при сравнении с дофамином, но

также и отсутствие значительного снижения смертности [30]. Подобные данные были получены и при сравнении с адреналином [31]. Поскольку норадреналин ассоциируется с меньшим количеством аритмий, чем другие вазопрессоры, он может быть выбран как основной препарат для лечения пациентов с КШ [8].

Инотропные препараты, например, добутамин, могут вводиться дополнительно к норадреналину для улучшения сократимости сердечной мышцы (класс IIb, уровень доказательности C) [32]. Другие препараты этой группы, такие как левосимендан или ингибиторы фосфодиэстеразы III улучшают сократимость сердца и расширяют сосуды без увеличения потребности миокарда в кислороде. К сожалению, в настоящий момент данные об эффективности этих препаратов очень ограничены. Проведено небольшое исследование Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction, в которое вошли 32 пациента, оно показало более низкую смертность при применении левосимендана в сравнении эноксимоном [33].

Механическая поддержка кровообращения (МПК)

Инотропы и вазопрессоры помимо своих положительных воздействий обладают и токсическим действием на миокард (усугубление ишемии, возникновение фатальных аритмий). Поэтому поиск более безопасной и эффективной альтернативы для стабилизации гемодинамики продолжается. В качестве одного из последних методов решения этой проблемы была предложена МПК.

МПК — хирургический метод лечения тяжелой сердечной недостаточности, при котором центральная гемодинамика поддерживается благодаря работе имплантируемого или внешнего электрического насоса [34].

Для кратковременной МПК в настоящее время используют следующие методы [34]:

- ВАБК;
- внутриаортальный левожелудочковый обход с помощью осевого насоса;
- экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО);
- экстракорпоральный левожелудочковый обход.

ВАБК в клинической практике используется с 1960-х годов. В течение десятилетий, в отсутствии проведенных РКИ, ВАБК стал самым распространенным устройством МПК, и к 2008г рекомендовался как рутинный метод поддержки гемодинамики у пациентов с КШ [35]. Это изменилось после публикации исследования Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II), в котором было рандомизировано 600 пациентов с КШ, осложняющим ИМ, и ранней реваскуляризацией с ВАБК или без него [29]. В ходе исследования не было выявлено раз-

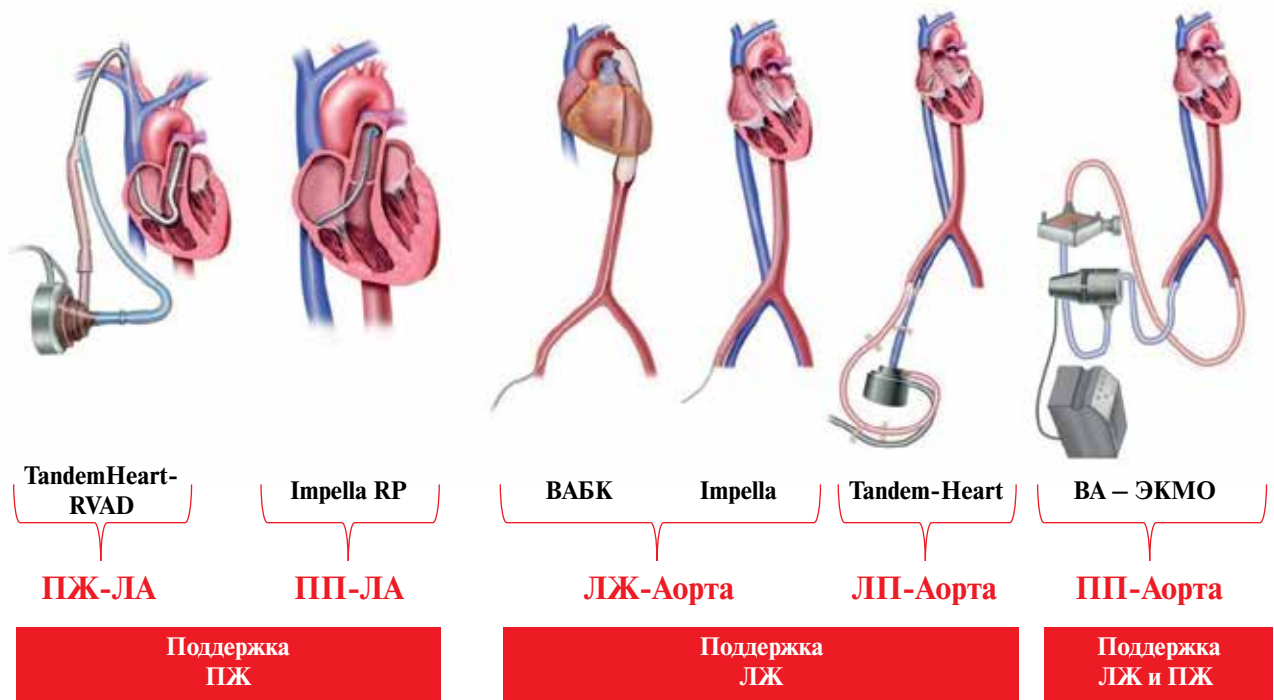


Рис. 3 Схемы устройств МПК [15].

Примечание: ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек.

ницы в снижении 30-дневной смертности между двумя группами лечения. В текущих клинических рекомендациях применение ВАБК ограничено лишь КШ, связанным с механическими осложнениями ИМ (ППВ и ПаС) [16]. Однако остаются сомнения в достоверности полученных в ходе исследования результатов. Критерии включения пациентов не соответствовали общепринятым гемодинамическим показателям КШ [15].

Снижение применения ВАБК привело к увеличению использования более современных МПК, таких как Impella, устройства TandemHeart и PulseCath iVAC, а также ЭКМО (рисунок 3). Применение этих устройств во время реперфузии после острой коронарной окклюзии вызывает снижение преднагрузки на ЛЖ, увеличивает регионарный кровоток миокарда, а также улучшает общую функцию сердца [4]. Однако говорить о значимом влиянии чрескожных устройств МПК на выживаемость пациентов с КШ преждевременно. В исследовании IMPRESS-in-Severe-SHOCK 48 пациентов с КШ, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, были рандомизированы на Impella против ВАБК; в результате исследования различий по первичной конечной точке — смерти от всех причин через 30 дней — выявлено не было [36]. Ввиду ряда особенностей (малый объем выборки, недостаток некоторых параметров, включая уровень лактата), которые могли повлиять на результаты, требуется проведение дальнейших дополнительных исследований для

уточнения различий в применении Impella и ВАБК при КШ.

Кроме того, сравнительно недавний метаанализ активных устройств Impella и TandemHeart против контроля, не выявил различий в смертности для всех 148 включенных пациентов [37]. Но и здесь имеется ряд ограничений, которые могли отразиться на полученных результатах. В частности, включение пациентов, параметры которых не соответствовали классическим критериям КШ, или, к примеру, не учитывалось время до имплантации МПК от момента развития КШ. Большие надежды возлагаются на проспективное РКИ DAN-GER, в котором у 360 пациентов с КШ при ИМ будет оценена эффективность и безопасность Impella в сравнении со стандартной терапией. Окончание исследования планируется на 2023г [15].

В качестве первого метода МПК все чаще на сегодняшний день используется ЭКМО. Преимуществами являются простота в установке, низкие затраты по сравнению с другими чрескожными устройствами МПК, обеспечение полной поддержки кровообращения даже в ситуациях реанимации (пациенты со стадией Е КШ), способность обеспечивать полную оксигенацию, а также комбинированную поддержку правого и ЛЖ [8]. Недостатком ЭКМО является тот факт, что при его применении не осуществляется объемная разгрузка ЛЖ. Данные об эффективности ЭКМО малочисленны, но перспективны. В метаанализ вошли 4 реестра пациен-

тов с КШ и 10 реестров пациентов с остановкой сердца, в ходе которых выявлено снижение 30-дневной смертности на 13% при использовании ЭКМО [38]. Тем не менее, отбор пациентов для установки ЭКМО является предметом активных дискуссий [39]. Поэтому в 2018г было инициировано проспективное РКИ EURO-SHOCK, которое поможет оценить эффективность раннего применения ЭКМО в сравнении со стандартным подходом у пациентов с КШ, результаты ожидаются к 2023г [15].

Заключение

Несмотря на все достижения в медицине за последние годы, смертность при КШ остается очень высокой — 40-50% [4-8]. КШ при ИМ может приводить к различным осложнениям, чаще всего развивается полиорганная недостаточность, определяющая неблагоприятный исход [40]. В настоящее время открытыми остаются вопросы оптимальной

стабилизации гемодинамики. Наиболее перспективными методами влияния на гемодинамику представляются устройства МПК. На сегодняшний день нет четких критериев отбора пациентов для их установки. Возможно, по причине отсутствия стандартизированных групп пациентов в РКИ, статистической значимости в эффективности МПК не было установлено. Необходима разработка четких алгоритмов оказания медицинской помощи пациентам с КШ, что поможет сэкономить время и улучшить прогноз таких пациентов. Таким образом, в настоящее время проблема лечения пациентов с КШ сохраняется, в связи с чем для снижения летальности от ИМ требуется проведение дополнительных клинических исследований.

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

Литература/References

1. Shapovalov IN, Nikitina SYu, Ageeva LI, et al. Health Care in Russia 2019. Statistical compendium. Federal state statistics service (Rosstat). Moscow 2019, p. 169. (In Russ) Шаповалов И.Н., Никитина С.Ю., Агеева Л.И. и др. Здравоохранение в России 2019. Статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Москва 2019, с. 169. ISBN: 978-5-89476-470-2.
2. Gerasimov AA, Polibin RV. Assessment of the attitude of cardiologists and therapists to clinical recommendations for the prevention and treatment of myocardial infarction. Preventive medicine. 2019;22(5):37-44. (In Russ.) Герасимов А.А., Полибин Р.В. Оценка отношения врачей кардиологов и терапевтов к клиническим рекомендациям по профилактике и лечению инфаркта миокарда. Профилактическая медицина. 2019;22(5):37-44. doi:10.17116/profmed20192205137.
3. Thiele H, Allam B, Chatellier G, et al. Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials? Eur Heart J. 2010;31:1828-35. doi:10.1093/eurheartj/ehq220.
4. Xiushui MR, Lenneman A. Cardiogenic Shock. 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/152191-overview> 06,
5. Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, et al. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French Nationwide Registries. Eur Heart J. 2012;33:2535-43. doi:10.1093/eurheartj/ehs264.
6. Backhaus T, Fach A, Schmucker J, et al. Management and predictors of outcome in unselected patients with cardiogenic shock complicating acute ST-segment elevation myocardial infarction: results from the Bremen STEMI Registry. Clin Res Cardiol. 2018;107:371-9. doi:10.1007/s00392-017-1192-0.
7. Rathod KS, Koganti S, Iqbal MB, et al. Contemporary trends in cardiogenic shock: incidence, intra-aortic balloon pump utilisation and outcomes from the London Heart Attack Group. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2018;7:16-27. doi:10.1177/2048872617741735.
8. Xiushui MR, Lenneman A. Cardiogenic Shock Treatment & Management. 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/152191-treatment>.
9. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, et al. Ten-year incidence and treatment of cardiogenic shock. Ann Intern Med. 2008;149:618-26. doi:10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00005.
10. Pöss J, Köster J, Fuernau G, et al. Risk stratification for patients in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. J Am Coll Card. 2017;69:1913-20. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.027.
11. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. N Engl J Med. 2017;377:2419-32. doi:10.1056/NEJMoa1710261.
12. Burkhoff D, Garan AR, Kapur NK. The SCAI Cardiogenic Shock Staging System Gets Taken for a Test Drive. J Am Coll Cardiol. 2019;74(17):1-3. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1020.
13. Baran DA, Grines CL, Bailey S, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: this document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. Catheter Cardiovasc Interv. 2019;94:29-37. doi:10.1002/ccd.28329.
14. Auffret V, Cottin Y, Leurent G, et al. ORBI and RICO Working Groups. Predicting the development of in-hospital cardiogenic shock in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: the ORBI risk score. Eur Heart J. 2018;39:2090-102. doi:10.1093/eurheartj/ehy127.
15. Boytsov SA, Akchurin RS, Pevzner DV, et al. Cardiogenic shock — the current state of the problem. Russian Journal of Cardiology. 2019;(10):126-36. (In Russ.) Бойцов С.А., Акчурин Р.С., Певзнер Д.В. и др. Кардиогенный шок — современное состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2019;(10):126-36. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-126-136.
16. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 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 the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2018;(5):103-58. (In Russ.) Борха Ибанез, Стефан Джеймс, Стефан Агеолл и др. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. Российский кар-

- диологический журнал. 2018;(5):103-58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
17. Kadyrov TI. Classification of cardiogenic shock. (In Russ.) Кадыров Т.И. Классификация кардиогенного шока. 2019. <https://diseases.medelement.com/material/новая-классификация-кардиогенного-шока-2019/822723231558534789>
18. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:501-9. doi:10.1002/ehf.260.
19. ORBI Risk Score. <https://www.orbiriskscore.com/>
20. Alonso DR, Scheidt S, Post M, Killip T. Pathophysiology of cardiogenic shock. Quantification of myocardial necrosis, clinical, pathologic and electrocardiographic correlations. *Circulation*. 1973;48(3):588-96. doi:10.1161/01.cir.48.3.588.
21. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008;117(5):686-97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613596.
22. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al, for the American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Mission: Lifeline. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 136(16):e232-68. doi:10.1161/CIR.0000000000000525.
23. Neumann FJ, Sousa Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
24. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;120:2271-306. doi:10.1089/dia.2012.0095.
25. Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, et al. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock: An international randomized trial of emergency PTCA/CABG-trial design. *Am Heart J*. 1999;137(2):313-21. doi:10.1053/hj.1999.v137.95352.
26. Thiele H, Ohman EM, Desch S, et al. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2015;36:1223-30. doi:10.1093/eurheartj/ehv051.
27. Kolte D, Sardar P, Khera S, et al. Culprit vessel-only versus multivessel percutaneous coronary intervention in patients with cardiogenic shock complicating ST-segment elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis. *Circulation Cardiovascular Intervention*. 2017;10:005582. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005582.
28. Webb JG, Sanborn TA, Sleeper LA, et al. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK Trial Registry. *Am Heart J*. 2001;141(6):964-70. doi:10.1067/mhj.2001.115294.
29. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287-96. doi:10.1056/NEJMoa1208410.
30. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-89. doi:10.1056/NEJMoa0907118.
31. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:173-82. doi:10.1097/00075198-200206000-00007.
32. Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):7-81. (In Russ.) Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
33. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2008;36:2257-66. doi:10.1097/CCM.0b013e3181809846.
34. Belskaya LV, Gichkun OE, Gordeev ML, and others in the working group. National clinical recommendations "Heart transplantation and mechanical blood circulation support"/Professional Association: all-Russian public organization of transplantologists "Russian transplant society" 2016. p. 115. (In Russ.) Бельских Л.В., Гичкун О.Е., Гордеев М.Л. и др. в составе рабочей группы. Национальные клинические рекомендации "Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения". Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация трансплантологов "Российское трансплантологическое общество" 2016. с. 115. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_333317.
35. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009;29(23):2909-45. doi:10.1093/eurheartj/sup013.
36. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, et al. Impella CP versus intra-aortic balloon pump support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. The IMPRESS in Severe Shock trial. *J Am Coll Card*. 2017;69:278-87. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004337.
37. Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, et al. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2017;38:3523-31. doi:10.1093/eurheartj/ehx363.
38. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42:1922-34. doi:10.1007/s00134-016-4536-8.
39. Yannopoulos D, Bartos JA, Raveendran G, et al. Coronary artery disease in patients with out-of-hospital refractory ventricular fibrillation cardiac arrest. *J Am Coll Card*. 2017;70:1109-17. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.059.
40. Suspitsyna IN, Sukmanova IA. Drug therapy in patients with acute coronary syndrome: target patient groups and drug therapy possibilities. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(1):80-9. (In Russ.) Суспицына И.Н., Сукманова И.А. Консервативная стратегия ведения пациентов с острым коронарным синдромом: приоритетные категории пациентов и медикаментозные возможности. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(1):80-9. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-1-80-89.

Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть II

Гуманова Н. Г., Климушина М. В., Богданова Н. Л., Стефанюк О. В., Метельская В. А.
ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины"
Министерства России, Москва, Россия

Настоящая публикация является продолжением обзора, посвященно-го кардиоспецифическим биомаркерам, одобренным FDA (Food and Drug Administration), США, включая анализ результатов проспективных исследований и клинических испытаний, данных метаанализов и систематических обзоров. В первой части наряду с изложением общих понятий, определений и классификации биомаркеров приведены данные о диагностических и прогностических биомаркерах сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Во второй части обзора рассматриваются одобренные FDA валидные кардиоспецифические биомаркеры с оценкой их диагностической значимости, сложившейся на сегодняшний день в клинической практике.

Ключевые слова: циркулирующие биомаркеры, лабораторная диагностика, FDA, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, фиброз, инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 21/05-2020

Получена рецензия 28/05-2020

Принята к публикации 22/06-2020



Для цитирования: Гуманова Н. Г., Климушина М. В., Богданова Н. Л., Стефанюк О. В., Метельская В. А. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть II. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2588. doi:10.15829/1728-8800-2020-2588

Информация о предыдущих публикациях:

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 biochemical markers. Part II

Gumanova N. G., Klimushina M. V., Bogdanova N. L., Stefanyuk O. V., Metelskaya V. A.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

This publication is a continuation of the review of cardiac biomarkers approved by the Food and Drug Administration (USA), including analysis of prospective research, clinical trials and meta-analyses. In the first part, along with data on general concepts, definitions and classification of biomarkers, diagnostic and prognostic biomarkers of cardiovascular diseases associated with atherosclerosis are studied. In the second part of the review, valid cardiac biomarkers and their diagnostic value in clinical practice are considered.

Key words: circulating biomarkers, laboratory diagnostics, FDA, cardiovascular diseases, atherosclerosis, coronary artery disease, heart failure, fibrosis, myocardial infarction.

Relationships and Activities: none.

Gumanova N. G. ORCID: 0000-0002-6108-3538, Klimushina M. V. ORCID: 0000-0002-7876-9325, Bogdanova N. L.* ORCID: 0000-0002-3124-5655, Stefanyuk O. V. ORCID: 0000-0001-9331-5906, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129.

*Corresponding author: natalia2842@mail.ru, ngumanova@gnicpm.ru

Received: 21/05-2020

Revision Received: 28/05-2020

Accepted: 22/06-2020

For citation: Gumanova N. G., Klimushina M. V., Bogdanova N. L., Stefanyuk O. V., Metelskaya V. A. Valid cardiac biochemical markers. Part II. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2588. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2588.

Information about previous publications:

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

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФР — фактор риска, ЭКГ — электрокардиография, АСС — American College of Cardiology, АНА — American Heart Association, АНП — натрийуретический пептид типа А, ВNP — натрийуретический пептид типа В, АUC — площадь под ROC-кривой, CNP — натрийуретический пептид типа С, cTnI/hsTnI — тропонин I, измеренный высокочувствительным методом, cTnT/hsTnT — тропонин T, измеренный высокочувствительным методом, TnI — тропонин I, TnT — тропонин T, GDF-15 — фактор дифференцировки-15, IMA — ишемией модифицированный альбумин, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического гормона, ST2 — супрессор туморогенеза 2, sST2 — растворимый супрессор туморогенеза 2, FDA (Food and Drug Administration) — управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: natalia2842@mail.ru, ngumanova@gnicpm.ru

[Гуманова Н. Г. — к.б.н., в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6108-3538, Климушина М. В. — к.б.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-7876-9325, Богданова Н. Л.* — лаборант-исследователь отдела, ORCID: 0000-0002-3124-5655, Стефанюк О. В. — н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-9331-5906, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-8665-9129].

Кардиоспецифические биомаркеры

Поиск биомаркеров — молекулярно-биологических инструментов диагностики и прогноза заболевания — начинается с их идентификации с помощью различных технологических платформ с последующей валидацией биомаркера, статистической оценкой референсного распределения его концентрации в популяционных выборках и среди больных, оценкой корреляции между уровнем биомаркера (или его другой характеристикой, например, активностью, если речь идет о ферменте), а также клиническими характеристиками, определяющими наличие заболевания и его тяжесть [1, 2]. Во второй части обзора рассматриваются одобренные FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) валидные, миокардиальные биомаркеры, с оценкой их диагностической значимости, сложившейся на сегодняшний день в клинической практике.

Сердечные тропонины

Открытие в 1963г тропонинов, разработка и совершенствование методов их количественного определения обеспечило широкое внедрение некоторых из них в клиническую практику с целью лабораторной диагностики острого некроза сердечной мышцы.

Тропонин — это белок миофибриллярного комплекса, отвечающий за важную функцию взаимодействия миофибрилл с катионами кальция. Тропонин, или тропониновый комплекс, состоит из трех регуляторных белков — тропонин С, тропонин I (TnI) и тропонин Т (TnT), которые обеспечивают регуляцию сокращения поперечнополосатой мышечной ткани. Каждый из трех белков тропонинового комплекса обладает особой функцией: тропонин С связывает ионы кальция, TnI — ингибирует АТФазную активность актомиозина, TnT обеспечивает связывание тропонина с тропомиозином [3]. Поскольку присутствие компонентов тропонинового комплекса в плазме крови является признаком гибели клеток сердечной мышцы, TnT и TnI служат биомаркерами диагностики острого инфаркта миокарда (ИМ), в качестве которых по достижении достаточной доказательной базы они были одобрены FDA [4]. TnI валидирован FDA для использования в клинике с 1995г [4], а TnT лишь с 2017г [5], хотя в Канаде и Европе уже существовал опыт применения этого маркера в качестве диагностического теста на острый ИМ в пограничной концентрации <5 нг/л. Согласно рекомендациям FDA, диагностическая пограничная концентрация TnT составляет 6 нг/л [5]. Пороговая концентрация определяется согласно общепринятым стандартам, т.е. должна заходить за пределы 99 перцентиля его распределения в популяции. Однако чувствительность традиционных методов анализа была недостаточна, чтобы

обнаружить тропонин в его циркулирующей концентрации у большинства здоровых индивидов. Последние поколения методов количественного анализа сердечных TnI и TnT, относящихся к высокочувствительным, позволяют обнаруживать эти белки в концентрации <99 перцентиля его распределения в контрольной здоровой популяции [6, 7]. При этом следует отметить, что высокочувствительные методы определения тропонина отличает более низкая специфичность в диагностике острого коронарного синдрома (ОКС), что требует дальнейшего изучения [8]. Непрерывное совершенствование аналитической чувствительности методов определения тропонинов привело к тому, что приставка hs- (high sensitive) в названии тропонинов была рекомендована к замене на с-(cardiac), что более соответствует действительности и не вносит разночтения, когда, как и в случае с С-реактивным белком (СРБ), врачи ошибочно полагают, что “высокочувствительным” является сам белок, а не метод его определения [9]. В ходе исследований было показано, что диагностической ценностью в отношении оценки риска ИМ и ОКС обладают только сердечные тропонины (сTnT и сTnI). Повышение уровня этих маркеров в плазме крови является дополнительным аргументом к диагностике острого ИМ с помощью электрокардиографии [9].

Важно учитывать, что на концентрацию сердечного тропонина у пациентов с подозрением на ИМ влияют 4 физиологических параметра: возраст, пол, почечная дисфункция и время, прошедшее от начала приступа загрудинной боли [10]. Сравнение методов определения тропонина высокочувствительным (Elecys-2010 Troponin T hs STAT, Roche Diagnostics) и стандартным (Elecys-2010 Troponin T; Roche Diagnostics) методами было проведено на когорте, насчитывающей >3500 участников, в рамках программы Dallas Heart Study [11]. Применение высокочувствительного метода позволило определить уровень сTnT у 25% представителей выборки, в то время как традиционный метод определения дал положительные результаты только в 0,7% случаев. Исследование показало, что значения концентрации сTnT, полученные высокочувствительным методом (hsTnT), коррелируют с развивающимися структурными поражениями сердца, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и от любых причин в течение 6 лет наблюдения [11]. При использовании данных, полученных стандартным методом определения тропонина, наблюдаемая корреляция была значительно менее выражена. При оценке прогностической ценности сTnT, в исследовании Cardiovascular Health Study, насчитывающем 4221 пожилых мужчин и женщин, было обнаружено, что его уровень коррелирует с риском развития сердечной недостаточности (СН) и риском смерти от ССЗ [12]. В рамках исследования ARIC

(Atherosclerosis Risk in Communities Study) ($n=9698$) была показана корреляция между cTnT, и риском смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и СН [13]. В исследовании случай-контроль 2011г, в которое было включено 904 пациента со стабильной ИБС и 412 пациентов с болью в груди, но без ИБС, подтвержденной результатами коронароангиографии (КАГ) (группа сравнения) [14], было показано, что с введением поправок на факторы риска (ФР) ССЗ, включая N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и СРБ, cTnT является независимым предиктором, свидетельствующим о 30%-ном повышении риска ИБС — отношение шансов (ОШ) 1,30, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,07-1,59 ($p=0,009$).

Уровень cTnT может быть показателем уязвимости (нестабильности) атеросклеротических бляшек. В одномоментном исследовании [15] было показано, что более высокие уровни cTnT имели пациенты с уязвимой фиброатеромой, наличие которой было подтверждено ультразвуковым виртуально-гистологическим исследованием, VH-TCFA (Virtual histology intravascular ultrasound thin-capped fibro-atheroma). Так, у этих пациентов высокая концентрация cTnT (≥ 14 пг/мл) обнаруживалась более чем в 2 раза чаще, чем в группе сравнения (ОШ 2,35, 95% ДИ: 1,12-4,91, $p=0,024$). В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) (2015), в которое были включены представители различных рас: европеоидной, негроидной, латиноамериканской и монголоидной, в количестве 5592 человек без ССЗ, было показано, что cTnT и NT-proBNP вносят независимый вклад в риск наличия ИБС с поправками на имеющиеся ФР и этническую принадлежность [16].

В одном из исследований была измерена высокочувствительным методом концентрация тропонина I (cTnI) у 714 пациентов без диагностированной ИБС; при сопоставлении данных клинической картины с результатами теста с физической нагрузкой диагностическая точность с учетом уровня cTnI, согласно площади под ROC-кривой AUC), повышалась с 0,64 до 0,73 ($p<0,001$) [17].

Таким образом, одобренные FDA сердечные TnT и TnI, являются эффективным инструментом в диагностике острого ИМ, вносящими ощутимый вклад в точность выявления этого заболевания.

Натрийуретические пептиды

Натрийуретические пептиды были описаны как кардиоспецифические маркеры уже достаточно давно. К этому семейству относят натрийуретические пептиды типа А (Atrial, предсердный, ANP), В (Brain, мозговой, BNP), и С (натрийуретический пептид С-типа, CNP), которые являются важными гормонами и обладают, среди прочих, гипотензивными свойствами за счет регуляции водно-солевого баланса [18, 19].

ANP и BNP синтезируются, в основном, в кардиомиоцитах предсердий и желудочков сердца в ответ на растяжение сердечной мышцы [19]. CNP помимо мозга, синтезируется в клетках сосудистого эндотелия и центральной нервной системы [20]. Все вышеперечисленные натрийуретические пептиды: ANP (28 аминокислотных остатков), BNP (32 аминокислотных остатка) и CNP (53 аминокислотных остатка), образуются по сходному механизму за счет ступенчатого ферментативного расщепления более крупного предшественника с образованием физиологически активных С-концевых фрагментов, называемых, соответственно, ANP, BNP и CNP, и неактивных N-концевых фрагментов — NT-proANP (98 аминокислотных остатков) и NT-proBNP (76 аминокислотных остатков [21].

BNP был открыт в 1981г де Болдом и его коллегами, и хотя впервые был обнаружен в головном мозге, преобладающее количество этого гормона продуцируется в тканях желудочков сердца. Белок — предшественник BNP, pprproBNP, кодируемый геном *NPPB*, расщепляется до proBNP, который затем с помощью фермента корина превращается, как уже было отмечено, в зрелый BNP и его N-концевой фрагмент, NT-proBNP. Примечательно, что NT-proBNP более стабилен: период его полураспада составляет 1-2 ч, в отличие от BNP, период полураспада которого составляет лишь 20 мин [22].

Доказанной диагностической значимостью в отношении прогноза риска СН и смерти от ССЗ обладают BNP и его более стабильный фрагмент NT-proBNP [22, 23].

В связи с высокой вариабельностью и фрагментацией определяемого антигена определение содержания NT-proANP в клинической практике не используется. В то же время, количественное определение стабильного срединного фрагмента proANP (midregional fragment proANP) включено в Европейские рекомендации в качестве маркера стратификации пациентов с подозрением на СН [24]. Для решения этой же задачи натрийуретические пептиды — BNP, NT-proBNP и proANP были рекомендованы Европейским кардиологическим обществом для клинического использования [25]. При этом из перечисленных выше натрийуретических пептидов только BNP и NT-proBNP получили одобрение FDA в качестве маркеров СН (2000г и 2002г, соответственно) [4]. Согласно рекомендациям ACC/AHA (American College of Cardiology)/American Heart Association), измерение концентрации NT-proBNP в плазме крови рекомендовано к применению для уточнения диагноза острой СН.

Показано, что NT-proBNP детектируется у 90% амбулаторных пациентов в то время, как BNP детектируется только у 70% [26]. Концентрация обоих маркеров, BNP и NT-proBNP, значительно повышена у пациентов с острой СН. Даже незначитель-

ный рост концентрации BNP отражает деформацию стенки желудочков вследствие субклинической ишемии, повышения конечного диастолического объема желудочков. Ассоциация между BNP и СН сохраняется и после внесения поправок на стандартные эхокардиографические параметры [27]. При концентрации NT-proBNP >5 пг/мл прогноз наличия СН повышался более чем в 2 раза ($p<0,05$) [23]. Имеются данные о том, что определение концентрации BNP и NT-proBNP повышает точность теста с физической нагрузкой [28, 29].

В проспективном исследовании с медианой 5,2 года, при участии 3346 пациентов, не страдавших СН, было показано, что концентрация NT-proBNP >80 перцентилей (>20 пг/мл для мужчин и $>23,3$ пг/мл для женщин) ассоциирована с повышенным риском: смерти — на 62% (ОШ 1,62; $p=0,02$), первого крупного сердечно-сосудистого события — на 76% (ОШ 1,76; $p=0,03$), фибрилляции предсердий — на 90% (ОШ 1,91; $p=0,02$), инсульта или транзиторной ишемической атаки — почти в 2 раза (ОШ 1,99; $p=0,02$) и риском СН — в 3 раза (ОШ 3,07; $p=0,002$) [27]. Аналогичные результаты были получены для BNP и proBNP: с поправками на клинические ФР повышенный уровень натрийуретических пептидов ассоциирован с повышенным риском смерти (+30% для BNP и +41% для NT-proBNP) [30]. Однако необходимо учитывать, что на концентрацию NT-proBNP и BNP могут влиять различные факторы, в т.ч. некоторые сопутствующие заболевания. Так, уровни NT-proBNP и BNP могут быть повышены у женщин, пожилых людей, пациентов с почечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, СН, легочной гипертензией, мерцательной аритмией, артериальной гипертензией, пороком сердца, циррозом печени и гипертиреозом [23]. Согласно Европейским рекомендациям, референсные концентрации этих маркеров для прогнозирования СН составляют 35 пг/мл для BNP, 125 пг/мл для NT-proBNP в случае хронической СН; 100 пг/мл для BNP, 300 пг/мл для NT-proBNP в остром состоянии [31]. Выше указанных концентраций эти маркеры диагностируют СН более чем в 9 из 10 случаев.

Несколько иной акцент в отношении натрийуретических пептидов, в сравнении с европейскими рекомендациями, имеют рекомендации АСС/АНА (2013), обновленные в 2017г. В них отмечается, что измерение натрийуретических пептидов обладает существенной положительной предикторной ценностью в постановке диагноза СН и рекомендуется как для исключения, так и для подтверждения СН. Согласно этим рекомендациям, количественное определение натрийуретических пептидов (BNP или NT-proBNP) у больных с одышкой считается полезным инструментом для принятия клинического решения в отношении диагноза СН, особенно

в условиях клинической неопределенности [32]. Действительно, в дополнение к традиционным методам, физическим тестам, лабораторным исследованиям, электрокардиограмме и визуализирующим исследованиям, измерение биомаркеров СН значительно повышает точность диагностики СН.

Следует отметить, что натрийуретические пептиды изучались и в качестве маркеров ИБС. В небольшом исследовании с участием 94 больных со стабильной стенокардией, которым была выполнена процедура КАГ, было показано, что при концентрации NT-proBNP ≥ 214 пг/мл, этот пептид является независимым предиктором тяжелой ИБС с правильностью прогноза 72% (AUC 0,72; $p<0,05$) [33]. Эти выводы впоследствии были подтверждены в более крупном исследовании, в котором участвовал 781 пациент, прошедший КАГ. Оказалось, что при критической концентрации NT-proBNP >85 пг/мл риск тяжелой ИБС у мужчин (сужение $\geq 50\%$, по крайней мере, одной коронарной артерии или крупной артериальной ветви) был более чем в 2 раза выше (ОШ 2,295% ДИ: 1,7-3,0), AUC 0,72), чем при концентрации <85 пг/мл. У женщин при концентрации NT-proBNP ≥ 165 пг/мл риск ИБС возрастал в 2,4 раза (ОШ 2,4; 95% ДИ: 1,7-3,4; AUC 0,71). В моделях, прогнозирующих ИБС, методом логистической регрессии было показано, что NT-proBNP служит существенным независимым дополнительным к другим клиническим показателям маркером (ОШ 2,76, 95% ДИ: 1,76-4,32, $p<0,001$) [34].

Важно отметить, что NT-proBNP сохраняет предикторные свойства в отношении рисков сердечно-сосудистых и острых коронарных событий с поправками на СРБ и другие биохимические маркеры, такие как липопротеин-ассоциированная фосфолипаза 2, MR-proADM (межрегионарный проадреномедуллин), цистатин С [26]. Необходимо учитывать, что концентрация BNP и NT-proBNP у пациентов со стабильной ИБС часто значительно ниже, чем у пациентов с СН. Кроме того, концентрация BNP и NT-proBNP бывает снижена у пациентов с ожирением. Низкий уровень BNP связывают с повышенным риском артериальной гипертензии и сахарного диабета, а также с этнической принадлежностью [35].

В литературе имеются данные, указывающие на то, что NT-proBNP является не только маркером деформации миокарда, но и фиброза. В исследовании MESA, в котором приняли участие 1334 человека (52% европеоидов, 23% негроидов, 11% китайцев, 14% латиноамериканцев), была проанализирована взаимосвязь между фиброзом, верифицированным магнитно-резонансной томографией сердца, и уровнем NT-proBNP в сыворотке крови [36]. С помощью регрессионного анализа с поправками на демографические факторы, факторы сердечно-сосудистого риска, массу левого желудочка (ЛЖ) бы-

ло показано, что повышенный уровень NT-proBNP ассоциирован с субклиническим фиброзом в масштабе популяции.

Обнаружена тесная взаимосвязь между концентрацией NT-proBNP и риском периферического атеросклероза, критической ишемией конечностей. Интересно, что уровень NT-proBNP и сердечного тропонина С были независимыми предикторами риска развития периферического атеросклероза [37].

Таким образом, маркеры BNP и NT-proBNP являются высокоэффективными лабораторными диагностическими тестами на СН.

Растворимый (sST2) супрессор туморогенеза 2 (ST2)

Путь к валидации нового биомаркера долгий и трудный. За неполные 20 лет с момента внедрения сердечных тропонинов и натрийуретических пептидов (2000-2020гг) лишь очень ограниченное число биомаркеров смогло его преодолеть. Одним из немногих биомаркеров, который удовлетворил условиям валидации биомаркера и был предложен для использования в клинической практике, оказался sST2.

ST2 относится к семейству рецепторов интерлейкина (ИЛ)-1, поэтому он известен также под названием псевдорецептор-1 ИЛ-1, или ИЛ-1-1 рецептор-подобный белок-1 (interleukin 1 receptor-like 1 (IL1RL-1)) [38, 39]. ST2 был открыт в 1989г; позже, в 2002г, стало известно, что этот белок секретируется в клетках сердца в ответ на миокардиальный стресс [40]. Это побудило ученых углубленно исследовать роль этого вещества в функционировании сердечно-сосудистой системы.

Обнаружено две основных изоформы ST2: мембранная лиганд-связывающая изоформа (ST2L) и растворимая изоформа (sST2) [40]. По существу, ST2 является рецептором ИЛ-33, цитокина, принадлежащего к семейству ИЛ-1-подобных цитокинов, которые секретируются живыми клетками в ответ на клеточную гибель. В экспериментальных моделях показано, что взаимодействие ИЛ-33 и ST2L опосредует кардиопротективные эффекты, обуславливающие снижение фиброза, гипертрофии кардиомиоцитов, ремоделирования и апоптоза. Важно учесть, что эти эффекты опосредует только изоформа ST2L, но не sST2. Напротив, sST2 считается рецептором-ловушкой, поскольку, когда при СН происходит выброс этой изоформы в кровоток, она активно связывается с ИЛ-33, конкурируя с ST2L и, таким образом, блокирует систему ИЛ-33/ST2L, что приводит к снижению описанных выше кардиопротективных эффектов [41].

В отличие от BNP, уровень которого коррелирует с объемными перегрузками сердца, sST2 дает информацию о тяжести СН, намного превышая возможности оценки внутрисосудистого объема и теста с физической нагрузкой. По изменениям концентрации sST2 можно судить о деформации стенки миокарда, фиброзе, воспалении, активации

макрофагов и многих других процессах, которые еще предстоит тщательно изучить [42]. По динамике уровня sST2 врач может судить и об эффективности терапии СН. Важно отметить, что уровень sST2 не зависит от возраста, пола, индекса массы тела, этиологии СН, фибрилляции предсердий и анемии [42]. Кроме того, в отличие от большинства кардиоспецифических маркеров, на уровень sST2, по всей видимости, существенно не влияет функция почек. Действительно, в пилотном исследовании с включением пациентов с почечной недостаточностью было показано, что прогностическая ценность ST2 в отношении риска СН не изменилась и даже повысилась по сравнению с прогнозом для когорты в целом [43].

Прогностическая ценность sST2 доказана в большом количестве клинических исследований [44]. Концентрация sST2 служит краткосрочным и долгосрочным предиктором риска осложнений СН. В исследовании PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) было показано, что у пациентов с острой формой СН и без нее sST2 был мощным предиктором риска смерти в течение одного года [45].

sST2 может быть полезен в реклассификации пациентов с СН с низким уровнем натрийуретических гормонов. При концентрации sST2 ниже медианной, NT-proBNP >1000 пг/мл теряет свойства предиктора риска летального исхода в течение первого года. В исследовании под эгидой Global Research on Acute Conditions Team (5306 пациентов, у которых при поступлении анализировали широкий спектр биомаркеров), sST2 показал себя наиболее эффективным маркером, позволяющим реклассифицировать пациентов по риску смерти от декомпенсированной СН. Из всех измеренных маркеров sST2 наиболее точно предсказывал риск как 30-дневной смерти, так и смерти в течение первого года [46]. Было показано, что при уровне sST2 >36,3 нг/мл, риск неблагоприятных исходов СН повышался в ~2 раза (ОШ 1,9; 95% ДИ: 1,3-2,9; p=0,002), по сравнению с sST2 ≤22,3 нг/мл [47].

sST2 обладает прогностическими свойствами и в отношении ИБС. Через 9,8 лет (медиана) наблюдения было обнаружено, что концентрация sST2 в плазме умерших была значимо выше, чем в плазме выживших (21,4 vs 18,5 нг/мл; p<0,001). С помощью многомерного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса было показано, что sST2 является независимым ФР смерти от всех причин (ОШ 1,16; 95% ДИ: 1,05-1,29; p=0,004) [48]. Было установлено, что у пациентов с острой СН, высокий уровень sST2 указывает на то, что такие пациенты должны находиться под пристальным контролем в связи с тяжестью их состояния даже при уровне натрийуретических пептидов, не превышающем норму или сниженном в результате лечения. При

лечении в стационаре уровень sST2 быстро снижается, но если этого не происходит до выписки, пациент по-прежнему находится в зоне высокого риска. Снижения уровня sST2 более чем на 25% от исходного при поступлении пациента в стационар можно добиться за счет применения более агрессивной терапии, в частности, назначения спиронолактонов в условиях стационара. sST2 в повышенной концентрации служит показанием для госпитализации по поводу СН, часто более надежным, чем натрийуретические пептиды. У амбулаторных пациентов снижение уровня sST2 является показателем эффективности терапии [48].

На текущий момент границей, при которой пациенту следует назначать лечение, служит уровень sST2 >35 нг/мл [40, 49, 50]. Уровень sST2 <35 нг/мл или снижение уровня sST2 на 50% в ответ на лечение ассоциировано с улучшением состояния пациента и с благоприятным прогнозом. Высокий уровень sST2 у амбулаторных пациентов обладает более значимыми прогностическими свойствами, чем низкий уровень натрийуретических пептидов у тех же пациентов [42].

В 2013г FDA одобрила и метод анализа sST2 с помощью набора Presage (®) ST2 Assay [51], о чем сказано в рекомендациях АНА по СН [32]. Следует отметить, что существуют заметные различия между набором для измерения sST2 RUO (Research Use Only) и набором Presage ST2 Assay, валидированным FDA, касающиеся чувствительности измерений с помощью этих наборов. Набор Presage ST2 Assay в несколько раз более чувствителен, что позволяет проводить точные измерения ST2 внутри всего диапазона физиологических концентраций. Кроме того, на измерения с помощью Presage ST2 Assay не влияют потенциально мешающие субстанции, например, гепарин. Низкий коэффициент вариации измерения sST2 у отдельно взятого пациента позволяет использовать этот маркер для точных серийных измерений [52].

Таким образом, в настоящее время sST2 — единственный новый кардиоспецифический биомаркер, одобренный FDA и предназначенный для диагностики как острой, так и хронической СН [42].

Галектин-3

Галектин-3 как биомаркер, обладающий прогностическими свойствами в отношении хронической СН, одобрен FDA в 2010г [53]. Необходимо отметить, что это один из немногих маркеров, свойства которого в отношении прогноза ССЗ уточняются и после одобрения FDA, что связано с разноречивыми результатами клинических испытаний. Однако, несмотря на это, галектин-3 уже применяются для более точного прогноза осложнений у больных с СН и подбора оптимальной персонализированной терапии в случае, если у пациента наблюдается повышенный уровень этого маркера.

Причина, по которой галектин-3 исследуется в качестве кардиоспецифического биомаркера, связана с его биохимическими свойствами. Так, было показано, что галектин-3 стимулирует пролиферацию сердечных фибробластов, в результате чего происходит интенсивное отложение коллагена I типа с последующим формированием миокардиального фиброза и ремоделированием сердца [54].

Галектин-3 — белок, относящийся к семейству лектинов, β -галактозид-связывающих белков, которые объединены на основании гомологии их углевод-распознающего домена и названы так, благодаря их родству к β -галактозидам [55]. Галектин-3 локализуется, в основном, в цитоплазме, но способен проникать и в клеточное ядро, экспрессироваться на клеточной поверхности, а также секретироваться в кровь и мочу. При исследовании гипертрофированного сердца крыс методами иммуногистохимии и конфокальной микроскопии было установлено, что галектин-3, как правило, локализуется в фибробластах и макрофагах миокардиального матрикса [56]. Повышенный синтез галектина-3 отмечается при прогрессировании заболеваний сердца, как у экспериментальных животных (мышей), так и у человека [57]. Галектин-3 выполняет ряд важных функций, участвуя в поддержании иммунитета и регулируя многие биологические процессы, в т.ч. клеточный рост, апоптоз, сплайсинг пре-мРНК, клеточную дифференцировку и трансформации, а также стимулируя развитие фиброза.

В ряде исследований было показано, что галектин-3 можно использовать в качестве прогностического или диагностического маркера ряда ССЗ, онкологических заболеваний, патологии почек [58].

Важную роль галектин-3 играет в развитии СН. Форма СН с повышенным уровнем галектина-3 (галектин-3-опосредованная) ассоциирована с прогрессированием фиброза и повышением жесткости миокарда, что сопровождается нарушением его насосной функции. Несмотря на то, что роль галектина-3 в развитии СН была впервые показана в 2004г, наборы реагентов для определения галектина-3 в сыворотке/плазме крови были одобрены FDA совсем недавно.

Повышенный уровень галектина-3 обнаруживается практически при всех видах сердечной патологии, а в случае СН его прогностическая значимость в отношении исходов заболеваний исследуется особенно интенсивно. Поскольку галектин-3 представляет собой маркер фиброза и воспаления, вовлеченных в патогенез СН, он обладает предикторными свойствами в отношении заболеваемости и смертности от СН, однако в силу различий в дизайне отдельных исследований, до сих пор остается неясным, можно ли считать галектин-3 ФР СН [59]. Согласно результатам двух метаанализов, повышенная экспрессия галектина-3 ассоцииро-

вок на другие ассоциированные с исходами факторы, в т.ч. почечную функцию, уровень NT-proBNP, ФВ ЛЖ.

Задача настоящих и будущих клинических исследований состоит в том, чтобы определить целесообразность количественного определения галектина-3 в качестве кардиоспецифического биомаркера и исследовать его роль не только при сердечной патологии, но и в отношении оценки функции почек. Возможно, в таком случае галектин-3 станет целевым показателем эффективности терапии при СН [60].

Чтобы прийти к выводу относительно надежности прогностических свойств галектина-3, был проведен анализ 1603 научных публикаций из различных научных баз данных, большая часть которых опубликована между 2012г и 2013г. Из них лишь 27 соответствовали различным критериями надежности и были выбраны для анализа целостной картины [60]. По результатам этого анализа сделано заключение, что галектин-3 в высокой концентрации положительно коррелирует с возрастом, индексом массы тела, со сниженной СКФ и более низкой ФВ ЛЖ, но с более высокой концентрацией NT-proBNP. Несмотря на то, что во всех исследованиях отмечается связь галектина-3 с повышенным риском смерти в одномерном анализе, при введении поправок на различные ассоциированные с исходами параметры, такие как объем ФВ ЛЖ, СКФ и фактор дифференцировки-15 (GDF-15; Growth differentiation factor-15), в многомерном анализе галектин-3 теряет свойства предиктора смерти от всех причин, что, конечно, ограничивает его прогностические свойства [63]. Галектин-3 не превосходит по предсказательным свойствам NT-proBNP, BNP, sST2 и GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) в отношении прогноза смертности. Однако определение уровня галектина-3 может служить полезным дополнением в прогнозе исходов при СН с учетом совокупности всех факторов.

ИМА — это альбумин, у которого в результате контакта циркулирующего альбумина с ишемизированной тканью сердца, т.е. в условиях ишемии миокарда, происходит N-концевая модификация молекулы [64].

В 2008г FDA одобрила IMA, как новый диагностический маркер ранней стадии ишемии миокарда у пациентов с ОКС [65], поскольку определение его концентрации в сыворотке крови позволяет существенно улучшить диагностику ишемии у больных ССЗ в ранние сроки, т.е. в отсутствие изменений на ЭКГ и повышения уровня маркеров некроза миокарда. Диагностика ишемии миокарда остается проблемой современной экстренной кардиологии, поэтому оценка уровня определенных циркулирующих биомаркеров представляет собой хорошую альтернативу клинико-инструментальным методам и нагрузочным пробам хотя бы потому, что они дешевле и позволяют быстро получить результат [64]. Действительно, возможность получения диагностической информации на ранних стадиях заболевания, т.е. до появления изменений на ЭКГ и повышения уровня маркеров некроза миокарда, можно считать достоинством этого маркера, а в совокупности с данными ЭКГ и измерением уровня сердечного тропонина, IMA способствует исключению ОКС на самой ранней стадии.

129

Таблица 1

Кардиоспецифические биомаркеры, одобренные FDA, ассоциированные с ними заболевания, патологические состояния и сердечно-сосудистая смертность. Расстановка сил на 2020г (таблица 1 обобщает I и II части обзора)

N	ID	Биомаркер	Сердечно-сосудистые события				Воспаление	ХОБЛ
			ИМ	СН	Коронарный атеросклероз	Миокардиальный фиброз	Сердечно-сосудистая смертность	
1	TnT	Тропонин T						
2	TnI	Тропонин I						
3	BNP	Мозговой натрийуретический пептид						
4	NT-proBNP	N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида						
5	sST2	Растворимый супрессор туморогенеза-2						
6	Galectin-3	Галектин-3						
7	Fb	Фибриноген						
8	CRP	C-реактивный белок						
9	Lp-PLA2	Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A ₂						
10	IMA	Ишемией модифицированный альбумин						
11	AST	Аспартатаминотрансфераза						
12	LDH	Лактатдегидрогеназа						
13	CK-MB	Изоформа креатинкиназы MB						
14	Mioglobin	Миоглобин						

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Цветовой индикатор тесноты связи биомаркера и сердечно-сосудистого события

	Очень тесная связь
	Тесная связь
	Умеренная связь
	Слабая, но значимая связь

стики ОКС и загрудинной боли неишемического происхождения, в последнее время надежность этого диагностического теста подвергается критическому анализу. У пациентов с острым ИМ отмечается быстрый подъем сывороточного уровня жирных кислот, которые практически полностью связываются с альбумином, что вызывает конформационные изменения IMA, аналогичные N-концевой модификации вследствие ишемии сердца; это и приводит к искажению результата тестирования за счет снижения сродства анализируемого биомаркера к кобальту и повышению ложноположительных результатов [64]. Много вопросов остается и в оценке специфичности IMA, как биомаркера: например, увеличение его концентрации обнаруживается при неуточненных болях в области грудной клетки.

Таким образом, IMA — относительно новый маркер, поэтому сохраняющаяся некоторая неопределенность в его диагностических возможностях вполне объяснима. Механизм образования IMA

и структура анализируемой молекулы также пока полностью не изучены. Тем не менее, измерение IMA представляется актуальным клиническим маркером, который можно использовать для диагностики пациентов с подозрением на ишемию миокарда [64].

Комбинация кардиоспецифических маркеров в прогнозе ИМ

Как было отмечено в первой части обзора, комбинация биомаркеров зачастую более эффективна в отношении диагностики того или иного заболевания, чем отдельно взятый биомаркер, тем более тот, который с течением времени и появлением новых биомаркеров, отходит на второй план или вовсе сходит с арены клиничко-лабораторных действий. Так, было показано, что кардиоспецифические биомаркеры, одни из которых, такие как cTnI, и NT-proBNP, находятся на пике востребованности, а другие, такие как изоформа креатинкиназы MB (CK-MB) и миоглобин, уже отошли в тень, взятые в комбинации, прогнозируют ИМ с точностью

до 92,79%. Комбинация указанных маркеров может внести существенный вклад в раннюю диагностику ИМ и, таким образом, снизить смертность от этого заболевания [71].

Заключение

С внедрением в научную практику высокотехнологических методов исследования, таких как масс-спектрометрия, совмещенная с газовой хроматографией, микрочиповых и мультиплексных технологий, число разнообразных соединений, претендующих на роль биомаркеров, растет в геометрической прогрессии. При этом, как показывает статистика, прирост валидированных биомаркеров не соответствует стремительному росту числа маркеров-кандидатов. Тем не менее, преодолевая трудности валидации, в широкую клиническую практику

приходят новые биомаркеры, часто более эффективные, чем ранее внедренные, дополняют их диагностическую значимость или полностью вытесняют старые биомаркеры. Поэтому для специалиста важно отслеживать расстановку сил в палитре новых и старых валидных биомаркеров для их эффективного применения в дополнении к клиническому сценарию и оценке прогнозов, а также персонификации терапевтических подходов. Для удобства читателя расстановка сил в палитре новых и старых биомаркеров, рассмотренных в обеих частях предлагаемого обзора, проиллюстрирована в обобщающей таблице 1.

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

Литература/References

- Barker PE. Cancer biomarker validation: standards and process: roles for the National Institute of Standards and Technology (NIST). *Ann NY Acad Sci.* 2003;983:142-50. doi:10.1111/j.1749-6632.2003.tb05969.x.
- Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 2006;113:2335-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.
- Filatov VL, Katrukha AG, Bulgargina TV, et al. Troponin: structure, properties, and mechanism of functioning. *Biochemistry (Moscow).* 1999;64(9):969-85.
- 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.
- McRae AD, Innes G, Graham M, et al. Undetectable concentrations of a Food and Drug Administration-approved high-sensitivity cardiac troponin T assay to rule out acute myocardial infarction at emergency department arrival. *Acad Emerg Med.* 2017;24(10):1267-77. doi:10.1111/acer.13229.
- Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clin Chem.* 2012;58(1):72-82. doi:10.1373/clinchem.2011.165712.
- Christenson RH, Phillips D. Sensitive and high sensitivity next generation cardiac troponin assays: More than just a name. *Pathology.* 2011;43:213-9. doi:10.1097/PAT.0b013e328343762d.
- Scirica BM. Acute coronary syndrome: Emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1403-15. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.071.
- Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(10):194. doi:10.21037/atm.2016.05.19.
- Sandoval Y, Nowak R, deFilippi C, et al. Myocardial infarction risk stratification with a single measurement of high-sensitivity troponin I. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):271-82. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.058.
- de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA.* 2010;304(22):2503-12. doi:10.1001/jama.2010.1768.
- deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA.* 2010; 304(22):2494-502. doi:10.1001/jama.2010.1708.
- Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(5):1069-77. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303284.
- Ndrepepa G, Braun S, Schuijs S, et al. High-sensitivity troponin T level and angiographic severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2011;108. doi:10.1016/j.amjcard.2011.04.012.
- Oemrawsingh RM, Cheng JM, García-García HM, et al. High-sensitivity troponin T in relation to coronary plaque characteristics in patients with stable coronary artery disease; results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis.* 2016;247. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.012.
- Daniels L, Clopton P, deFilippi C, et al. Serial measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T for cardiovascular disease risk assessment in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J.* 2015;170(6):1170-83. doi:10.1016/j.ahj.2015.09.010.
- Tanglay Y, Twerenbold R, Lee G, et al. Incremental value of a single high-sensitivity cardiac troponin I measurement to rule out myocardial ischemia. *Am J Med.* 2015;128(6):638-46. doi:10.1016/j.amjmed.2015.01.009.
- Darche FF, Baumgärtner C, Biener M, et al. Comparative accuracy of NT-proBNP and MR-proANP for the diagnosis of acute heart failure in dyspnoeic patients. *ESC Heart Fail.* 2017;4:232-40. doi:10.1002/ehf2.12150.
- Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. *Curr Pharm Des.* 2010;16(37):4080-8. doi:10.2174/138161210794519237.
- Gaggin HK, Januzzi JL Jr. The past, the present, and the future of natriuretic peptides in the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J. Suppl.* 2018;20:G11-20. doi:10.1093/eurheartj/suy024.
- Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):261-8. doi:10.1016/j.ejheart.2004.01.004.
- Semenov A, Katrukha A. Different susceptibility of B-type natriuretic peptide (BNP) and BNP precursor (proBNP) to cleavage by neprilysin: The N-Terminal part does matter. 2016. *Clin Chem.* 2016;62(4):617-22. doi:10.1373/clinchem.2016.25452.4.
- van Hateren AA, Kleefstra N, Groenier KH, et al. Comparison of midregional pro-A-type natriuretic peptide and the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting mortality and cardiovascular events. *Clin Chem.* 2012;58(1):293-7. doi:10.1373/clinchem.2011.166348.
- Cui K, Huang W, Fan J, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide is a superior biomarker to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure patients with preserved ejection fraction. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(36):e12277. doi:10.1097/MD.00000000000012277.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69. doi:10.1093/eurjhf/hfs105.
- Melander O, Newton-Cheh C, Agren P, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA.* 2009;302:49-57. doi:10.1001/jama.2009.943.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004;350:655-6. doi:10.1056/NEJMoa031994.
- Foot RS, Pearlman JD, Siegel AH, et al. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1980-7. doi:10.1016/j.jacc.2004.08.045.
- Weber M, Mitrovic V, Hamm C. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide — diagnostic role in stable coronary artery disease. *Belgrade Satellite Symposium. Exp Clin Cardiol.* 2006;11(2):99-101.
- McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart.* 2001;86(1):21-6. doi:10.1136/heart.86.1.21.

31. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975. doi:10.1002/ehfj.592.
32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
33. Weber M, Dill T, Arnold R, et al. N-terminal b-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J*. 2004;148(4):612-20. doi:10.1016/j.ahj.2004.04.021.
34. Wolber T, Maeder M, Rickli H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide used for the prediction of coronary artery stenosis. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(1):18-25. doi:10.1111/j.1365-2362.2007.01731.x.
35. Gupta DK, Daniels LB, Cheng S, et al. Differences in Natriuretic peptide levels by race/ethnicity (From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol*. 2017;120(6):1008-15. doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.030.
36. Liu CY, Heckbert SR, Lai S, et al. Association of elevated NT-proBNP with myocardial fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(25):3102-09. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.044.
37. Matsushita K, Kwak L, Yang C, et al. High-sensitivity cardiac troponin and natriuretic peptide with risk of lower-extremity peripheral artery disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur Heart J*. 2018;39(25):2412-9. doi:10.1093/eurheartj/ehy106.
38. Mueller T, Jaffe AS. Soluble ST2 — analytical considerations. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):8B-21B. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.035.
39. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett*. 1989;258:301-4. doi:10.1016/0014-5793(89)81679-5.
40. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer G, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961-6. doi:10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9.
41. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479-90. doi:10.1016/j.immuni.2005.09.015.
42. Maisel AS, Di Somma S. Do we need another heart failure biomarker: focus on soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2). *Eur Heart J*. 2017;38:2325-32. doi:10.1093/eurheartj/ehw462.
43. Tung Y, Chu P-H. Soluble ST2: A Novel Prognostic Biomarker of Heart Failure. *Acta Cardiol Sin*. 2014;30:501-3.
44. Daniels LB, Bayes-Genis A. Using ST2 in cardiovascular patients: a review. *Futur Cardiol*. 2014;10:525-39. doi:10.2217/fca.14.36.
45. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:607-13. doi:10.1016/j.jacc.2007.05.014.
46. Lassus J, Gayat E, Mueller C, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on acute heart failure (MOCA) Study. *Int J Cardiol*. 2013;168:2186-94. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.228.
47. Ky B, French B, McCloskey K, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4(2):180-7. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223.
48. Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clin Chem*. 2014;60(3):530-40. doi:10.1373/clinchem.2013.209858.
49. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1538-49. doi:10.1172/JCI30634.
50. Ciccone MM, Cortese F, Gessualdo M, et al. A novel cardiac biomarker: ST2: a review. *Molecules*. 2013;18(12):15314-28. doi:10.3390/molecules181215314.
51. Mueller T, Dieplinger B. The Presage(®) ST2 Assay: analytical considerations and clinical applications for a high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2. *Expert Rev Mol Diagn*. 2013;13(1):13-30. doi:10.1586/erm.12.128.
52. Wu AH, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: implication on interpretation of test results. *Am Heart J*. 2013;165:995-9. doi:10.1016/j.ahj.2013.02.029.
53. Substantial equivalence determination decision summary. Review memorandum K093758. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K093758.pdf.
54. De Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7:1-8. doi:10.1007/s11897-010-0004-x.
55. Argüeso P, Panjwani N. Focus on molecules: Galectin-3. *Exp Eye Res*. 2011;92:2-3. doi:10.1016/j.exer.2010.11.009.
56. Leffler H, Carlsson S, Hedlund M, et al. Introduction to galectins. *Glycoconj J*. 2004;19:433-40. doi:10.1023/B:GLYC.0000014072.34840.04.
57. De Boer RA, Voors AA, Muntendam P, et al. Galectin-3: A novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:811-7. doi:10.1093/eurjhf/hfp097.
58. Dong R, Zhang M, Hu Q, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med*. 2018;41:599-614. doi:10.3892/ijmm.2017.3311.
59. Chen A, Hou W, Zhang Y, et al. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;182:168-70. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.137.
60. Srivatsan V, George M, Shanmugam E. Utility of galectin-3 as a prognostic biomarker in heart failure: Where do we stand? *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1096-110. doi:10.1177/2047487314552797.
61. Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1249-56. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.053.
62. Yu X, Sun Y, Zhao Y, et al. Prognostic value of plasma galectin-3 levels in patients with coronary heart disease and chronic heart failure. *Int Heart J*. 2015;56:314-8. doi:10.1536/ihj.14-304.
63. De Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med*. 2011;43:60-8. doi:10.3109/07853890.2010.538080.
64. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009;24(4):333-41. doi:10.2133/dmpk.24.333.
65. Montagnana M, Lippi G, Salvagno GL, et al. Reference ranges and diagnostic thresholds of laboratory markers of cardiac damage and dysfunction in a population of apparently healthy black Africans. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(5):714-6. doi:10.1515/cclm.2008.130.
66. Kalay N, Cetinkaya Y, Basar E, et al. Use of ischemia-modified albumin in diagnosis of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2007;18(8):633-7. doi:10.1097/MCA.0b013e3282f0907b.
67. Wudkowska A, Goch J, Goch A. Ischemia-modified albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation and unstable angina pectoris. *Kardiol Pol*. 2010;68(4):431-7.
68. Aydin S, Ugur K, Aydin S, et al. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:1-10. doi:10.2147/VHRM.S166157.
69. Lyamina NP, Karpova E. S. Pretendenty markers of efficacy and safety of cardiac rehabilitation physical patients with coronary heart disease. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2016;5:1:54-60. (In Russ.) Лямина Н.П., Карпова Э.С. Претендентные маркеры эффективности и безопасности физической кардиореабилитации больных ишемической болезнью сердца. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;5-1:54-60.
70. Yang G, Zhou Y, He H, et al. Ischemia-Modified Albumin, a Novel Predictive Marker of In-Hospital Mortality in Acute Aortic Dissection Patients. *Front Physiol*. 2019;10:1253. doi:10.3389/fphys.2019.01253.
71. Fan JM, Ning X, Li S, et al. Clinical value of combined detection of CK-MB, MYO, cTnI and plasma NT-proBNP in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Lab*. 2017;63(3):427-3. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160533.

Взаимосвязь нарушений ритма сердца с противоопухолевой терапией онкологических заболеваний

Потиевская В. И.¹, Ахобеков А. А.², Кононова Е. В.¹

¹МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России. Москва; ²Клинический Госпиталь Лапино. д. Лапино, Московская область, Россия

Кардиотоксичность — широко распространенное осложнение противоопухолевой терапии онкологических заболеваний. Одними из наиболее сложных проявлений кардиотоксичности являются нарушения ритма сердца. Частота аритмий у онкологических пациентов не полностью установлена, т.к. в большинстве исследований было недостаточно пациентов для изучения этой проблемы. Установление причинно-следственной связи противоопухолевых препаратов со специфическими аритмиями также представляет определенные трудности. Целью данной обзорной статьи является анализ современных литературных данных о частоте развития и особенностях течения аритмий, возникающих на фоне противоопухолевой терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: кардиоваскулярная токсичность, антрациклины, противоопухолевая терапия, аритмии.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/11-2019

Получена рецензия 20/12-2019

Принята к публикации 13/01-2020



Для цитирования: Потиевская В. И., Ахобеков А. А., Кононова Е. В. Взаимосвязь нарушений ритма сердца с противоопухолевой терапией онкологических заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2417. doi:10.15829/1728-8800-2020-2417

Relationship between cardiac arrhythmias and anticancer therapy

Potievskaya V. I.¹, Akhobekov A. A.², Kononova E. V.¹

¹P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Center. Moscow; ²Lapino Clinical Hospital. Lapino. Moscow Oblast, Russia

Cardiotoxicity is a widespread complication of anticancer therapy. One of the most difficult manifestations of cardiotoxicity is cardiac arrhythmias. The incidence of arrhythmias in cancer patients has not been fully established because most studies had insufficient number of patients. Establishing a causal relationship between anticancer drugs and specific arrhythmias also presents certain difficulties. The purpose of this review is to analyze the modern data on the incidence and clinical course of arrhythmias in patients taking anticancer therapy.

Key words: cardiovascular toxicity, anthracyclines, anticancer therapy, arrhythmias.

*Corresponding author:
alber-t7@mail.ru

Received: 15/11-2019

Revision Received: 20/12-2019

Accepted: 13/01-2020

For citation: Potievskaya V. I., Akhobekov A. A., Kononova E. V. Relationship between cardiac arrhythmias and anticancer therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2417. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2417

Relationships and Activities: none.

Potievskaya V. I. ORCID: 0000-0002-2459-7273, Akhobekov A. A.* ORCID: 0000-0002-6395-5790, Kononova E. V. ORCID: 0000-0002-6288-9752.

AB — атриовентрикулярная, BCC — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЗНО — злокачественные новообразования, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, ЛС — лекарственные средства, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, QTc — скорректированный интервал QT.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alber-t7@mail.ru

Тел.: +7 (968) 693-39-94

[Потиевская В. И. — д. м. н., г. н. с., ORCID: 0000-0002-2459-7273, Ахобеков А. А.* — к. м. н., зав. отделением кардиологии, ORCID: 0000-0002-6395-5790, Кононова Е. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-6288-9752].

Введение

С разработкой новых лекарственных средств (ЛС) и совершенствованием протоколов лечения значительно снизилась смертность при многих видах онкологических заболеваний. Ряд злокачественных новообразований (ЗНО), которые раньше ассоциировались с высокими показателями смертности, в настоящее время успешно лечатся или переводятся в стойкую ремиссию, что превращает рак в контролируемое хроническое заболевание. Однако, несмотря на успехи в лечении онкологических заболеваний, многие пациенты сталкиваются с неблагоприятными последствиями противоопухолевой терапии. Одно из самых частых и грозных осложнений лечения онкологических заболеваний — кардиотоксичность [1-4]. Аритмии, вызванные противоопухолевой терапией, как проявление кардиотоксичности, до недавнего времени не привлекали особого внимания [5], за исключением периоперационных нарушений ритма преимущественно в торакальной онкохирургии [6, 7].

В то же время, нарушения ритма, связанные с лечением онкологических заболеваний, представляют собой сложную проблему, в патогенезе которой, участвует множество факторов (рисунок 1).

По причинам развития условно можно выделить первичные и вторичные нарушения ритма сердца. В первом случае ЛС вызывают аритмию посредством нарушения функционирования определенных ионных каналов, ответственных за развитие и поддержание аритмий. Во втором случае аритмия является следствием повреждения эндокарда/миокарда/перикарда в результате ишемии, воспаления или воздействия лучевой терапии. Необходимо отметить, что вторичные аритмии встречаются гораздо чаще.

Частота возникновения аритмий у онкологических пациентов точно не установлена, поскольку из большинства исследований исключались пациенты с ЗНО. Установление причинно-следственной связи противоопухолевых препаратов с конкретными аритмиями также представляет определенные сложности. Прежде всего, само онкологическое заболевание может стать причиной развития аритмии. Одной из таких аритмий является фибрилляция предсердий (ФП), развивающаяся на фоне хронического воспаления и метаболических нарушений, сопровождающих опухолевые процессы [8].

Помимо аритмий, противоопухолевые препараты могут также способствовать различным изменениям электрокардиограммы (ЭКГ), таким, как удлинение скорректированного интервала QT (QTc) и нарушения проводимости. Удлинение QTc чаще всего связано с воздействием на калиевые каналы и быстрый компонент замедленного выпрямителя тока калия I_{Kr} [9]. В то время как удлинение QTc является обычным побочным эффектом для многих противо-

опухолевых препаратов, частота жизнеопасных желудочковых аритмий типа *torsades de pointes*, невелика. Несмотря на редкость, клинические последствия подобных аритмий чрезвычайно важны, учитывая их жизнеугрожающий характер [10].

Отсутствие тщательного мониторинга ритма перед началом, в процессе проведения и после химиотерапии усложняет идентификацию ранее существующей аритмии и оценку точного влияния противоопухолевых препаратов на развитие и поддержание нарушений ритма.

Целью данной обзорной статьи является анализ современных литературных источников о частоте развития и особенностях течения аритмий, возникающих на фоне противоопухолевой терапии онкологических заболеваний.

Основные виды аритмий, возникающие на фоне противоопухолевой терапии, представлены в таблице 1.

Антрациклины

Антрациклины обычно используются для лечения острых лейкозов, лимфом и солидных опухолей у детей и взрослых. Кардиомиопатия (КМП) является наиболее распространенным проявлением кардиотоксичности антрациклинов, но также часто антрациклины могут быть причиной первичных и вторичных аритмий. КМП, связанная с использованием антрациклинов, встречается в 5-8% случаев и чаще всего обусловлена использованием высокой кумулятивной дозы препарата, составляющей $>450 \text{ мг/м}^2$ при одновременном проведении лучевой терапии и 550 мг/м^2 без лучевой терапии для доксорубицина и $>900 \text{ мг/м}^2$ для эпирубицина.

Антрациклины подавляют функцию Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума, нарушая регуляцию внутриклеточного уровня Ca^{2+} . Их использование также может привести к нарушению работы кальмодулинкиназы второго типа (CaMKII), играющей важную роль в регуляции таких ионных каналов, как кальциевые токи (ICa) L-типа и быстрые натриевые токи (INa). Оба механизма кардиотоксического влияния антрациклинов могут способствовать развитию и поддержанию различных аритмий. Удлинение QTc также характерно для антрациклинов, при этом QTc $>450 \text{ мс}$ наблюдается уже после первого курса химиотерапии у 11,5% пациентов [11]. Выраженное удлинение QTc иногда приводит к жизнеугрожающим желудочковым аритмиям типа *torsades de pointes*, которая быстро переходит в фибрилляцию желудочков (ФЖ). Исследования с использованием суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру показали связь между введением антрациклинов и развитием различных аритмий, включая синусовую брадикардию и тахикардию, наджелудочковую экстрасистолию (НЖЭС) и желудочковую экстрасистолию (ЖЭС), наджелудочковую тахикардию (НЖТ) и желудочковую тахикар-

Факторы, не связанные с химиотерапией

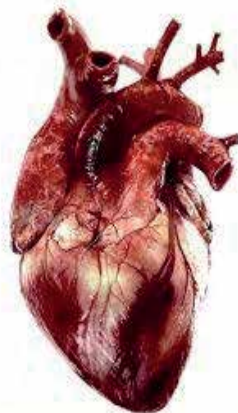
- Предшествующий субстрат для развития аритмии
- Послеоперационные аритмии
- Перикардиты и ИБС, обусловленные лучевой терапией

Прямое повреждение сердца

- Первичное опухолевое поражение сердца
- Метастазирование в сердце
- Амилоидоз сердца

Ишемия миокарда

- 5-фторурацил
- Цисплатин
- Ингибиторы протеинкиназы
- Бевацизумаб



Систолическая дисфункция

- Антрациклины
- Ингибиторы протеасом
- Трастузумаб

Миоперикардит

- Цисплатин
- Ингибиторы контрольных точек
- Иммунотерапия

Электролитный дисбаланс

- Рвота
- Диарея
- Обусловленный химиопрепаратами электролитный дисбаланс (амсакрин, цетуксимаб, цисплатин, нецитумаб)

Токсические эффекты на кардиомиоциты

- Нарушение кальциевого гомеостаза-таксаны, триоксид мышьяка, антрациклины
- Некроз кардиомиоцитов — антрациклины, антиметаболиты, сорафениб

Рис. 1 Этиология аритмий при лечении онкологических заболеваний.

Таблица 1

Аритмии, возникающие на фоне противоопухолевой терапии

Вид нарушения ритма сердца	Название препарата
Брадиаритмии (синусовая брадикардия, АВ-блокады)	Паклитаксел, талидомид антрациклины, 5-фторурацил, цисплатин, бортезомиб, алектиниб, понатиниб и кризотиниб, триоксид мышьяка, капецитабин, циклофосфамид, ритуксимаб, ИЛ-2. Лучевая терапия
Желудочковые аритмии (ЖТ/ФЖ)	Ромидепсин, талидомид, цисплатин, трастузумаб
Наджелудочковые аритмии (ФП, НЖТ, НЖЭС)	Антрациклины, алкилирующие агенты (мелфалан, циклофосфамид, бусульфан), антиметаболиты (гемцитабин, капецитабин, 5-фторурацил, клофарабин), ИЛ-2, интерфероны, таксаны, цисплатин, леналидомид, карфилзомиб, бортезомиб. Таргетные препараты — ниволумаб, ипилимумаб, пембрулизумаб, ибрутиниб, сорафениб, понатиниб, ипилимумаб, ритуксимаб
По механизм развития:	
— Удлинение QTc	Триоксид мышьяка, ингибиторы тирозинкиназы, антрациклины, церитиниб, вандетаниб и кизотиниб
— Коронарный спазм	5-фторурацил
— Миокардит	Таргетные препараты — ниволумаб, ипилимумаб, пембрулизумаб

Примечание: ИЛ-2 — интерлейкин 2.

дию (ЖТ). Во время первого курса терапии аритмии были обнаружены у 65% пациентов. ФП является достаточно частым осложнением при лечении антрациклинами и наблюдается у 10% пациентов.

В исследовании Numico G, et al. пароксизмы ФП были зарегистрированы у 6,9% из 393 пациентов во время первого курса химиотерапии доксорубицином [12].

В исследовании, выполненном в клинике Мейо, частота развития неустойчивой ЖТ, ФП и ФЖ составила 73,9, 56,6 и 30,4%, соответственно, у пациентов с КМП, связанной с антрациклинами, которым ранее имплантировали кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Распространенность аритмий была такой же и у пациентов с ИКД, имплантированными при КМП, не связанных с антрацикли-

нами [13]. Большинство аритмий имеет вторичный характер по отношению к антрациклиновой КМП, однако описано множество случаев развития ФП и ЖТ в ранней фазе химиотерапии до развития систолической дисфункции левого желудочка. Электролитный дисбаланс, в частности гипокалиемия, может увеличить частоту развития аритмий и усугубить их течение, в связи с этим во время лечения антрациклинами крайне важно поддерживать оптимальную концентрацию электролитов.

Алкилирующие агенты

Циклофосфамид широко используется для лечения рака молочной железы, лимфом, лейкозов и множественной миеломы. Аритмии являются одним из наиболее распространенных проявлений кардиотоксичности, вызванной циклофосфамидом. У пациентов, получавших циклофосфамид, был зарегистрирован широкий спектр аритмий, включая НЖЭС и ЖЭС, НЖТ, ФП, желудочковые аритмии с предшествующим удлинением интервала QTc и атриовентрикулярные (АВ) блокады различной степени.

Мелфалан является алкилирующим агентом, используемым для лечения множественной миеломы, первичного амилоидоза и рака яичников. Аритмии являются одним из наиболее частых побочных эффектов лечения мелфаланом, при этом ФП встречается у 6,6–22,5% пациентов [14]. В базе данных из 438 пациентов, получавших высокие дозы мелфалана после трансплантации костного мозга, наджелудочковые аритмии, включая ФП и НЖТ, наблюдались у 11% пациентов, а при использовании других схем химиотерапии частота развития аритмий составила всего от 0 до 2% [15].

Бусульфан является другим неспецифическим алкилирующим агентом, используемым до трансплантации костного мозга при лейкозе, который также связан с развитием ФП, с частотой ~6,4% при использовании в сочетании с циклофосфамидом [16].

Антиметаболиты

5-фторурацил часто используется при опухолях головы и шеи, а также желудочно-кишечного тракта и раке молочной железы. Аритмии являются вторым по частоте проявлением кардиотоксичности 5-фторурацила после острых форм ишемической болезни сердца (ИБС). Наджелудочковые аритмии редки у пациентов, получающих монотерапию 5-фторурацилом. Напротив, 5-фторурацил может вызывать широкий спектр желудочковых аритмий от частых ЖЭС до внезапной сердечной смерти (ВСС) на фоне ЖТ или ФЖ [17]. Частота возникновения ЖТ может достигать 3,7–7,4% и часто имеет место в условиях острой ишемии миокарда на фоне спазма коронарных артерий.

Стоит отметить, что вазоспастическая стенокардия развивалась как у пациентов с предшествующей ИБС, так и у пациентов с нормальными коро-

нарными артериями, и была связана со спазмами коронарных артерий во время лечения этими препаратами [17]. Ишемия чаще всего возникает после 2-го или 3-го введения препарата, для лечения и профилактики которой успешно используются нитроглицерин и блокаторы кальциевых каналов. 5-фторурацил также может вызывать синусовую брадикардию у ≤11,96% пациентов в дополнение к АВ-блокаде и задержкам внутрижелудочковой проводимости [18].

Гемцитабин используется для лечения рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, немелкоклеточного рака легких, яичников и шейки матки. Его использование чаще всего связано с развитием ФП. Ассоциация гемцитабина с ФП достаточно выраженная и может возникнуть даже после введения первой дозы. В серии из 49 пациентов, получавших комбинацию гемцитабина и винорельбина, ФП встречалась у 8,2% пациентов [19].

Клофарабин является препаратом, одобренным для лечения острого лимфобластного лейкоза. Наиболее распространенной аритмией, связанной с лечением клофарabiном, также является ФП. Частота развития ФП при использовании клофарабина колеблется от 7,4 до 19% в зависимости от протокола лечения и от того, используется ли он в качестве монотерапии или в сочетании с цитарабином [20, 21].

Антимикротрубочковые агенты

Паклитаксел является противоопухолевым средством, широко применяемым для лечения рака молочной железы, рака яичников, рака легких и рака шейки матки. Наиболее распространенной аритмией, связанной с применением паклитаксела, является синусовая брадикардия, которая встречается у 29% пациентов, если паклитаксел использовался в качестве монотерапии, и еще чаще в сочетании с цисплатином. Синусовая брадикардия обычно бывает легкой, преходящей и бессимптомной. Также сообщалось о редких случаях преходящей АВ-блокады.

Ингибиторы гистондеацетилазы

Воринонстат, применяемый для лечения кожных Т-клеточных лимфом, и панобинонстат, используемый при лечении рефрактерной множественной миеломы, могут удлинять интервал QT, однако нарушений ритма не вызывают [22, 23].

Использование же ромидеписина, применяемого для лечения кожной и периферической Т-клеточной лимфомы, может сопровождаться ВСС. В исследовании [24], включавшем пациентов, получавших терапию ромидепсином (n=131), 2 пациента перенесли ВСС. Стоит отметить, что у одного пациента имелась предшествующая тяжелая клапанная патология, а у второго — ИБС. Другое исследование с включением 15 пациентов с метастатическими нейроэндокринными опухолями было прекращено

досрочно в связи с частыми и тяжелыми побочными эффектами со стороны сердца, представленными ВСС у 1 пациента, бессимптомной ЖТ у 2 пациентов [25].

Иммуномодулирующие препараты

Талидомид используется при лечении множественной миеломы. Известно, что он вызывает брадикардию, включая полную АВ-блокаду, как при монотерапии, так и в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами. Синусовая брадикардия наблюдается у 26-53% пациентов и обычно является первичной аритмией [26]. Хотя синусовая брадикардия обычно проходит в течение 12-21 сут. после прекращения лечения талидомидом, в некоторых случаях необходима временная кардиостимуляция или имплантация постоянного водителя ритма сердца [27]. Использование талидомида также было связано с развитием ФП (4,7% пациентов vs 3,4% в группе плацебо) и, редко, устойчивой ЖТ или ВСС [28]. Учитывая высокую частоту аритмий, связанных с применением талидомида, у этих пациентов рекомендуется тщательный кардиомониторинг.

Леналидомид используется при лечении множественной миеломы и миелодиспластического синдрома. Его использование связано с ФП с частотой развития до 7%.

Платиновые соединения

Цисплатин широко используется при лечении множественных раковых заболеваний, включая метастатические опухоли гонад и прогрессирующий рак мочевого пузыря. Часто применяется в качестве препарата для периоперационной химиотерапии. Может использоваться системно или для внутрисосудистого введения. Системное использование цисплатина часто связано с синусовой брадикардией, которая может начаться непосредственно во время инфузии. Также часто встречаются НЖЭС и ЖЭС, ФП и ЖТ, обусловленные гипомagneмией, развивающейся на фоне инфузии цисплатина.

Цисплатин может доставляться локально путем введения в серозные полости. При использовании внутривентриально риск развития ФП колеблется от 12 до 18,8%. Риск развития ФП еще выше (23,9-66%), если для инстиляции в брюшную и плевральную полости у пациентов, перенесших плеврэктомию, используется гипертермический раствор [29].

Ингибиторы протеасом

Бортезомиб применяется для лечения множественной миеломы и лимфомы мантийных клеток. Сердечная недостаточность является наиболее распространенным проявлением кардиотоксичности, связанной с бортезомибом, и может привести к вторичным аритмиям. Сообщалось об отдельных случаях НЖТ и ФП при использовании бортезомиба. Редко регистрировались брадиаритмии, включая полную АВ-блокаду, требующую имплантации постоянного кардиостимулятора [30].

Карфилзомиб применяется для лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы. Как и в случае бортезомиба, карфилзомиб повышает риск развития сердечной недостаточности. По данным объединенного анализа безопасности 4 исследований фазы 2 с 526 пациентами, получавшими карфилзомиб, аритмии возникли у 13,3% пациентов, большинство из которых были не угрожающими жизни наджелудочковыми аритмиями [31].

Таргетная терапия (ингибиторы киназ)

Алектиниб одобрен для лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого. Брадикардия является наиболее распространенным сердечным побочным эффектом алектиниба, о котором сообщалось в клинических испытаниях у 7,9% пациентов, при этом синусовая брадикардия была зарегистрирована у 5,1% из них [32].

Церитиниб ингибирует киназу анапластической лимфомы и используется для лечения далекозашедшей или метастатической немелкоклеточной карциномы легкого. Может вызывать синусовую брадикардию и удлинение интервала QTс [33].

Кризотиниб является ингибитором анапластической лимфомы киназы, применяемым для лечения далекозашедшей или метастатической немелкоклеточной карциномы легкого. Использование кризотиниба сопряжено с развитием синусовой брадикардии и удлинением интервала QTс. По данным двух больших мультицентровых ретроспективных исследований PROFILE 1005 и 1007 среднее наблюдаемое снижение частоты сердечных сокращений у одной серии пациентов составило ~25 уд./мин, при этом у 31% пациентов частота сердечных сокращений снизилась <50 уд./мин [34, 35].

Ибрутиниб — ингибитор киназы Брутона, применяемый для лечения хронического лимфолейкоза, лимфомы мантийных клеток и макроглобулинемии Вальденстрема. Использование ибрутиниба часто связано с развитием ФП, которая, по-видимому, является первичной аритмией. В недавнем метаанализе было установлено, что относительный риск возникновения ФП составляет 3,86 (95% доверительный интервал 1,97-7,54). Частота возникновения ФП в клинических испытаниях колебалась от 5 до 7% со средним временем до начала от 3,0 до 3,8 мес. после начала ибрутиниба и 76% случаев, возникающих в течение первого года терапии [37]. Риск развития ФП возникает рано, продолжает нарастать при терапии и может сохраняться в течение ≤2 нед. после прекращения приема ибрутиниба. Клинические последствия и оптимальное лечение ФП у этих пациентов неясно. В ретроспективном анализе 56 случаев аритмий, вызванных ибрутинибом, ФП была стойкой у 63% пациентов, несмотря на лечение. Развитие ФП потребовало полной отмены ибрутиниба в 46% случаев. Ибрутиниб также увеличивал риск кровоте-

чений у этих пациентов, причем у 14% нетромботических пациентов с ФП во время лечения отмечалось большое кровотечение, что вызывало необходимость отмены антикоагулянтов [36, 37].

Понатиниб — ингибитор тирозинкиназы Абельсона, используемый для лечения резистентного к филаделфийской хромосоме хронического миелоидного лейкоза или острого лимфобластного лейкоза. Его использование было связано со значительными тахикардиями и брадикардиями, которые могут быть первичными или вторичными по отношению к КМП или артериальному тромбозу. В исследовании фазы 2 обычно наблюдались наджелудочковые аритмии, особенно ФП. Трое из 449 пациентов также нуждались в ИКД из-за симптомной брадикардии [38, 39].

Сунитиниб используется для лечения распространенной почечно-клеточной карциномы, желудочно-кишечных стромальных опухолей и нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Его использование может сопровождаться развитием артериальной гипертензии и сердечной недостаточности и различными аритмиями вторичного генеза [39].

Сорафениб является низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы, применяемым для лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы и прогрессирующей почечно-клеточной карциномы. Наиболее распространенной аритмией, связанной с сорафенибом, является ФП, с частотой, достигающей 5,1%, если сорафениб используется в комбинации с 5-фторурацилом [40, 41].

Вандетаниб, применяемый для лечения рефрактерной медуллярной карциномы щитовидной железы, может способствовать выраженному удлинению QTc и, соответственно, развитию ЖТ [42, 43].

Моноклональные антитела

Трастузумаб используется при лечении рака молочной железы и желудка с опухолевой гиперэкспрессией HER2. Наиболее распространенным проявлением кардиотоксичности трастузумаба является КМП, которая в большинстве случаев обратима при отмене препарата. Сообщалось о редких случаях злокачественных желудочковых аритмий, обычно вторичных по отношению к систолической дисфункции левого желудочка [44].

Ритуксимаб применяется при В-клеточных неходжкинских лимфомах у взрослых. Его использование может сопровождаться тяжелой сердечной недостаточностью с развитием симптоматики спустя недели после начала лечения. Инфузия должна быть прекращена в случае развития жизнеугрожающих аритмий. Пациентам, у которых развилась клинически выраженная аритмия, следует провести сердечный мониторинг во время и после следующих инфузий ритуксимаба. Однако стоит отметить, что перечисленные осложнения встречаются достаточно редко [44].

Бевацизумаб используется при метастатическом колоректальном раке. Кардиотоксичность препарата обусловлена достаточно частыми артериальными тромбозами с развитием, в т.ч. инфаркта миокарда. Сердечная недостаточность и аритмии могут быть проявлением ишемии миокарда [44].

Иммунотерапия

Большое внимание в настоящее время привлекает к себе иммунотерапия, позволяющая эффективно лечить ряд онкологических заболеваний. В то же время одними из серьезных осложнений иммунотерапии являются аутоиммунные миокардиты, которые могут вызвать развитие острой сердечной недостаточности и жизнеопасных аритмий на фоне резкого снижения сократительной способности миокарда [45].

Пембролизумаб — это человеческое моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами PD-L1 и PD-L2, одобренный для лечения гепатоцеллюлярного рака, рецидивирующего или метастатического рака шейки матки при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1), классической лимфомы Ходжкина, немелкоклеточной карциномы легких, злокачественной меланомы и плоскоклеточной карциномы головы и шеи. Поскольку это относительно новое ЛС, точная частота аритмий, связанных с ним, неизвестна. Аутоиммунный миокардит является наиболее распространенным вариантом кардиотоксичности, связанной с пембролизумабом. При его использовании были зарегистрированы редкие случаи синусовой тахикардии с желудочковой бигеминией, ФП и ВСС, которые, вероятно, являются вторичными по отношению к аутоиммунному миокардиту [45].

Ипилимумаб является ингибитором цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4, который применяется для лечения метастатической меланомы. Использование препарата было связано с иммуноопосредованным миокардитом и перикардитом. Учитывая ограниченный опыт применения ипилимумаба, имеются лишь ограниченные сообщения о случаях ФП и злокачественных желудочковых аритмий, связанных с этим препаратом [46].

Ниволумаб — это запрограммированный ингибитор рецептора смерти-1, одобренный для лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого, колоректального рака, метастатической меланомы, гепатоцеллюлярного рака, прогрессирующего почечно-клеточного рака и лимфомы Ходжкина. АВ-блокада и редкие случаи желудочковых аритмий были зарегистрированы во время лечения ниволумабом, возможно, как следствие миокардита [47].

Лучевая терапия

Лучевая терапия часто используется в сочетании с химиотерапией для лечения многих видов злокачественных опухолей. Лучевая терапия может

вызывать различные осложнения, в т.ч. ИБС, из-за ускорения развития коронарного атеросклероза, КМП, поражения клапанов и различные виды перикардита. Эти последствия могут привести к вторичным аритмиям. Лучевая терапия может влиять на проводящую систему сердца с широким спектром проявлений от неполного блока правой ножки пучка Гиса до полной АВ-блокады или ареста синусового узла. Лучевая терапия может также вызвать сбой в работе постоянных кардиостимуляторов, ИКД и устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии.

Заключение

Современные схемы химио- и таргетной терапии привели к улучшению прогноза у пациентов с ЗНО, однако следствием их использования является кардиотоксичность, проявляющаяся не только сердечной недостаточностью, но и различными аритмиями. Для кардиологов и аритмологов, работающих с онкологическими пациентами, важно знать связь отдельных химиотерапевтических агентов со специфическими аритмиями для их раннего выявления, профилактики и эффективного лечения. С появлением новых многокомпонентных схем лечения эти задачи становятся все более сложными.

Синусовая брадикардия и тахикардия, а также НЖЭС, являющиеся частым осложнением многих противоопухолевых препаратов, не представляют опасности для жизни и не требуют прекращения химиотерапевтического лечения. При плохой переносимости и частых эпизодах НЖЭС или НЖТ, синусовой тахикардии возможно назначение препаратов группы бета-адреноблокаторов или ивабрадина, на фоне которых в большинстве случаев ритм удастся нормализовать. Указанные нарушения ритма чаще всего проходят на фоне снижения дозы или прекращения химиотерапии.

В настоящее время информация об эффективной профилактике кардиотоксичности химиопрепаратов ограничена и касается, в основном, предотвращения поражения сердца во время терапии антрациклинами или трастазумабом. В этих исследованиях кардиопротективный эффект был продемонстрирован у бисопролола, небиволола, карведилола и у ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Дисфункция синусового узла и другие нарушения проводимости могут возникнуть вследствие воздействия лучевой терапии и после этого часто становятся хроническими. Из противоопухолевых препаратов паклитаксел и талидомид чаще всего приводят к развитию дисфункции синусового узла, АВ-узла и брадиаритмий, иногда требующих имплантации электрокардиостимулятора.

Желудочковые аритмии могут быть связаны с удлинением QTc, а также с дисфункцией левого желудочка или острой ишемией миокарда вследствие острого воздействия лучевой или химиотерапии. Удлинение QTc может быть вызвано противоопухолевой терапией, электролитным дисбалансом, различными предрасполагающими факторами и сопутствующими лекарственными препаратами (антибиотики, противорвотные, сердечные и психотропные средства). Удлинение QTc может сопровождаться развитием жизнеугрожающей ЖТ типа *torsades de pointes* и ФЖ.

Длительность QTc и факторы риска его удлинения должны учитываться до начала лечения, в процессе лечения и после него. К противоопухолевым препаратам, часто способствующим выраженному удлинению интервала QTc, относятся также ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы эпидермального фактора роста человека 2, особенно лапатиниб. При лечении препаратами, пролонгирующими интервал QT/QTc, рекомендуется регистрация ЭКГ до начала лечения, через 7-15 сут. от начала и далее — ежемесячно на фоне химиотерапии.

Желудочковые аритмии, вызванные 5-фторурацилом, имеют, в основном, ишемическое происхождение и обычно возникают в связи с коронарным спазмом. Следовательно, при его использовании необходимо прогнозировать и проводить профилактику коронарных спазмов в группе высокого риска с целью предотвращения жизнеугрожающих желудочковых аритмий. К группе высокого риска относятся пациенты с документированной ИБС. С профилактической целью используются антиангинальные препараты (нитраты и антагонисты кальция).

Из препаратов для таргетной терапии особое внимание заслуживают ниволумаб, ипилимумаб, пембрулизумаб, способные вызвать миокардит, который может служить причиной развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма, ФП и нарушений АВ-проводимости.

Таким образом, многие противоопухолевые препараты обладают потенциальным аритмогенным эффектом. В то же время вопрос о предикторах реализации проаритмического действия химио- и таргетной терапии изучен недостаточно. Для выявления точных механизмов, частоты развития и разработки эффективных методов профилактики и лечения аритмий, связанных с противоопухолевой терапией, необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

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

Литература/References

- Matskeplishvili ST, Potievskaya VI, Popovkina OE, et al. Cardiovascular complications of oncology treatment (cardiooncology): prevention, diagnosis, treatment — the consensus of experts. *Technologies of living systems*. 2018;15(6):3-35. (In Russ.) Мацкеплишвили С.Т., Потиевская В.И., Поповкина О.Е. и др. Сердечно-сосудистые осложнения при лечении онкологических заболеваний (кардиоонкология): профилактика, диагностика, лечение — согласованное мнение экспертов. *Технологии живых систем*. 2018;15(6):3-35. doi:10.18127/j20700997-201806-01.
- 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. *Russ J Cardiol*. 2017;3(3):105-139. (In Russ.) Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;3(3):105-139. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-105-139.
- Krikunova OV, Vasyuk YA, Viskov RV, et al. Chemotherapy cardiotoxicity screening with cardiac troponins. *Russian J Cardiol*. 2015;12(12):119-25. (In Russ.) Крикунова О.В., Васюк Ю.А., Висков Р.В. и др. Сердечные тропонины в выявлении кардиотоксичности у пациентов, подвергающихся химиотерапии. *Российский кардиологический журнал*. 2015;12(12):119-25. doi:10.15829/1560-4071-2015-12-119-125.
- Balluzek MF, Ionova AK. Cardio-oncology in treatment and rehabilitation programs of oncological patients. *Russian J Cardiol*. 2014;5(5):75-80. (In Russ.) Баллюзек М.Ф., Ионова А.К. Кардиоонкология в программах лечения и реабилитации онкологических больных. *Российский кардиологический журнал*. 2014;5(5):75-80. doi:10.15829/1560-4071-2014-5-75-80.
- Snegovoj AV, Vicienya MV, Kopp MV, Larionova VB. Practice guidelines on correction of cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted agents. *Zlokachestvennye opukholi*. 2016;418-27. (In Russ.) Снеговой А.В., Виценя М.В., Копп М.В., Ларионова В.Б. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. *Злокачественные опухоли*. 2016;418-27. doi:10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427.
- Aleksin AA, Khoronenko VE, Pikin OV, Shemetova MM. The influence of factors of surgical aggression on the frequency of postoperative atrial fibrillation in patients with malignant lung tumors. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2015;4(3):28-34. (In Russ.) Алексин А.А., Хороненко В.Э., Пикин О.В., Шеметова М.М. Влияние факторов хирургической агрессии на частоту послеоперационной фибрилляции предсердий у больных со злокачественными опухолями легких. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(3):28-34. doi:10.17116/onkolog20154328-34.
- Khoronenko VE, Mandryka EA, Baskakov DS, Suvorin PA. Adjuvant cardioprotection in thoracic cancer surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2019;1(1):35-43. (In Russ.) Хороненко В.Э., Мандрыка Е.А., Баскаков Д.С., Суворин П.А. Адьювантная кардиопротекция в торакальной онкохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;1(1):35-43. doi:10.17116/anaesthesiology201901135.
- Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, et al. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11(12):1579-86. doi:10.1093/europace/eup300.
- Ostenfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, et al. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer. *PLoS One*. 2014;9:e102861. doi:10.1371/journal.pone.0102861.
- Bagnes C, Panchuk PN, Recondo G. Antineoplastic chemotherapy induced QTc prolongation. *Curr Drug Saf*. 2010;5(1):93-6. doi:10.2174/157488610789869111.
- Horacek JM, Jakl M, Horackova J, et al. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Exp Oncol*. 2009;31(2):115-7. doi:10.5507/bp.2014.004.
- Numico G, Castiglione F, Granetto C, et al. Single-agent pegylated liposomal doxorubicin (Caelix®) in chemotherapy pretreated non-small cell lung cancer patients: a pilot trial. *Lung Cancer*. 2002;35:59-64. doi:10.1016/s0169-5002(01)00269-0.
- Mazur M, Wang F, Hodge DO, et al. Burden of cardiac arrhythmias in patients with anthracycline-related cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(2):139-50. doi:10.1016/j.jacep.2016.08.009.
- Mileshkin LR, Seymour JF, Wolf MM, et al. Cardiovascular toxicity is increased, but manageable, during high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients aged 60 years and older. *Leuk Lymphoma*. 2005;46(11):1575-9. doi:10.1080/10428190500235884.
- Feliz V, Saiyad S, Ramarao SM, et al. Melphalan-induced supraventricular tachycardia: incidence and risk factors. *Clin Cardiol*. 2011;34(6):356-9. doi:10.1002/clc.20904.
- Ulrickson M, Aldridge J, Kim HT, et al. Busulfan and cyclophosphamide (Bu/Cy) as a preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma: a single-institution experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(11):1447-54. doi:10.1016/j.bbmt.2009.07.014.
- Yilmaz U, Oztup I, Ciloglu A, et al. 5-fluorouracil increases the number and complexity of premature complexes in the heart: a prospective study using ambulatory ECG monitoring. *Int J Clin Pract*. 2007;61(5):795-801. doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01323.x.
- Khan MA, Masood N, Husain N, et al. A retrospective study of cardiotoxicities induced by 5-fluorouracil (5-FU) and 5-FU based chemotherapy regimens in Pakistani adult cancer patients at Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital & Research Center. *J Pak Med Assoc*. 2012;62(5):430-4.
- Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, et al.; MILES Investigators. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: Phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer*. 2001;31(3):277-84. doi:10.1016/s0169-5002(00)00194-x.
- Faderl S, Ravandi F, Huang X, et al. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2008;112(5):1638-45. doi:10.1182/blood-2007-11-124602.
- Buchholz S, Dammann E, Stadler M, et al. Cytoreductive treatment with clofarabine/ara-C combined with reduced-intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk, relapsed, or refractory acute myeloid leukemia and advanced myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol*. 2012;88(1):52-60. doi:10.1111/j.1600-0609.2011.01703.x.
- Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3109-15. doi:10.1200/JCO.2006.10.2434.
- Rathkopf DE, Picus J, Hussain A, et al. A phase 2 study of intravenous panobinostat in patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;72(3):537-44. doi:10.1007/s00280-013-2224-8.

24. Noonan AM, Eisch RA, Liewehr DJ, et al. Electrocardiographic studies of romidepsin demonstrate its safety and identify a potential role for K(ATP) channel. *Clin Cancer Res.* 2013;19(11):3095-104. doi:10.1158/1078-0432.ccr-13-0109.
25. Shah MH, Binkley P, Chan K, et al. Cardiotoxicity of histone deacetylase inhibitor depsipeptide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2006;12(13):3997-4003. doi:10.1158/1078-0432.ccr-05-2689.
26. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia.* 2003;17(4):775-9. doi:10.1038/sj.leu.2402866.
27. Fahdi IE, Gaddam V, Saucedo JF, et al. Bradycardia during therapy for multiple myeloma with thalidomide. *Am J Cardiol.* 2004;93(8):1052-5. doi:10.1016/j.amjcard.2003.12.061.
28. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2171-7. doi:10.1200/jco.2007.14.1853.
29. Zellos L, Richards WG, Capalbo L, et al. A phase I study of extrapleural pneumonectomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with amifostine cytoprotection for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):453-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.07.055.
30. Diwadkar S, Patel AA, Fradley MG. Bortezomib-induced complete heart block and myocardial scar: the potential role of cardiac biomarkers in monitoring cardiotoxicity. *Case Rep Cardiol.* 2016;2016:3456287. doi:10.1155/2016/3456287.
31. Siegel D, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica.* 2013;98(11):1753-61. doi:10.3324/haematol.2013.089334.
32. Morcos PN, Bogman K, Hubeaux S, et al. Effect of alectinib on cardiac electrophysiology: results from intensive electrocardiogram monitoring from the pivotal phase II NP28761 and NP28673 studies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(3):559-68. doi:10.1007/s00280-017-3253-5.
33. Khozin S, Blumenthal GM, Zhang L, et al. FDA approval: ceritinib for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(11):2436-9. doi:10.1158/1078-0432.ccr-14-3157.
34. Ou SH, Tang Y, Polli A, et al. Factors associated with sinus bradycardia during crizotinib treatment: a retrospective analysis of two large-scale multinational trials (PROFILE 1005 and 1007). *Cancer Med.* 2016;5(4):617-22. doi:10.1002/cam4.622.
35. Tartarone A, Gallucci G, Lazzari C, et al. Crizotinib-induced cardiotoxicity: the importance of a proactive monitoring and management. *Future Oncol.* 2015;11(14):2043-8. doi:10.2217/fon.15.47.
36. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG, et al. Rhythm and Conduction Disorders in Patients Receiving Ibrutinib. *Clinical oncohematology.* 2019; 12(2):220-30. (In Russ.) Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. и др. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинибом. *Клиническая онкогематология.* 2019;12(2):220-30. doi:10.21320/2500-2139-2019-12-2-220-230.
37. Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2016;128(1):138-40. doi:10.1182/blood-2016-05-712828.
38. Lipsky AH, Farooqui MZ, Tian X, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica.* 2015;100(12):1571-8. doi:10.3324/haematol.2015.126672.
39. Bello CL, Mulay M, Huang X, et al. Electrocardiographic characterization of the QTc interval in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic- pharmacodynamic evaluation of sunitinib. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):7045-52. doi:10.1158/1078-0432.ccr-09-1521.
40. Tolcher AW, Appleman LJ, Shapiro GI, et al. A phase I open-label study evaluating the cardiovascular safety of sorafenib in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67(4):751-64. doi:10.1007/s00280-010-1372-3.
41. Petrini I, Lencioni M, Ricasoli M, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with 5-fluorouracil infusion in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(3):773-80. doi:10.1007/s00280-011-1753-2.
42. Lebourneux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):897-905. doi:10.1016/s1470-2045(12)70335-2.
43. Thornton K, Kim G, Maher VE, et al. Vandetanib for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease: U. S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res.* 2012;18(14):3722-30. doi:10.1158/1078-0432.ccr-12-0411.
44. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider J, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-68. doi:10.1200/jop.18.00005.
45. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):95. doi:10.1186/s40425-017-0300-z.
46. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2016;4:50. doi:10.1186/s40425-016-0152-y.
47. Behling J, Kaes J, Münzel T, et al. New-onset third-degree atrioventricular block because of autoimmune-induced myositis under treatment with anti-programmed cell death-1 (nivolumab) for metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2017;27(2):155-8. doi:10.1097/cmr.0000000000000314.

Роль микроРНК в развитии фибрилляции предсердий у пациентов с клапанной патологией сердца

Абдульянов И. В.^{1,2}, Амиров Н. Б.³, Гайсин М. Р.¹, Каипов А. Э.³, Абдрахманова А. И.^{1,4}

¹ГТАУЗ Межрегиональный клинично-диагностический центр. Казань; ²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Казань; ³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Казань; ⁴ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет. Казань, Россия

Фибрилляция предсердий (ФП) — распространенное нарушение ритма сердца, которое нередко встречается в общей клинической практике. У пациентов, находящихся в отделении кардиохирургии, ФП наиболее часто развивается на фоне клапанной патологии, а также в послеоперационном периоде. Современные методы хирургической коррекции клапанных пороков позволяют избавиться от ФП. Многообразие механизмов возникновения ФП и отсутствие возможности их точного выявления у каждого конкретного пациента указывает на нерешенные вопросы тактики лечения, выбора типа процедуры и правильного отбора пациентов на хирургическое лечение. С целью поиска ответа на эти вопросы изучается влияние микроРНК на развитие и течение ФП. В статье представлен аналитический обзор научных работ в области сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии, посвященных влиянию микроРНК на возникновение, регуляцию и течение ФП у пациентов с пато-

логией клапанов до хирургического лечения и в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: микроРНК, фибрилляция предсердий, клапанная патология сердца, хирургическая радиочастотная абляция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/12-2019

Получена рецензия 10/01-2020

Принята к публикации 31/08-2020



Для цитирования: Абдульянов И. В., Амиров Н. Б., Гайсин М. Р., Каипов А. Э., Абдрахманова А. И. Роль микроРНК в развитии фибрилляции предсердий у пациентов с клапанной патологией сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2420. doi:10.15829/1728-8800-2020-2420



Role of miRNA in the development of atrial fibrillation in patients with valvular heart disease

Abdulyanov I. V.^{1,2}, Amirov N. B.³, Gaisin M. R.¹, Kaipov A. E.³, Abdrakhmanova A. I.^{1,4}

¹Interregional Clinical Diagnostic Center. Kazan; ²Kazan State Medical Academy. Kazan; ³Kazan State Medical University. Kazan; ⁴Kazan (Volga Region) Federal University. Kazan, Russia

Atrial fibrillation (AF) is a common type of arrhythmia that is frequently observed in clinical practice. In patients admitted to the cardiac surgery department, AF most often develops due to valvular heart disease, as well as in the postoperative period. Modern surgical techniques for valvular defects make it possible to get rid of AF. However, there are still unresolved issues of treatment tactics, the selection of procedure and the correct selection of patients for surgery. In order to find answers to these questions, the influence of microribonucleic acids (miRNAs) on the development and course of AF is being studied. The article presents an analytical review on the influence of miRNA on the occurrence, regulation and course of AF in patients with valvular heart disease before surgery and in the postoperative period.

Key words: miRNA, atrial fibrillation, valvular heart disease, radio-frequency ablation.

Relationships and Activities: none.

Abdulyanov I. V.* ORCID: 0000-0003-2892-2827, Amirov N. B. ORCID: 0000-0003-0009-9103, Gaisin M. R. ORCID: 0000-0002-0977-0840, Kaipov A. E. ORCID: 0000-0001-8531-1315, Abdrakhmanova A. I. ORCID: 0000-0003-0769-3682.

*Corresponding author: ildaruna@mail.ru, namirov@mail.ru

Received: 23/12-2019

Revision Received: 10/01-2020

Accepted: 31/08-2020

For citation: Abdulyanov I. V., Amirov N. B., Gaisin M. R., Kaipov A. E., Abdrakhmanova A. I. Role of miRNA in the development of atrial fibrillation in patients with valvular heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2420. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2420

ЛП — левое предсердие, микроРНК, miR — микроРНК, мРНК — матричная РНК, ПП — правое предсердие, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ildaruna@mail.ru, namirov@mail.ru

Тел.: +7 (987) 421-90-09

[Абдульянов И. В.* — врач сердечно-сосудистой хирург отделения кардиохирургии № 2; к.м.н., доцент кафедры кардиологии, рентгеноваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2892-2827, Амиров Н. Б. — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-0009-9103, Гайсин М. Р. — врач сердечно-сосудистой хирург отделения кардиохирургии № 2, ORCID: 0000-0002-0977-0840, Каипов А. Э. — ассистент кафедры сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0001-8531-1315, Абдрахманова А. И. — врач отделения кардиологии, к.м.н., доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии, ORCID: 0000-0003-0769-3682].

Фибрилляция предсердий (ФП) — распространенное нарушение ритма сердца в общей популяции — является частой причиной госпитализации и высокой смертности, в связи с чем остается серьезной проблемой здравоохранения [1].

ФП может быть первичным основным заболеванием, когда ее развитие обусловлено неморфологическими факторами риска, такими как пол, возраст и т.д., или имеющимися, генетически обусловленными каналопатиями [2, 3]. Причинами развития вторичной ФП являются ремоделирование предсердий (электрическое и структурное) вследствие заболеваний, влияющих на сердечный ритм, или структурная патология сердца (ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки, кардиомиопатии) [3, 4]. Нарушения на молекулярном, клеточном и генетическом уровнях приводят к изменению работы ионных каналов в клетке, что приводит к электрическому ремоделированию — нарушению ионных токов через клеточную мембрану и далее нарушению распространения импульса по миокарду, что способствует появлению ФП [5]. Патогенетические процессы, протекающие на разных уровнях функционирования клетки, приводят к изменениям в электрофизиологии, строении ионных каналов и структуре клетки [6, 7]. Дилатация и растяжение главным образом левого предсердия (ЛП) создают условия для образования роторов, которые, как известно, располагаются, в основном, в задней стенке ЛП. Эти процессы оказывают влияние на ионную и структурную перестройку (пролиферация фибробластов) предсердий. Нарушения модификаций калиевых и кальциевых ионных каналов вызывают ионное ремоделирование — изменяется рефрактерный период и направленность разности потенциалов в левом и правом предсердиях (ПП), что является субстратом для формирования и поддержания ФП [8].

В последние годы были выявлены новые ключевые игроки в патофизиологическом механизме развития и поддержания ФП — это микроРНК. МикроРНК (англ. microRNA, miRNA) — это короткие некодирующие молекулы РНК, регулирующие физиологические и патологические процессы на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях экспрессии генов. МикроРНК действуют как репрессоры трансляции за счет связывания с матричной РНК (мРНК), соединяясь с комплементарной последовательностью в 3'-нетранслируемой области мРНК, вызывая ее деградацию или ингибирование трансляции [9].

Путем РНК-интерференции микроРНК могут модулировать действие имитаторов микроРНК методом ингибции или подражания и через гены регулировать экспрессию белков, которые являются важными модификаторами сигнальных путей в клетке, влияющих на электрическую и структурную пере-

стройку сердца [9]. МикроРНК регулируют, через гены ~30% всех кодирующих белков, поэтому было высказано предположение, что они участвуют почти во всех клеточных процессах, а циркулирующие микроРНК могут служить в качестве нового класса диагностических и прогностических биомаркеров ФП.

Одной из непосредственных этиологических причин ФП является клапанная патология сердца, вызывающая ФП в 30-50% случаев, в сравнении с общей популяцией (1-2% случаев) [10]. У пациентов с ФП и клапанной патологией сердца риск развития инсульта в 17,5 раз, а риск летальности в 2 раза выше в сравнении с пациентами без ФП [11]. Учитывая высокий риск развития осложнений и снижение эффективности лечения клапанной болезни сердца при наличии сопутствующей ФП, необходимо дополнять лечение методами, направленными на излечение от ФП. Одним из таких методов лечения ФП является хирургическая абляция, осуществляемая с помощью различных источников энергии: радиочастотная абляция (РЧА) и/или криоабляция [12]. Выполнение РЧА, как сопутствующей процедуры при вмешательстве на открытом сердце, сводится к нанесению радиочастотной энергии повреждающей силы на миокард ЛП и ПП по стандартным абляционным линиям. Эффективность хирургической абляции на открытом сердце зависит от многих факторов, включающих длительность ФП, выраженность гипертрофии в предсердиях, размеры ЛП. Полагают, что микроРНК путем регуляции экспрессии генов, вызывающих электрическую и структурную перестройку сердца, могут влиять на эффективность хирургического лечения ФП.

Имеются исследования о происхождении и функциях разных семейств микроРНК в ткани предсердий и плазме крови и их роли в развитии ФП. Большинство исследований, посвященных микроРНК и ФП, различаются по дизайну и направленности, и даже имеются противоречивые результаты [13]. Обобщение и конкретизация знаний о влиянии микроРНК при клапанной патологии сердца на возникновение и поддержание ФП, а также лучшее понимание патофизиологических процессов, лежащих в основе ФП, дадут возможность в дальнейшем прогнозировать эффективность хирургической абляции, что позволит, в свою очередь, разработать и развить способы ранней диагностики, определить предикторы эффективности и найти новые хирургические и терапевтические возможности в лечении ФП у пациентов с клапанной патологией сердца.

Для лучшего понимания роли микроРНК в развитии ФП, взаимного влияния в структурной патологии сердца, влияния интервенционного лечения на экспрессию разных семейств микроРНК, необходимо проанализировать имеющиеся знания по каждой составляющей теме.

Исследования генетических механизмов раскрыли роль микроРНК в инициации и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. МикроРНК могут быть пригодны в качестве биомаркеров заболевания благодаря их тканеспецифической экспрессии. Вклад микроРНК в развитие ФП, к примеру, наглядно демонстрирует miR-328. Была обнаружена связь между ФП и циркулирующей в крови miR-328. Данная микроРНК регулирует плотность Ca^{2+} каналов L-типа, вызывая ионное ремоделирование канала, что приводит к сокращению времени эффективного рефрактерного периода в предсердиях и, тем самым, увеличивает риск развития ФП [14]. Выявлена дифференциальная экспрессия miR-483-5p в тканях ПП и плазме крови у пациентов с развившейся в послеоперационном периоде ФП, что подтверждает гипотезу о существующем предсердном или системном воспалительном субстрате для ФП [15]. В тканях предсердий были обнаружены и изменения экспрессии белка SIRT1, регулируемого miR-199a, который связан с появлением в послеоперационном периоде ФП у кардиохирургических пациентов [16, 17]. Описываемые процессы, вызываемые микроРНК, раскрывают их потенциал в качестве биомаркеров, предикторов риска развития ФП.

В результате длительные поиски и проведенные исследования привели к обнаружению определенных семейств микроРНК у пациентов с ФП и оценке их роли в развитии ФП. Во многих исследованиях у пациентов с ФП были определены наиболее высокие уровни экспрессии следующих микроРНК: miR-9, miR-152, miR-374a, miR-454 и miR-664, а также наиболее низкие уровни: miR-99b, miR-150 и miR-328 [14]. При обзоре множества исследований выявляются различия в описываемых уровнях экспрессии одних и тех же микроРНК. Существует расхождение относительно повышенной или сниженной экспрессии некоторых микроРНК: miR-21, miR-24, miR-30a, miR-125b, miR-145. К примеру, уровни экспрессии miR-150 варьировались от исследования к исследованию и в 4 из 6 исследований в плазме крови у пациентов с ФП были снижены [18]. Отмечается и схожесть описания уровней и экспрессии микроРНК. В 3 исследованиях ряда семейств микроРНК: miR-15b, miR-21, miR-24, miR-30a, miR-142-3p, miR-146b, miR-208b, miR-223 и miR-499, было описано их повышение, а для miR-125b, miR-143 и miR-145 — снижение. Количественное и качественное расхождение данных, представленных в разных исследованиях, можно частично объяснить разностью забора материала — кровь или предсердия, и местом забора биоматериала из предсердий. Например, было выявлено, что экспрессия семейства miR-21 ниже в тканях ПП, но повышена в ткани ЛП. Однако материал исследования может быть не единственным объяснением, нельзя исклю-

чить влияние исследуемых популяций, сопутствующих заболеваний и методов диагностики [19].

ФП является осложнением клапанной патологии сердца, особенно при митральном пороке. Одной из причин развития ФП является расширение и гипертрофия ЛП. При исследовании профилей экспрессии микроРНК в тканях ушек ПП и ЛП у оперированных пациентов с клапанными пороками сердца было выявлено взаимное влияние ФП и микроРНК. Было исследовано >50 семейств микроРНК у пациентов с клапанными пороками сердца, по результатам которых выявлено, что в ЛП экспрессия микроРНК выше, чем в ПП у 53 семейств, а в ПП повышение экспрессии наблюдалась у 5 семейств микроРНК [20]. Выявлено, что miR-21 и miR-377 способствовали ФП путем влияния на увеличение фиброзной ткани в миокарде предсердий [21]. Семейства miR-133 и miR-30 характеризовались более низкой экспрессией, но участвовали в регуляции фактора роста соединительной ткани, изменяли работу ионных каналов, приводя к гиперполяризации клеток и, тем самым, способствовали возникновению ФП и ее выраженности [22]. Идентифицирована дифференциальная экспрессия определенных микроРНК, которые приводят к изменению в миокарде: одни микроРНК, а именно: miR-23a, miR-1, miR-133 способствуют гипертрофии тканей предсердий; другие — miR-133a, miR-30, miR-1, miR-21 — приводят к фиброзу, а miR-1, miR-133a — способствуют развитию ФП [21]. Таким образом, опасна экспрессия микроРНК, связанная с клапанной патологией сердца и ФП. Авторы пришли к выводу, что клапанная патология сердца и ФП влияют на паттерны экспрессии микроРНК в ЛП и ПП и зависят от прогрессирования заболевания и развития ФП.

При исследовании ушек ЛП у пациентов, оперированных по поводу митрального стеноза, было обнаружено 213 семейств микроРНК, из которых 155 семейств были обнаружены у пациентов, имевших синусовый ритм, и 208 семейств у пациентов с ФП. Среди них 150 семейств микроРНК были общими для обеих групп, 5 было обнаружено только у пациентов с нормальным ритмом и 58 у пациентов с ФП. Различия существовали в уровнях экспрессии обнаруженных общих микроРНК как у пациентов с синусовым ритмом, так и у пациентов с ФП. В 15% случаев уровень экспрессии был низким, в 45% случаев уровень микроРНК был повышен в группе пациентов с ФП, а у пациентов с синусовым ритмом в 55% случаев уровень общих микроРНК был снижен ($p < 0,05$). При изучении этого явления была выявлена корреляция между miR-1, miR-466, miR-26a-5p и размером ЛП ($p < 0,05$). Эти микроРНК были идентифицированы как потенциальные маркеры для диагностики, которые характеризуют молекулярные механизмы развития и поддержания ФП [23].

Интервенционное лечение

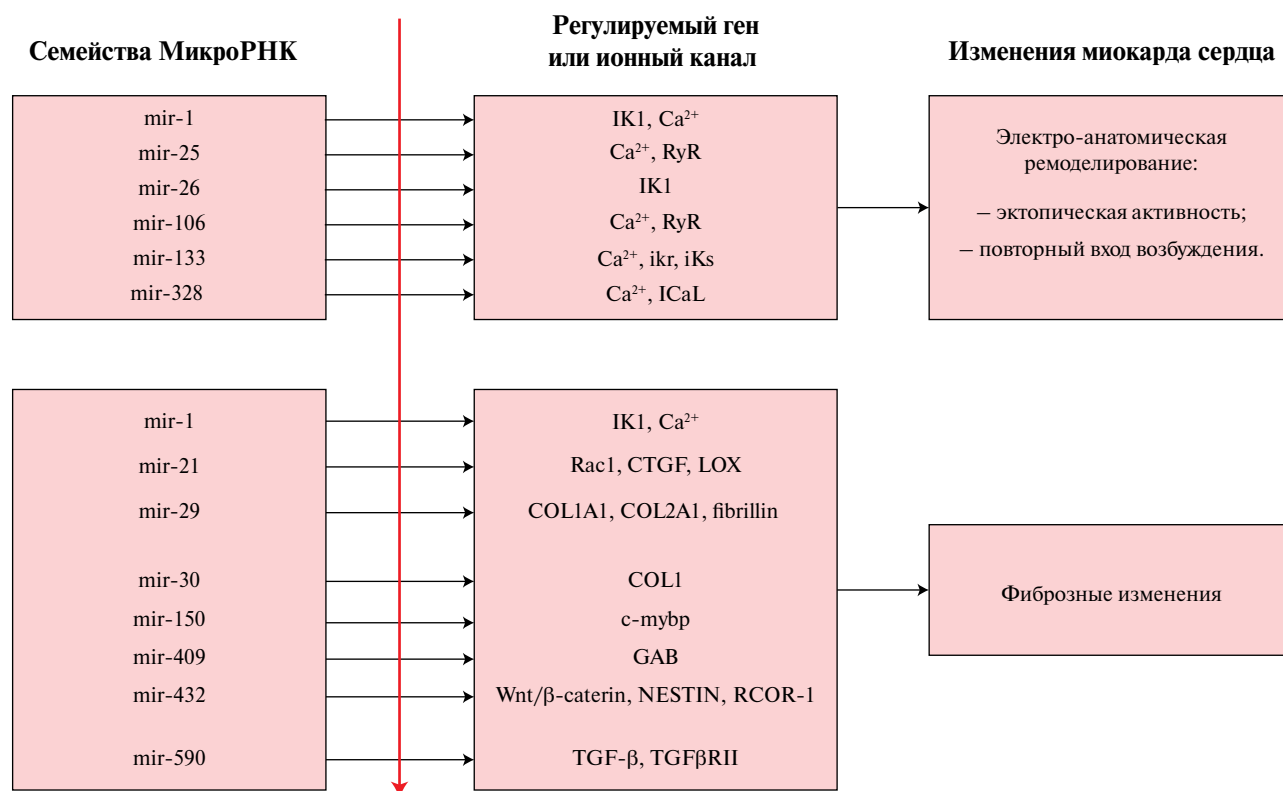


Рис. 1 Влияние, через гены или ионные каналы, экспрессии разных семейств микроРНК на электрическую и структурную (фиброз) перестройку в предсердиях, способствующих изменению электрической активности. Возможные изменения в экспрессии микроРНК при воздействии интервенционного лечения (катетерная абляция) [31].

При аортальном пороке были также обнаружены количественные изменения определенных семейств микроРНК. В одном из исследований при сравнении биоматериала, полученного от пациентов, оперированных по поводу стеноза аортального клапана, с образцами, полученными при аутопсии, было обнаружено 106 дифференциальных экспрессированных микроРНК ($p < 0,05$). Анализ с помощью количественной полимеразной цепной реакции показал подавление miR-122-5p, miR-625-5p, miR-30e-5p и экспрессию miR-21-5p и miR-221-3p. В результате идентификация определенных групп микроРНК в тканях ассоциировалась с развитием аортального стеноза [24].

Средовая локализация микроРНК. Специфические микроРНК можно определить только в плазме крови и в тканях предсердий. Знания по количественному и качественному распределению микроРНК по средам были сформулированы на основании их более частого обнаружения в тканях или крови от исследования к исследованию. Если в образцах ткани ушек предсердий, полученных во время операции, определенные семейства микроРНК обнаруживаются в больших количествах, чем в крови, их относят к тканевым

микроРНК; если же те или иные семейства микроРНК в большем количестве обнаруживаются в плазме крови, их называют плазменными.

У пациентов с ФП наибольший уровень экспрессии разных семейств микроРНК встречается в тканях предсердий, тогда как в плазме крови уровень их экспрессии ниже. Из 291 семейства микроРНК, встречающихся в тканях предсердий, только 80 (28%) обнаруживаются и в плазме крови. Кроме того, между тканями и плазмой крови наблюдается несовпадение по экспрессии микроРНК отдельных семейств — количество микроРНК одних семейств выше в плазме крови, а других — ниже [13]. МикроРНК, принадлежащие к одним семействам, присутствуют в тканях в более высоких концентрациях, а в плазме крови — в более низких [14]. МикроРНК некоторых других семейств обнаруживаются в плазме крови и в тканях предсердий в одинаковых концентрациях. Например, было показано, что miR-99b снижается в плазме и также в ушке ЛП [6, 14]. Имеются семейства микроРНК, обнаруживаемые только в плазме крови и не встречающиеся в предсердной ткани; например, miR-150 и miR-328 имеют низкие уровни в плазме у пациентов с ФП, но не были описаны ни в одном исследо-

Таблица 1

Семейства кардиоспецифических микроРНК, влияющих на развитие ФП у пациентов с клапанными пороками сердца

Семейства микроРНК	Целевые гены	Регуляция белков, Активация каналов	Ремоделирование миокарда	Регуляция при ФП	Механизм развития ФП	Влияние на сердце			
						Влияние на миокард	Развитие клапанной патологии	Плазма крови	Наибольшая концентрация
hsa-miR-1	KCNE1, KCNB2, KCNJ2	Снижение Connexin 43 и активация Kir 2.1. Активация IK1, кальциевого канала. Снижение уровня белков HSP-60, HSP-70. Контроль пролиферации и дифференциации кардиомиоцитов	+	снижается	Замедление сердечной проводимости, отложение коллагена. Проапоптоз.	Гипертрофия миокарда, ИБС	Аортальный стеноз, Митральный стеноз	+	- +
hsa-miR-21	Pitx2c, SPRY1, STAT3b, Smad7, CACNA1C, CACNB2, PDCCD4	Повышение Rac1, CTGF, LOX. Активирует путь Ras / MEK / ERK; активирует профилолитические медиаторы LOX и CTGF; внутриклеточная активация Discet и Droscha	+	повышается	Ангиотензин II индуцированный фиброз, в следствие изменения выживаемости фибробластов, скрещивание и синтез внеклеточного коллагена	Гипертрофия миокарда	Аортальный стеноз	+	+
hsa-miR-23		Повышение PI3K	+	повышается	Пролиферация и миграция клеток	Гипертрофия миокарда		-	+
hsa-miR-25		Активирует RyR, активируют кальциевый канал	+	повышается	Увеличение задержки после реполяризации и триггерная активность			+	-
hsa-miR-26	↓ TRPC3, ↓ KCNJ2, NFAT	Активация Ik1, Kir 2.1. Усиление белка IK1/Kir2.1; активация системы calcineurin/NFAT приводит к снижению активности LTCC	+	снижается	Сокращение потенциала действия предсердий за счёт укорочения APD	Клапанная патология	Митральный стеноз, Аортальный стеноз, 2х створчатый аортальный клапан	+	+
hsa-miR-29	↓ COL1A1, COL3A1, FBN, TGF-β, NF-κB	Регулирует образования коллагенов I и III типов, фибриллина. Повышенная экспрессия гена-мишени ECM	+	снижается	Коллаген-индуцированный фиброз миокарда	Гипертрофия миокарда	Аортальный стеноз		
hsa-miR-30	↓ Snail 1, ↑ KCNJ3, CTGF	Регулирует образования коллагена I типа, за счёт повышенного производства ECM	+	снижается	Коллаген-индуцированный интерстициальный фиброз миокарда	Клапанная патология, Гипертрофия миокарда	Аортальный стеноз, 2х створчатый аортальный клапан	+	

Таблица 1. Продолжение

Семейства микроРНК	Целевые гены	Регуляция белков, Активация каналов	Ремоделирование миокарда		Механизм развития ФП	Влияние на сердце		
			Электрическое	Структурное		Влияние на миокард	Развитие клапанной патологии	Наибольшая концентрация
hsa-miR-106		Активирует RyR, активируют кальциевый канал	+		Увеличенная задержка после деполаризации и триггерная активность			
hsa-miR-133	CTGF, TGF-βR1, TGF-βR2, HERG	Инактивирует I _{Kr} , I _{Ks} , кальциевый канал. Взаимодействует с 3'-UTR mРНК CTGF; upregulation TGF-βR1 и TGF-βR2	+	+	Изменения в механизме реполяризации. Увеличивает интерстициальный фиброз и хроническое восстановление; увеличивает синтез коллагена, а производство ECM приводит к фиброзу	Гипертрофия миокарда, ИБС	Аортальный стеноз	+
hsa-miR-150		Повышение с-myrp	+		Коллаген-индуцированный фиброз предсердий и агрегация тромбоцитов	Гипертрофия миокарда, ИБС		-
hsa-miR-208	CACNA1C, CACNB2, ↑ Thrp1, myostatin., GATA4, ↑ Sox5, Sox6							
hsa-miR-328	CACNA1C, CACNB1	Инактивирует ICaL, кальциевый канал	+		Уменьшение канала Ca ²⁺ L-типа (сокращение ICaL)			
hsa-miR-499	↑ KCNN3	Повышение MYH 7. Подавление экспрессии белка SK3	+	+	Пролиферация и миграция клеток. Изменение проводимости	ИБС		+
hsa-miR-590	↓ TGF-βR2	Повышение TGF-BETA R II	+		Коллаген-индуцированный фиброз миокарда	Миокардит		

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

вании в тканях предсердий [25]. И наоборот, была обнаружена большая доля семейств микроРНК, концентрация которых снижена в плазме, но повышена в тканях у пациентов с ФП. Эти результаты показывают, что дифференциальная экспрессия в тканях предсердий необязательно совпадает с наличием их в плазме крови и наоборот. Можно предположить, что избыточная экспрессия в предсердной ткани может быть результатом активного процесса удержания микроРНК в клетке или захвата микроРНК из кровотока [14, 15, 18]. Описаны различия в локализации отдельных микроРНК в разных группах пациентов в зависимости от вида ФП. Так, тканевые микроРНК с чаще ассоциировались пароксизмальной формой ФП. Для 20 циркулирующих в крови микроРНК продемонстрирована более высокая их экспрессия у пациентов с ФП по сравнению с лицами контрольной группы, имевшими синусовый ритм, а для 43 микроРНК продемонстрирована более низкая экспрессия [13, 14].

Роль интервенционного лечения в экспрессии микроРНК. Неэффективность медикаментозного лечения ФП инициировала разработку и развитие интервенционных способов лечения. В настоящее время известны механизмы развития ФП и анатомические области зарождения ФП. Катетерная и хирургическая аблации направлены на деструкцию очагов ФП и предотвращение выхода электрического сигнала из определенной анатомической области для сохранения главенствования синусового ритма [26-28]. Электрофизиологические нарушения и фиброз предсердий являются важным субстратом для начала и поддержания ФП [6, 29]. Возникшие электрофизиологические нарушения связаны с нарушением работы калиевых и/или кальциевых ионных каналов, что приводит к аномальным формированиям электрического импульса в кардиомиоцитах и распространению его по миокарду [6, 29]. Нарушения синтеза, деградации и отложения коллагена приводят к фиброзу предсердий [5, 8]. Причины возникновения этих процессов описаны выше, на эти патофизиологические изменения влияют также генетические факторы. Уже определены циркулирующие микроРНК, влияющие на все эти процессы, выделены предикторы активации, оценена экспрессия определенных микроРНК у пациентов с ФП [29, 30] (рисунок 1).

Изучение микроРНК у пациентов при интервенционном лечении ФП (катетерная или хирургическая РЧА) выявило возможное динамическое изменение микроРНК и обратное влияние на ремоделирование предсердий [6, 28, 30]. При изучении микроРНК у пациентов с ФП, подвергшихся процедуре катетерной РЧА, было обнаружено, что в сравнении с контрольной группой экспрессия микроРНК 25 семейств была снижена до РЧА и повысилась после РЧА, а экспрессия микроРНК 40 других

семейств изменилась противоположным образом. В результате было высказано предположение, что такие микроРНК, как miR-30b-5p, miR-377-5p и miR-199a-3p/miR-199b-3p, регулируют возникновение и развитие ФП. При выполнении РЧА, возможно, меняется их экспрессия; т.о. количественное изменение микроРНК может оказывать воздействие на электрическое и структурное ремоделирование сердца и влиять на поддержание синусового ритма после РЧА [30]. Другие авторы описали miR-21, как ключевой транскрипционный регулятор структурного ремоделирования предсердий при ФП. На мышинной модели было продемонстрировано увеличение экспрессии miR-21 после катетерной аблации.

Изучение микроРНК miR-150, являющейся распространённым посттранскрипционным регулятором для перфорина 1 в мышинных и человеческих природных клетках-киллерах, подавляющим литическую активность клеток в иммунной системе, также показало ее значимость в лечении ФП [31]. При выполнении катетерной аблации у пациентов с ФП ее уровень увеличился в 3 раза, демонстрируя динамическое изменение [6]. В результате сделан вывод, что miR-150 является биомаркером эффективности аблационного лечения ФП у отдельных пациентов, и ее можно применять для оценки эффективности лечения ФП в клинической практике [30]. Имеются данные о снижении уровней экспрессии miR409-3p и miR-432 в плазме крови пациентов с ФП, перенесших катетерную аблацию. МикроРНК miR-30b-5p, miR-377-5p и miR-199a-3p/miR-199b-3p были определены как маркеры диагностики и оценки результатов лечения ФП с помощью РЧА. При анализе результатов по микроРНК у пациентов после РЧА, полученных разными авторами, была обнаружена повышенная активность miR-454, miR-374a, miR-9, miR-152 и miR-664, и сниженная активность miR-874, miR-486-5p, miR-328, miR-338-5p, miR-766, miR-409-3p, miR-16-2, miR-487b, miR-493, miR-432 и miR-4732-3p [21, 29, 30].

Применяя метод деструкции в тканях предсердий (аблация) у пациентов с ФП, можно изменять степень фиброза путем обратного ремоделирования предсердий. После аблации развитие фиброза останавливается, что, в свою очередь, изменяет в ту или иную сторону количественное содержание микроРНК определенных семейств, уровень которых можно идентифицировать как предикторы эффективности лечения [6, 30].

Исходя из имеющихся данных, можно сделать предположение, что в результате РЧА у пациентов с ФП может изменяться экспрессия микроРНК на тканевом уровне. Определение специфических циркулирующих и тканевых семейств микроРНК у пациентов с ФП даст возможность прогнозировать результаты примененного лечения и использо-

вать микроРНК в качестве диагностических маркеров. Также возможно рассмотреть взаимосвязь между уровнем экспрессии микроРНК и стадийностью течения ФП.

По имеющейся в настоящее время информации о семействах микроРНК, их обнаружении и изменении под действием интервенционного лечения, нами были установлены наиболее значимые микроРНК у пациентов с ФП и клапанной патологией сердца (таблица 1). В таблице представлены микроРНК, вовлеченные в структурное и электрическое ремоделирование миокарда, соответственно, данные об изменениях их экспрессии, средовой локализации, влиянии на сердце и механизм развития ФП.

Несмотря на большой объем информации и результатов исследований, все же нет достаточных доказательств для внедрения текущих результатов в клиническую практику лечения ФП у пациентов с клапанной патологией сердца. Будущие исследования должны быть сфокусированы на изучении прогностической значимости определенных кардиоспецифических микроРНК во взаимном влиянии на ФП и интервенционное лечение.

Заключение

В последнее десятилетие микроРНК были предложены в качестве биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний и показали свою роль в патофизиологии ФП. Определены микроРНК, участвующие в ремоделировании предсердий путем электрического и структурного воздействия, способствующие развитию и поддержанию ФП.

Сейчас уже неоспорим тот факт, что интервенционные методы лечения ФП, будь то хирургическая или катетерная абляция, являются эффективной тактикой лечения и поддержания синусового ритма. Катетерная абляция изменяет электрическую карту предсердий и приводит к обратному их ремоделированию, оказывает влияние на экспрессию микроРНК определенных семейств. Аналогичные результаты получены при

хирургической абляции у пациентов с клапанной патологией сердца.

Дальнейшее развитие понимания молекулярной и генетической основы ФП и роли микроРНК может позволить идентифицировать конкретные биомаркеры ФП, тем самым помогать развитию персонализированных терапевтических и хирургических подходов к лечению ФП. Использование микроРНК в качестве биомаркеров электрических и фиброзных изменений в предсердиях поможет в определении электроанатомических изменений у пациентов с ФП, что найдет непосредственное применение в хирургии.

Одна из будущих перспектив в исследовании микроРНК — это изучение их у пациентов с клапанной патологией сердца и сопутствующей ФП, синтез генетического подхода и определение верного хирургического решения в лечении ФП, основанного на радиочастотном воздействии на предсердия. Учитывая имеющуюся информацию о роли микроРНК и связи с катетерной абляцией, необходимо проследить экспрессию микроРНК при выполнении хирургической абляции у пациентов с клапанной и неклапанной патологией сердца. Стоит отметить, что в имеющихся исследованиях не описаны стандартизированные методики извлечения и обработки сердечной ткани во время операции. Это приводит к необходимости стандартизации извлечения и обработки тканей сердца, прежде чем дифференцировать тканевые и циркулирующие микроРНК. На основе знаний о микроРНК и их роли в формировании ФП можно определить респондеров и нереспондеров на абляционный метод лечения; эти знания могут использоваться на начальном этапе для скрининга.

В конечном итоге знание о микроРНК и их роли поможет усовершенствовать лечение, улучшить качество жизни и повлиять на снижение сердечно-сосудистой смертности.

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

Литература/References

1. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, et al. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol.* 2013;167:1807-24. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.093.
2. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* 2014;114:1453-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
4. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterisation, and clinical implication. *Europace.* 2016;18(10):1455-90. doi:10.1093/europace/euw161.
5. Wakili R, Voigt N, Kaab S, et al. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest.* 2011;121:2955-68. doi:10.1172/JCI46315.
6. McManus DD, Tanriverdi L, Esa N, et al. Plasma microRNAs are associated with atrial fibrillation and change after catheter ablation (the miRhythm study). *Heart Rhythm.* 2015;12(1):3-10. doi:10.1016/j.hrthm.2014.09.050.
7. Santulli G, Iaccarino G, De Luca N, et al. Atrial fibrillation and microRNAs. *Front Physiol.* 2014;5:15. doi:10.3389/fphys.2014.00015.
8. Jalife J. Déjà vu in the theories of atrial fibrillation dynamics. *Cardiovasc Res.* 2011;89(4):766-75. doi:10.1093/cvr/cvq364.

9. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by Long Noncoding RNAs. Annual Review of Biochemistry. 2012;81:145-66. doi:10.1146/annurev-biochem-051410-092902.
10. Filatov AG, Tarashvili EG. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. Annals of arrhythmology. 2012;9(2):5-13. (In Russ.) Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии. 2012;9(2):5-13.
11. Tatarsky BA, Popov SV, Kazennova NV. Atrial fibrillation and heart failure: approaches to antithrombotic therapy. Russ J Cardiol. 2017;(7):132-8. (In Russ.) Татарский Б.А., Попов С.В., Казеннова Н.В. Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность: подходы к антитромботической терапии. Российский кардиологический журнал. 2017;(7):132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-132-138.
12. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2014;130(23):2071-104. doi:10.1161/CIR.0000000000000040.
13. Kawasaki M, Berger WR, Neefs J, et al. Send to MicroRNAs in Atrial Fibrillation: from Expression Signatures to Functional Implications. Cardiovasc Drugs Ther. 2017;31(3):345-65. doi:10.1007/s10557-017-6736-z.
14. McManus DD, Lin H, Tanriverdi K, et al. Relations between circulating microRNAs and atrial fibrillation: data from the Framingham Offspring Study. Heart Rhythm. 2014;11(4):663-9. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.018.
15. Krogstad LE, Slagsvold KH, Wahba A. Remote ischemic preconditioning and incidence of postoperative atrial fibrillation. Scand Cardiovasc J. 2015;49(3):117-22. doi:10.3109/14017431.2015.1010565.
16. Yamac AH, Kucukbuzcu S, Ozansoy M, et al. Altered expression of micro-RNA 199a and increased levels of cardiac SIRT1 protein are associated with the occurrence of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. Cardiovasc Pathol. 2016;25:232-6. doi:10.1016/j.carpath.2016.02.002.
17. Yamac AH, Huyut MA, Yilmaz E, et al. MicroRNA 199a Is Downregulated in Patients After Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Is Associated with Increased Levels of Sirtuin 1 (SIRT 1) Protein and Major Adverse Cardiovascular Events at 3-Year Follow-Up. Med Sci Monit. 2018;24:6245-54. doi:10.12659/MSM.912065.
18. Goren Y, Meiri E, Hogan C, et al. Relation of reduced expression of miR-150 in platelets to atrial fibrillation in patients with chronic systolic heart failure. Am J Cardiol. 2014;113:976-81. doi:10.1016/j.amjcard.2013.11.060.
19. Liu H, Qin H, Chen G, et al. Comparative expression profiles of microRNA in left and right atrial appendages from patients with rheumatic mitral valve disease exhibiting sinus rhythm or atrial fibrillation. J Transl Med. 2014;12:90. doi:10.1186/1479-5876-12-90.
20. Cooley N, Cowley MJ, Lin RC, et al. Influence of atrial fibrillation on microRNA expression profiles in left and right atria from patients with valvular heart disease. Physiol. Genomics. 2012;44(3):211-9. doi:10.1152/physiolgenomics.00111.2011.
21. Jiang X, Tsitsiou E, Herrick SE, et al. MicroRNAs and the regulation of fibrosis. FEBS J. 2010;277:2015-21. doi:10.1111/j.1742-4658.2010.07632.x.
22. Gangwar RS, Rajagopalan S, Natarajan R, et al. Noncoding RNAs in Cardiovascular Disease: Pathological Relevance and Emerging Role as Biomarkers and Therapeutics. Am J Hypertens. 2018;31(2):150-65. doi:10.1093/ajh/hpx197.
23. Liu H, Chen GX, Liang MY, et al. Atrial fibrillation alters the microRNA expression profiles of the left atria of patients with mitral stenosis. BMC Cardiovasc Disord. 2014;14:10. doi:10.1186/1471-2261-14-10.
24. Coffey S, Williams MJ, Phillips LV, et al. Integrated microRNA and messenger RNA analysis in aortic stenosis. Sci Rep. 2016;6:36904. doi:10.1038/srep36904.
25. Lu Y, Zhang Y, Wang N, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation. Circulation. 2010;122:2378-87. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958967.
26. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012;33(21):2719-47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
27. Mamchur IN, Chichkova TY, Karetnikova VN, et al. Left atrial mechanical function and its disorders after pulmonary vein antrum isolation. Complex Problems of Cardiovascular Diseases. 2018;7(2):137-45. (In Russ.) Мамчур И.Н., Чичкова Т.Ю., Каретникова В.Н. и др. Механическая функция левого предсердия и ее нарушения после антральной изоляции легочных вен. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(2):137-45. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-137-145.
28. Abdulianov IV, Sungatullin MA, Vagizov II, et al. Comparison of the effectiveness of surgical treatment of persistent atrial fibrillation using biatrial and left atrial radiofrequency ablation in patients with mitral valve replacement. Practical medicine. 2018;16(9):62-8. (In Russ.) Абдульянов И.В., Сунгатуллин М.А., Вагизов И.И. и др. Сравнение эффективности хирургического лечения персистирующей фибрилляции предсердий с помощью биатриальной и левопредсердной радиочастотной абляции у пациентов при протезировании митрального клапана. Практическая медицина. 2018;16(9):62-8. doi:10.32000/2072-1757-2018-9-62-68.
29. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, et al. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. Circulation. 2017;136:583-96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163.
30. Sardu C, Santamaria M, Paolisso G, et al. MicroRNA expression changes after atrial fibrillation catheter ablation. Pharmacogenomics. 2015;16(16):1863-77. doi:10.2217/pgs.15.117.
31. Adam O, Theobald K, Lavall D, et al. Increased lysyl oxidase expression and collagen cross-linking during atrial fibrillation. J Mol Cell Cardiol. 2011;50(4):678-85. doi:10.1016/j.yjmcc.2010.12.019.

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/subscription

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

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

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

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

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

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

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 19 5'2020 Часть 2

Главный редактор

Оганов Р. Г. (Москва)

Заместители главного редактора

Драпкина О. М. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Ответственный редактор номера

Концевая А. В. (Москва)

Редакционная коллегия

Бойцов С. А. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Бузиашивили Ю. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Бубнова М. Г. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Ойроткинова О. Ш. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Подзолков В. И. (Москва)

Галявич А. С. (Казань)

Погосова Н. В. (Москва)

Глезер М. Г. (Москва)

Скрипникова И. А. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Таратухин Е. О. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Толпыгина С. Н. (Москва)

Драпкина О. М. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Калинина А. М. (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 "Силицея-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.roscardio.ru/ru/subscription

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

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

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

Periodicity — 6 issues per year

Circulation — 5 000 copies

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

Translator
Kleschenogov A. S.

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

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

Font's license №180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.19 5'2020 Part 2

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Drapkina O. M. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Buziashvili J. I. (Moscow)

Bubnova M. G. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Veber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjavich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Gorbunov V. M. (Moscow)

Grinshteyn Yu. I. (Krasnoyarsk)

Drapkina O. M. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oynotkinova O. Sh. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pogosova N. V. (Moscow)

Scripnikova I. A. (Moscow)

Taratukhin E. O. (Moscow)

Tolpygina S. N. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shljahto E. V. (St-Petersburg)

International advisory board

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

Senior editor

Metelskaya V. A. (Moscow)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow)

Editorial office address

Petroverigskiy per. 10, str. 3,
Moscow 101990, Russia
Tel./Fax: +7 (495) 621 01 22;
Tel. +7 (495) 623 86 36
e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

Publisher:

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

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А.,
Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э.,
Капустина А. В., Муромцева Г. А., Швабская О. Б.,
Драпкина О. М.

Артериальная гипертензия и характер питания
взрослой популяции. Результаты российского
эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ

Атеросклероз

Жаткина М. В., Гаврилова Н. Е., Макарова Ю. К.,
Метельская В. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М.
Мультифокальный атеросклероз: диагностика
с помощью пробы Целермайера

Аритмии сердца

Царева Е. Н., Давтян К. В., Топчян А. Г.,
Харлап М. С., Калемберг А. А., Брутян А. А.,
Ефимова И. А., Богданова Н. Л.

Изучение взаимосвязи маркеров воспаления
в сыворотке крови и рецидивирования
фибрилляции предсердий у пациентов,
перенесших катетерную изоляцию легочных вен

Ильницкий А. Н., Процаев К. И., Коршун Е. И.,
Кравченко Е. С., Покачалова М. А.

Прогрессивный комплексный подход к тактике
ведения гериатрических пациентов с нарушениями
сердечного ритма

Острый коронарный синдром

Шеховцова Л. В., Осипова О. А., Чефранова Ж. Ю.,
Коваленко И. Б., Лыков Ю. А., Авдеева И. В.

Влияние антагонистов минералокортикоидных
рецепторов на маркеры электрофизиологической
нестабильности миокарда левого желудочка
у больных, перенесших острый коронарный
синдром с подъемом сегмента ST с промежуточной
фракцией выброса в ранний и отдаленный
периоды заболевания

Хроническая сердечная недостаточность

Осипова О. А., Гостева Е. В., Чефранова Ж. Ю.,
Жернакова Н. И., Лыков Ю. А., Авдеева И. В.

Влияние фармакотерапии на динамику маркеров
обмена коллагена у больных хронической
сердечной недостаточностью с промежуточной
фракцией выброса на фоне ишемической болезни
сердца в старших возрастных группах

Исследования и регистры

Андреев Е. Ю., Лукьянов М. М., Якушин С. С.,
Маковеева А. Н., Воробьев А. Н., Переверзева К. Г.,
Кудряшов Е. В., Кляшторный В. Г., Диндикова В. А.,
Смирнов А. А., Бойцов С. А., Драпкина О. М.

Ранняя кардиоваскулярная multimorbidity
в амбулаторной и госпитальной практике:
возрастные характеристики и медикаментозное
лечение пациентов (данные регистров РЕКВАЗА
и РЕКВАЗА-КЛИНИКА)

Александров А. А., Розанов В. Б., Котова М. Б.,
Иванова Е. И., Драпкина О. М.

Раннее начало курения и изменения показателей
ожирения, уровня артериального давления
и липидного спектра крови у лиц мужского пола:
результаты 26-летнего проспективного исследования

Contents

Original articles

Arterial hypertension

155 Karamnova N. S., Maksimov S. A., Shalnova S. A.,
Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E.,
Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Shvabskaya O. B.,
Drapkina O. M.

Hypertension and dietary patterns of the adult
population. Results of the Russian epidemiological
study ESSE-RF

Atherosclerosis

163 Zhatkina M. V., Gavrilova N. E., Makarova Yu. K.,
Metelskaya V. A., Rudenko B. A., Drapkina O. M.
Diagnosis of multifocal atherosclerosis using
the Celermajer test

Arrhythmias

170 Tsareva E. N., Davtyan K. V., Topchyan A. G.,
Kharlap M. S., Kalemberg A. A., Brutyan A. A.,
Efimova I. A., Bogdanova N. L.
Relationship between serum inflammatory markers
and recurrent atrial fibrillation in patients undergoing
pulmonary vein isolation

176 Il'inskiy A. N., Proshchaev K. I., Korshun E. I.,
Kravchenko E. S., Pokachalova M. A.
Progressive multifaceted approach to the management
of geriatric patients with cardiac arrhythmias

Acute coronary syndrome

182 Shekhovtsova L. V., Osipova O. A., Chefranova Zh. Yu.,
Kovalenko I. B., Lykov Yu. A., Avdeeva I. V.
Influence of aldosterone antagonists on markers
of electrophysiological instability in patients with heart
failure with mid-range ejection fraction after ST-segment
elevation acute coronary syndrome in the short- and
long-term periods

Chronic heart failure

188 Osipova O. A., Gosteva E. V., Chefranova Zh. Yu.,
Zhernakova N. I., Lykov Yu. A., Avdeeva I. V.
Effect of therapy on the dynamics of collagen
metabolism markers in older patients with heart failure
with mid-range ejection fraction and coronary artery
disease

Studies and registers

195 Andreenko E. Yu., Lukyanov M. M., Yakushin S. S.,
Makoveeva A. N., Vorobiev A. N., Pereverzeva K. G.,
Kudryashov E. V., Klyashtorny V. G., Dindikova V. A.,
Smirnov A. A., Boytsov S. A., Drapkina O. M.
Early cardiovascular multimorbidity in out-
and in-patient care: age characteristics and medication
therapy (data from the REKVAZA and REKVAZA-
CLINIC registries)

204 Aleksandrov A. A., Rozanov V. B., Kotova M. B.,
Ivanova E. I., Drapkina O. M.
Early smoking initiation and changes in body weight,
blood pressure and lipid profile in males: results
of a 26-year prospective study

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Толпыгина С. Н., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Комкова Н. А., Загребельный А. В., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.

Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ

Эпидемиология и профилактика

Евстифеева С. Е., Капустина А. В., Никонов Е. Л., Доценко А. Н., Прохоренко Е. В., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Карамнова Н. С., Муromтсева Г. А., Назаров Б. М., Шалнова С. А., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭГИДА-Москва
Возрастные и гендерные характеристики поведенческих факторов риска и приверженности здоровому образу жизни у москвичей

Суворова Е. И., Концевая А. В., Рыжов А. П., Мырзаматова А. О., Муканеева Д. К., Худяков М. Б., Драпкина О. М.

Систематизация эффективных мер популяционной профилактики в условиях неопределённости: онтологический подход

Совет экспертов

Драпкина О. М., Мартынов А. И., Байда А. П., Балан В. Е., Баранов И. И., Власова Е. Е., Воробьев П. А., Волкова С. А., Гайдук И. Ю., Горностаева Ж. А., Григорьева Н. Ю., Доброхотова Ю. Э., Дворецкий Л. И., Дикке Г. Б., Долгушина В. Ф., Дуничева О. В., Елисеева Е. В., Иванова Э. В., Корягина Н. А., Куняева Т. А., Купаев В. И., Митина Т. А., Можейко М. Е., Обоскалова Т. А., Орлова С. В., Пестрикова Т. Ю., Санина Н. П., Сас Е. И., Сафуанова Г. Ш., Соколова Т. М., Стуклов Н. И., Тов Н. Л., Трибунцева Л. В., Умарова З. А., Фаткуллина Л. С., Фендрикова А. В., Хлынова О. В., Шавкута Г. В., Шарাপова Ю. А., Ших Е. В., Шепель Р. Н., Кабурова А. Н.

Резолюция экспертного совета “Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации”

Клинический случай

Фомин В. Н., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Васильев Д. К., Драпкина О. М.

Возможности оптической когерентной томографии в дифференциальной диагностике морфологии рестеноза и неоатеросклероза стента

Обзоры литературы

Близнюк С. А., Бубнова М. Г., Ежов М. В.
Семейная гиперхолестеринемия: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь

Драпкина О. М., Джисоева О. Н.
Прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах

Бунова С. С., Жернакова Н. И., Федорин М. М., Скирденко Ю. П., Осипова О. А.
Эффективная антигипертензивная терапия: фокус на управление приверженностью

211 Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Tolpygina S. N., Voronina V. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Komkova N. A., Zagrebelsky A. V., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.

Main factors of adherence to new oral anticoagulants and its dynamics in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: results of the ANTEY study

Epidemiology and prevention

220 Evstifeeva S. E., Kapustina A. V., Nikonov E. L., Dotsenko A. N., Prokhorenko E. V., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Karamnova N. S., Muromtseva G. A., Nazarov B. M., Shalnova S. A., Drapkina O. M. on behalf of the participants in the AEGIDA-Moscow study
Age and sex characteristics of behavioral risk factors and adherence to a healthy lifestyle in Muscovites

230 Suvorova E. I., Kontsevaya A. V., Ryzhov A. P., Myrзаматова А. О., Mukaneeva D. K., Khudyakov M. B., Drapkina O. M.

Systematization of effective population-based preventive measures under uncertainty: an ontological approach

Expert council

236 Drapkina O. M., Martynov A. I., Baida A. P., Balan V. E., Baranov I. I., Vlasova E. E., Vorobiev P. A., Volkova S. A., Gaiduk I. Yu., Gornostaeva Zh. A., Grigorieva N. Yu., Dobrokhotova Yu. E., Dvoretzkiy L. I., Dikke G. B., Dolgushina V. F., Dunicheva O. V., Eliseeva E. V., Ivanova E. V., Koryagina N. A., Kunyaeva T. A., Kupaev V. I., Mitina T. A., Mozheiko M. E., Oboskalova T. A., Orlova S. V., Pestrikova T. Yu., Sanina N. P., Sas E. I., Safuanova G. Sh., Sokolova T. M., Stuklov N. I., Tov N. L., Tribuntseva L. V., Umarova Z. A., Fatkullina L. S., Fendrikova A. V., Khlynova O. V., Shavkuta G. V., Sharapova Yu. A., Shikh E. V., Shepel R. N., Kaburova A. N.

Resolution of the expert council “Relevant issues of iron deficiency in the Russian Federation”

Clinical case

242 Fomin V. N., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Vasilev D. K., Drapkina O. M.
Optical coherence tomography in differential diagnosis of the morphology of in-stent restenosis and neoaterosclerosis

Literature reviews

247 Bliznyuk S. A., Bubnova M. G., Ezhov M. V.
Familial hypercholesterolemia: current status of the problem, treatment, and prevention

253 Drapkina O. M., Dzhiyeva O. N.
Predictive value of brain natriuretic peptide for cardiovascular risk assessment in non-cardiac surgery

259 Bunova S. S., Zhernakova N. I., Fedorin M. M., Skirdenko Yu. P., Osipova O. A.
Effective antihypertensive therapy: focus on adherence management

Артериальная гипертензия и характер питания взрослой популяции. Результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ

Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Швабская О. Б., Драпкина О. М.

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

Развитие и прогноз артериальной гипертензии (АГ) зависит от характера питания.

Цель. Изучить ассоциации характера питания с АГ у взрослого населения.

Материал и методы. Анализ выполнен на данных представительных выборок 13 регионов РФ неорганизованного мужского и женского населения 25-64 лет (19520 человек, 7329 мужчин, 12191 женщина). Отклик составил ~80%. Оценка питания выполнена частотным методом.

Результаты. Мужчины с артериальным давлением (АД) >140/90 мм рт.ст. чаще потребляют мяскоколбасные изделия — ОШ=1,08 [95% ДИ: 1,02-1,16 ($p=0,011$)], реже — свежие овощи/фрукты — 0,94 [0,89-0,96] ($p=0,028$), молочные продукты: молоко, кефир — 0,92 [0,87-0,97] ($p=0,0041$), сметану — 0,90 [0,84-0,96] ($p=0,0021$), творог — 0,92 [0,85-0,99] ($p=0,034$) и сладости — 0,91 [0,86-0,96] ($p=0,00071$). Женщины с АД >140/90 мм рт.ст. реже потребляют свежие овощи/фрукты — 0,95 [0,90-0,99] ($p=0,032$), молоко, кефир — 0,95 [0,91-0,99] ($p=0,040$), творог — 0,95 [0,90-0,99] ($p=0,047$), сыр — 0,92 [0,88-0,97] ($p=0,00083$) и сладости — 0,89 [0,85-0,93] ($p<0,00001$). У лиц с АГ чаще в рационе присутствуют рыбопродукты, сырые овощи/фрукты, реже — сладости, сахар и молочные продукты. Потребление мяскоколбасных изделий не отличается у лиц с АГ и без АГ, как и привычка досаливания блюд. Меньше соли в рационе лиц, принимающих антигипертензивные препараты (АГП). Мужчины реже потребляют соленья, но не мяскоколбасные изделия, избыточное потребление соли снижается — 0,90 [0,83-0,98] ($p=0,018$). Женщины, принимающие АГП, меньше потребляют мяскоколбасных изделий, но без влияния на уровень

соли в рационе. У лиц, принимающих АГП: среди мужчин (на 13%) и среди женщин (на 10%) выше потребление сырых овощей/фруктов и ниже — сахара. Среди лиц, принимающих АГП, чаще кардиопротективный тип питания: на 12% среди женщин и на 33% среди мужчин, рацион здорового питания чаще (на 29%) только среди мужчин. Женщины, принимающие АГП, но не достигающие целевого АД, чаще потребляют мяскоколбасные изделия — 1,14; [1,06-1,22] ($p=0,00044$), а мужчины — молочные продукты высокой жирности — 1,20 [1,03-1,39] ($p=0,022$).

Заключение. Лица с АГ по сравнению с лицами без АГ чаще потребляют овощи/фрукты, но потребление продуктов с высоким содержанием соли остается без изменений.

Ключевые слова: характер питания, пищевые привычки, рацион, артериальная гипертензия, алиментарно-зависимые факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/05-2020

Получена рецензия 24/06-2020

Принята к публикации 27/08-2020



Для цитирования: Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Швабская О. Б., Драпкина О. М. Артериальная гипертензия и характер питания взрослой популяции. Результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2570. doi:10.15829/1728-8800-2020-2570

Hypertension and dietary patterns of the adult population. Results of the Russian epidemiological study ESSE-RF

Karamnova N. S., Maksimov S. A., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Shvabskaya O. B., Drapkina O. M.

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

The development and prognosis of hypertension (HTN) depends on the dietary patterns.

Aim. To study the associations of dietary patterns with HTN in the adult population.

Material and methods. The analysis was carried out on the data of representative samples of male and female population from 13 regions of Russia. The age ranged from 25 to 64 years ($n=19,520$; men, 7329; women, 12191). The response rate was approximately 80%.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nkaramnova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (985) 997-76-50

[Карамнова Н. С. — к. м. н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Максимов С. А. — д. м. н., в. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Шальнова С. А. — д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Евстифеева С. Е. — к. м. н., с. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Имаева А. Э. — к. м. н., с. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, 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, Швабская О. Б. — н. с. лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0001-9786-4144, Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Results. Men with blood pressure (BP) >140/90 mm Hg more often consume meat and sausage products (OR, 1,08 [95% CI, 1,02-1,16]; $p=0,011$), less often — fresh vegetables/fruits (0,94 [0,89-0,96]; $p=0,028$), dairy products: milk, kefir (0,92 [0,87-0,97]; $p=0,0041$), sour cream (0,90 [0,84-0,96]; $p=0,0021$), cottage cheese (0,92 [0,85-0,99]; $p=0,034$) and sweets (0,91 [0,86-0,96]; $p=0,00071$). Women with BP >140/90 mm Hg less often consume fresh vegetables/fruits (0,95 [0,90-0,99]; $p=0,032$), milk, kefir (0,95 [0,91-0,99]; $p=0,040$), cottage cheese (0,95 [0,90-0,99]; $p=0,047$), cheese (0,92 [0,88-0,97]; $p=0,00083$) and sweets (0,89 [0,85-0,93]; $p<0,00001$). Persons with HTN more often consume fish products, fresh vegetables/fruits, less often — sweets, sugar and dairy products. Consumption of meat and sausage products does not differ in persons with/without HTN, as well as the habit of adding more salt. People taking antihypertensive medications (AHM) consume less salt. Men consume pickles less often, but not meat and sausage products; excess salt intake decreased (0,90 [0,83-0,98]; $p=0,018$). Women taking AHM consume meat and sausage products, but without affecting the salt level in diet. In persons taking AHM: among men (by 13%) and among women (by 10%), the consumption of fresh vegetables/fruits is higher and sugar — lower. Among people taking AGHM the cardioprotective type of diet is more common: by 12% among women and by 33% among men; a healthy diet is more common (by 29%) only among men. Women taking AHM and not reaching the target BP more often consume meat and sausage products (1,14; [1,06-1,22]; $p=0,00044$), and men — high-fat dairy products (1,20 [1,03-1,39]; $p=0,022$).

Conclusion. People with hypertension are more likely to consume vegetables/fruits than those without hypertension, but the intake of high-sodium foods remains unchanged.

Key words: dietary patterns, food habits, diet, hypertension, dietary risk factors.

Relationships and Activities: none.

Karamnova N. S.* ORCID: 0000-0002-8604-712X, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Shvabskaya O. B. ORCID: 0000-0001-9786-4144, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
nkaramnova@gnicpm.ru

Received: 06/05-2020

Revision Received: 24/06-2020

Accepted: 27/08-2020

For citation: Karamnova N. S., Maksimov S. A., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Shvabskaya O. B., Drapkina O. M. Hypertension and dietary patterns of the adult population. Results of the Russian epidemiological study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2570. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2570

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ЭССЕ-РФ — многоцентровое эпидемиологическое исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации".

Характер питания, ожирение и высокое систолическое артериальное давление (АД) являются тремя основными факторами риска, способствующими глобальному бремени хронических неинфекционных болезней. Поскольку эти факторы риска тесно взаимосвязаны, очевидно, что питание является ключевым компонентом увеличения массы тела и последующего увеличения АД [1]. Приверженность к рациону здорового питания, богатого продуктами растительного происхождения с низким содержанием мяса и продуктов глубокой промышленной переработки, положена в основу стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии (АГ) [2, 3].

АГ является алиментарно-зависимым заболеванием и во многом ее развитие и прогноз определяются характером питания человека. Отдельные нутриенты, такие как натрий, калий, насыщенные жиры, пищевые волокна, вносящие вклад в развитие АГ, уже хорошо изучены. Так, уменьшение потребления натрия и увеличение потребления калия независимо оказывают гипотензивный эффект [4-8]. Это послужило основой для разработки ряда конкретных рекомендаций по уровню потребления данных нутриентов во многих странах [9, 10]. Однако нутриенты не потребляются изолированно, они

входят в многокомпонентный состав пищевых продуктов. Поэтому корректнее оценивать уровень потребления пищевых продуктов, являющихся значимыми источниками данных нутриентов в рационе питания в сочетании с другими группами пищевых продуктов, входящих в рацион или модель питания. Комплексная коррекция характера питания является более эффективной в снижении АД, чем изолированное воздействие на уровень потребления отдельного нутриента, что и было использовано в разработке рациона DASH, а потом продемонстрировано в результатах исследований по оценке клинической эффективности данной диеты [11]. Убедительным примером клинической эффективности коррекции АД и протективного действия на рацион в целом является и приверженность к Средиземноморскому или Скандинавскому типам питания [12-14]. Недавний систематический обзор и метаанализ влияния рационов питания на АД у взрослых, включающий 5014 участников, показал, что DASH рацион, Средиземноморская и Скандинавская модели питания оказывают значительное влияние на снижение как систолического, так и диастолического АД [14].

Рационы, характеризующиеся высоким потреблением фруктов, овощей, цельнозерновых про-

дуктов, бобовых, орехов, семян, листовой зелени, рыбы, молочных продуктов и низким потреблением мяса, сладостей и алкоголя, способствуют значительному снижению АД в популяции [15]. И, как отмечают авторы обзора, влияние характера питания на АД прослеживается в разных странах (США, Италия, Бразилия, Норвегия, Швеция, Дания, Финляндия, Австрия, Франция, Испания, Иран и Германия) и с разными пищевыми традициями [15]. Одновременно авторы Швейцарского 8-летнего проспективного исследования, включившего 2079 участников, отмечают отсутствие связи новых случаев АГ с пищевыми привычками [16], что обосновывает проведение анализа характера питания и ассоциации отдельных привычек питания с АГ в каждой конкретной стране.

Оценка характера питания в целом, а также анализ отдельных пищевых привычек и изучение их ассоциаций с АГ позволяют получить дополнительное понимание отношений между рационом питания и здоровьем человека, а также выделить приоритетные моменты для индивидуальной и популяционной профилактики АГ. В России исследований, посвященных изучению влияния рациона питания на АД в популяции, немного, поэтому целью настоящего исследования явилось изучение ассоциаций характера питания взрослого населения с АГ на современном этапе.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25–64 лет (19520 человек, из них — 7329 мужчин и 12191 женщина) из 13 регионов РФ (Воронежская, Ивановская, Волгоградская, Вологодская, Кемеровская, Тюменская области, города Самара, Оренбург, Владивосток, Томск и Санкт-Петербург, республика Северная Осетия-Алания, Красноярский край), обследованные в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации). Исследование было одобрено НЭК ФГБУ “ГНИЦ ПМ” Минздрава России, ФГБУ “РКНПК” Минздрава России, ФГБУ “ФМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России и центров-соисполнителей. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил ~80% [17].

Для оценки питания и изучения пищевых привычек использовался стандартный вопросник частоты приема основных групп пищевых продуктов (красное мясо, птица, рыба и морепродукты, колбасные изделия и мясные деликатесы, соленья и маринованные продукты, крупы и макаронные изделия, сырые овощи и фрукты, бобовые, кондитерские изделия и сладости, молочные продукты: молоко, кефир, йогурт, сметана/сливки, творог, сыр) с 4 критериями частоты потребления — “не употребляю/редко”; “1–2 раза в мес.”; “1–2 раза в нед.” и “ежедневно/почти ежедневно”. Молочные продукты высокой жирности группировались согласно критериям российских ре-

гламентирующих документов [18]. Критерии оценки адекватности уровня потребления и соответствия рациону здорового питания определялись согласно критериям рекомендаций экспертов ВОЗ [19].

Ежедневное потребление кондитерских изделий, сладостей и/или потребление в день >12 чайных ложек сахара в сырьевом виде расценивалось как “избыточное потребление добавленного сахара”. Избыточное потребление соли определялось при наличии в рационе одновременно 2-х из 3-х позиций: ежедневное потребление колбасных изделий и мясных деликатесов; ежедневное потребление солений и маринадов; досаливание уже приготовленного блюда непосредственно перед употреблением. Модель протективного типа питания включала обязательное присутствие 4-х позиций: ежедневное потребление овощей и фруктов, потребление рыбы не < “1–2 раз в нед.”, использование только растительных масел в процессе приготовления пищи и потребление молочных продуктов с низким содержанием жира.

АГ диагностировалась при систолическом АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическом АД ≥ 90 мм рт.ст., либо при регулярном приеме участником исследования антигипертензивных препаратов (АГП). Клинические параметры измерялись с использованием стандартных методик, изложенных в протоколе данного исследования [20].

Учитывая выраженные половые особенности в характере питания, статистическая обработка материала проводилась отдельно для групп мужчин и женщин. При статистической обработке данных рассчитывался процент категориальных показателей. Для многофакторной оценки ассоциаций ФР с пищевыми привычками использовался логистический регрессионный анализ с корректировкой на возраст, семейное положение, профессиональную занятость, уровень денежного дохода, тип поселения и регион проживания. Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистический анализ данных выполнен в программе Statistica 10. Критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Основные социально-демографические характеристики обследуемого контингента в зависимости от наличия АГ были представлены в публикациях результатов эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [20] и в настоящей статье подробно не приводятся.

В рационе питания лиц с АГ четко прослеживаются выраженные различия в уровне потребления основных групп пищевых продуктов. Данные ежедневного потребления основных групп продуктов мужчинами и женщинами выборки представлены в таблице 1. У лиц с АГ обоего пола чаще присутствуют пищевые привычки протективного характера. В частности, лица с АГ чаще включают в ежедневный рацион рыбо- и морепродукты, сырые овощи и фрукты. При этом кондитерские изделия потребляются ими реже, как и добавленный сахар в сырьевом виде. В отличие от мужчин, женщины с АГ также реже потребляют мясо и чаще включают в меню блюда из птицы по сравнению с лицами, не имеющими АГ.

Таблица 1

Ежедневное потребление основных пищевых продуктов
среди мужчин и женщин в зависимости от наличия АГ

Продукт/привычка	Мужчины, %			Женщины, %		
	Без АГ	С АГ	p	Без АГ	С АГ	p
Красное мясо	51,7	51,7	0,97	39,2	36,0	0,00030
Рыба, морепродукты	9,3	12,9	<0,0001	8,8	11,5	<0,0001
Птица	25,2	26,5	0,20	27,6	29,6	0,012
Мясоколбасные изделия и деликатесы	26,7	27,0	0,77	19,6	20,4	0,29
Соления и маринады	11,3	11,9	0,42	8,6	10,0	0,0083
Крупы, макаронные изделия	42,5	42,2	0,79	39,9	39,5	0,67
Свежие овощи и фрукты	48,3	51,9	0,0016	64,0	66,9	0,0011
Бобовые	3,9	4,8	0,061	5,0	5,0	0,96
Сладости, кондитерские изделия	46,0	40,3	<0,0001	55,0	46,4	<0,0001
Молоко, кефир, йогурт	44,5	44,0	0,65	53,3	53,9	0,49
Сметана, сливки	21,1	20,2	0,33	20,3	20,6	0,68
Творог	14,0	15,1	0,16	19,3	23,8	<0,0001
Сыр	35,5	34,5	0,36	43,7	43,2	0,60
Досаливание блюд	55,8	57,3	0,18	61,5	60,0	0,076
Молоко, кефир, йогурт высокой жирности	76,1	76,1	0,95	67,1	69,4	0,0066
Сметана, сливки высокой жирности	52,9	52,7	0,81	43,6	44,9	0,16
Творог высокой жирности	52,6	51,5	0,36	35,1	34,1	0,21
Сыр высокой жирности	74,1	74,7	0,51	68,1	67,3	0,38
Сахар в сыром виде, в шт. (чайная ложка)	6,1±4,4	5,4±4,4	<0,0001	4,3±3,7	4,1±3,6	0,00034

Таблица 2

Ассоциации ежедневного потребления пищевых продуктов
с риском нарушений в характере питания при наличии АГ

Продукт/Привычка	Мужчины			Женщины		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Красное мясо	1,02	0,97-1,08	0,43	0,99	0,95-1,04	0,73
Рыба, морепродукты	1,09	1,01-1,19	0,049	1,04	0,96-1,12	0,31
Птица	1,04	0,98-1,11	0,21	1,05	1,00-1,10	0,076
Мясоколбасные изделия и деликатесы	1,07	1,01-1,14	0,040	1,04	0,98-1,10	0,21
Соления и маринады	1,00	0,92-1,09	0,99	1,00	0,92-1,08	0,95
Крупы, макаронные изделия	1,00	0,94-1,05	0,89	0,96	0,92-1,01	0,086
Свежие овощи и фрукты	0,97	0,91-1,02	0,24	1,01	0,96-1,06	0,65
Бобовые	1,07	0,93-1,24	0,34	0,93	0,83-1,17	0,15
Сладости, кондитерские изделия	0,90	0,85-0,95	<0,0001	0,89	0,85-0,93	<0,0001
Молоко, кефир, йогурт	0,96	0,91-1,02	0,18	0,95	0,91-0,99	0,032
Сметана, сливки	0,90	0,85-0,96	0,0028	0,96	0,91-1,02	0,16
Творог	0,92	0,85-0,99	0,049	0,94	0,89-0,99	0,043
Сыр	0,98	0,92-1,04	0,46	0,94	0,90-0,99	0,0092
Избыточное потребление соли	1,07	1,01-1,14	0,034	0,96	0,91-1,00	0,074
Избыточное потребление сахара	0,90	0,85-0,95	0,00012	0,89	0,85-0,93	<0,0001

Примечание: референсная группа — лица без АГ. Результаты скорректированы с учетом возраста, статуса образования, семейного положения, места и региона проживания, привычки табакокурения и потребления алкоголя.

Однако главный акцент в рационе для лиц с АГ — контроль уровня потребления соли — остается без должного внимания. Так, уровень потребления колбасных изделий и мясных деликатесов — главных источников потребления избыточного количества соли, не различается в рационах лиц с АГ и без АГ. Нет различий и по частоте поведенческой

привычки — “досаливание уже приготовленного блюда”, а потребление солений и маринадов, содержащих большое количество соли, в рационе женщин с АГ даже достоверно чаще, как и потребление жидких форм молочных продуктов высокой жирности. И хотя у мужчин ежедневное потребление солений достоверно не различалось в группах с АГ и без

Таблица 3

Распространенность ежедневного потребления пищевых продуктов и нарушений в характере питания среди лиц с АГ в зависимости от приема АГП

Продукт/Привычка	Мужчины, %			Женщины, %		
	Нет АГП	Прием АГП	p	Нет АГП	Прием АГП	p
Красное мясо	50,4	53,7	0,067	35,3	37,3	0,18
Рыба, морепродукты	13,6	13,0	0,65	12,7	11,5	0,23
Птица	27,0	26,9	0,92	30,5	30,2	0,84
Колбасные изделия и мясные деликатесы	27,7	26,6	0,45	22,6	19,8	0,023
Соления, маринады	13,4	10,1	0,0049	9,7	10,1	0,68
Крупы, макаронные изделия	42,5	42,6	0,94	41,2	39,9	0,40
Свежие овощи и фрукты	48,8	56,1	<0,0001	65,0	68,8	0,0081
Бобовые	4,7	4,1	0,35	5,3	4,3	0,12
Сладости, кондитерские изделия	40,5	40,7	0,89	50,3	45,7	0,0028
Молоко, кефир, йогурт	42,9	46,8	0,029	55,7	54,1	0,30
Сметана, сливки	21,4	19,8	0,26	21,4	20,5	0,44
Творог	14,5	15,9	0,28	25,4	23,0	0,065
Сыр	33,4	35,8	0,15	45,7	42,4	0,033
Молоко, кефир, йогурт высокой жирности	79,7	73,6	<0,0001	72,6	69,5	0,025
Сметана, сливки высокой жирности	54,8	49,9	0,0058	45,2	44,2	0,52
Творог высокой жирности	56,7	46,1	<0,0001	34,1	34,2	0,97
Сыр высокой жирности	47,0	72,5	0,00042	68,0	68,1	0,95
Досаливание	58,8	56,0	0,13	60,9	60,4	0,75
Сахар в сырьевом виде, в шт. (чайная ложка/кубик)	5,7±4,5	5,2±4,2	0,0024	4,5±3,8	3,9±3,6	<0,0001
Избыточное потребление соли	75,8	71,4	0,0059	72,2	72,2	0,99
Избыточное потребление добавленного сахара	44,0	43,6	0,86	51,8	46,6	0,00085
Потребление молочных продуктов низкожировых	41,9	51,2	<0,0001	57,9	59,9	0,18
Привычки здорового питания	2,3	4,3	0,0030	4,7	5,6	0,19
Избыточное потребление соли, сахара, насыщенных жиров и недостаточное — овощей/фруктов	14,0	10,5	0,0038	10,0	6,7	<0,0001
Избыточное потребление соли, сахара и насыщенных жиров	31,7	28,3	0,048	34,2	30,0	0,0034
Кардиопротективный тип питания	4,0	7,2	0,00012	8,0	9,4	0,12

АГ, показатель частого (несколько раз в нед. и ежедневно) потребления был достоверно выше среди лиц с АГ — 47,6 vs 44,5% у мужчин ($p=0,0079$) и 41,8 vs 38,8% ($p=0,0007$) у женщин.

В рационе питания лиц с АГ наблюдается достоверно более редкое потребление кондитерских изделий и сладостей, чем у лиц, не страдающих АГ: на 10% у мужчин и на 11% у женщин. В отличие от женщин в рационе мужчин с АГ более высокий профиль потребления соли. Так, достоверно чаще (на 7%) присутствуют мяскоколбасные изделия. Одновременно отмечается более редкое потребление (на 10%) молочных продуктов с высоким содержанием жира: сметаны и сливок. Ассоциации ежедневного потребления продуктов с риском нарушений в характере питания в зависимости от наличия АГ представлены в таблице 2. Стоит отметить, что в целом в рационах лиц с АГ наблюдается очень высокое потребление мяса и низкое — фруктово-овощной группы, особенно среди мужчин, у которых частота потребления красного мяса равна пока-

зательно потребления овощей и фруктов. Среди женщин ситуация чуть лучше, хотя уровень потребления овощей и фруктов также остается ниже рекомендуемого. Однако это свойственно не только для рациона лиц с АГ, а отмечается в характере питания взрослого населения России [21].

Контроль за уровнем потребления соли, внимание к выбору продуктов и формированию менее “соленого” рациона наблюдается только у лиц, принимающих антигипертензивные препараты (АГП). Данные по распространенности ежедневного потребления пищевых продуктов и нарушений в характере питания лиц с АГ в зависимости от приема АГП представлены в таблице 3. Следует акцентировать, что с целью снижения соли мужчины и женщины сокращают потребление разных пищевых продуктов. Так, мужчины, принимающие АГП, меньше потребляют соления и маринады, но никак не колбасные изделия и мясные деликатесы. Однако, даже за счет ограничения потребления только одной группы продуктов частота избыточного потре-

Таблица 4

Ассоциации ежедневного потребления пищевых продуктов лицами с АГ и нарушения в характере питания при приеме АГП

Продукт/Привычка	Мужчины			Женщины		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Красное мясо	1,11	1,03-1,20	0,0069	1,07	1,01-1,143	0,045
Рыба, морепродукты	1,01	0,90-1,13	0,86	1,08	0,88-1,07	0,51
Птица	1,07	0,98-1,68	0,13	1,07	1,01-1,15	0,042
Колбасные изделия и мясные деликатесы	1,01	0,93-1,10	0,82	0,97	0,90-1,05	0,45
Соления и маринады	0,90	0,80-1,01	0,081	1,04	0,93-1,16	0,47
Крупы, макаронные изделия	1,04	0,96-1,12	0,35	1,02	0,96-1,10	0,39
Сырые овощи и фрукты	1,13	1,04-1,22	0,0028	1,10	1,03-1,18	0,0043
Бобовые	0,95	0,78-1,15	0,59	0,89	0,77-1,03	0,11
Сладости, кондитерские изделия	0,99	0,91-1,07	0,76	0,96	0,90-1,02	0,21
Молоко, кефир, йогурт	1,12	1,03-1,21	0,0060	1,00	0,94-1,06	0,94
Сметана, сливки	1,01	0,92-1,11	0,82	1,01	0,94-1,09	0,71
Творог	1,03	0,92-1,15	0,60	0,93	0,86-0,99	0,047
Сыр	1,02	0,95-1,11	0,53	0,94	0,89-1,01	0,079
Досаливание	0,94	0,87-1,02	0,15	1,02	0,95-1,09	0,61
Молоко, кефир, йогурт высокой жирности	0,88	0,80-0,96	0,0059	0,93	0,87-1,00	0,053
Сметана, сливки высокой жирности	0,90	0,83-0,98	0,011	0,98	0,92-1,04	0,52
Творог высокой жирности	0,85	0,79-0,92	<0,0001	0,99	0,92-1,06	0,77
Сыр высокой жирности	0,86	0,79-0,94	0,0014	0,98	0,91-1,05	0,62
Избыточное потребление соли	0,90	0,83-0,98	0,018	1,04	0,97-1,11	0,28
Избыточное потребление сахара	0,98	0,91-1,07	0,70	0,95	0,89-1,01	0,13
Потребление молочных продуктов низкожировых	1,18	1,09-1,27	<0,0001	1,06	1,00-1,14	0,065
Избыточное потребление молочного жира, включая сливочное масло	0,82	0,73-0,92	0,00062	0,96	0,88-1,04	0,32
Привычки здорового питания	1,29	1,03-1,62	0,027	1,06	0,91-1,22	0,47
Избыточное потребление соли, сахара, насыщенных жиров и недостаточное — овощей и фруктов	0,85	0,76-0,96	0,011	0,83	0,74-0,93	0,0018
Избыточное потребление соли, сахара и насыщенных жиров	0,92	0,84-1,00	0,058	0,95	0,89-1,02	0,18
Кардиопротективный тип питания	1,33	1,12-1,58	0,0011	1,12	1,01-1,26	0,047

Примечание: референсная группа — лица с АГ без приема АГП. Результаты скорректированы с учетом возраста, статуса образования, семейного положения, места и региона проживания, привычки табакокурения и потребления алкоголя.

бления соли у них достоверно уменьшается на 10%. Данные по анализу ассоциации ежедневного потребления продуктов лицами с АГ с риском нарушений в характере питания в зависимости от приема АГП представлены в таблице 4 в виде ОШ и 95% ДИ. Женщины же, в отличие от мужчин, предпочитают снижать потребление соли за счет уменьшения частоты потребления мяскоколбасных изделий. Уровень их присутствия в рационе достоверно ниже, чем у женщин, не принимающих АГП. Степень таких ограничений в характере питания женщин с АГП является недостаточной и уровень избыточного присутствия соли в рационе не отличается от такового у женщин с АГ, но не принимающих АГП.

Мужчины, принимающие АГП, помимо соли, уменьшают в рационе и количество потребляемых насыщенных жиров. Это прослеживается в меньшей (на 10-15%) частоте потребления всех видов молочной продукции с высоким содержанием жира. Муж-

чины-гипертоники, принимающие АГП, чаще (на 18%) используют в рационе молочные продукты низкой жирности, тогда как в аналогичной группе женщин подобного подхода не наблюдается. В отличие от мужчин, женщины, принимающие АГП, снижают потребление высокожировых молочных изделий, однако очень избирательно — различия отмечаются только в уровне потребления жидких форм продукции. В рационе лиц на терапии АГП как среди мужчин (на 13%), так и среди женщин (на 10%) достоверно отмечается более высокий уровень потребления сырых овощей и фруктов, в отличие от гипертоников, принимающих АГП. Также в рационе лиц обоего пола, принимающих АГП, меньше уровень потребления сахара в сырьевом виде, а у женщин — еще сладостей и кондитерских изделий.

Несмотря на то, что уровень потребления красного мяса у мужчин на терапии АГП на 11% выше, а у женщин на 7%, интегральная оценка рациона

питания и анализ комбинации нарушений показывают, что гипертоники, принимающие АГП, имеют более протективный профиль питания, что особенно выражено у мужчин. Рацион, соответствующий по критериям здоровому питанию, среди мужчин с АГП встречается чаще (на 29%), как и пищевые привычки кардиопротективной направленности (на 33%), в отличие от женщин, среди которых кардиопротективный тип питания только на 12% чаще имеет место у лиц, принимающих АГП.

Ассоциации характера питания с достижением целевого уровня АД у гипертоников, принимающих АГП, не выявлены. Исключением является более частое потребление колбасных изделий и мясных деликатесов у женщин — ОШ=1,14 [95% ДИ: 0,6-1,22, $p=0,00044$] и молочных продуктов высокой жирности — ОШ=1,20 [95% ДИ: 1,03-1,39, $p=0,022$] у мужчин.

Вместе с тем, использование интегрального подхода оценки нарушений в характере питания достоверных различий в рационах не выявило ни у мужчин, ни у женщин. Это позволяет заключить, что данная степень сокращения потребления этих продуктов не оказывает значимого влияния на общий уровень потребления соли и насыщенных жиров.

В общей популяции мужчины с АД $>140/90$ мм рт.ст. чаще потребляют продукты с высоким содержанием соли, такие как колбасные изделия и мясные деликатесы — ОШ=1,08 [95% ДИ: 1,02-1,16, $p=0,011$], реже сырые овощи и фрукты — ОШ=0,94 [95% ДИ: 0,89-0,96, $p=0,028$], а также молочные продукты: молоко, кефир, йогурт — ОШ=0,92 [95% ДИ: 0,87-0,97, $p=0,0041$], сметану, сливки — ОШ=0,90 [95% ДИ: 0,84-0,96, $p=0,0021$] и творог — ОШ=0,92 [95% ДИ: 0,85-0,99, $p=0,034$]. Одновременно с этим отмечено и более редкое потребление кондитерских изделий — ОШ=0,91 [95% ДИ: 0,86-0,96, $p=0,00071$]. Аналогичные ассоциации отмечены и среди женщин общей популяции с уровнем АД $>140/90$ мм рт.ст., но менее выраженные. В рационе также, как и у мужчин, реже присутствуют сырые овощи и фрукты — ОШ=0,95 [95% ДИ: 0,90-0,99, $p=0,032$], молочные продукты: молоко, кефир и йогурт — ОШ=0,95 [95% ДИ: 0,91-0,99, $p=0,040$], творог — ОШ=0,95 [95% ДИ: 0,90-0,99, $p=0,047$], сыр — ОШ=0,92 [95% ДИ: 0,88-0,97, $p=0,00083$] и кондитерские изделия, сладости — ОШ=0,89 [95% ДИ: 0,85-0,93, $p<0,00001$]. Отмечаемые в общей популяции различия в рационе питания лиц, достигающих целевых уровней АД и не достигающих их, согласуются с концепцией алиментарно-зависимых факторов риска развития АГ — повышенным потреблением соли и низким потреблением овощей и фруктов. Что касается комбинации молочных продуктов и кондитерских изделий, то в российской популяции в целом отмечается настолько тесная ассоциация потребления этих про-

дуктов, что данная комбинация образует самостоятельную эмпирическую пищевую модель [22].

Заключение

Результаты анализа свидетельствуют о низком уровне у пациентов с АГ должной коррекции пищевых привычек, наиболее чувствительных к АГ и ассоциируемых с ней. И хотя отмечаются отдельные протективные моменты в питании лиц с АГ, выражены они недостаточно. Прежде всего, среди протективных моментов у лиц с АГ следует отметить более низкое потребление добавленного сахара за счет более редкого присутствия в рационе сладостей, кондитерских изделий и сахара в сырьевом виде. Вместе с тем, меньшее потребление соли и ограничение продуктов с высоким ее содержанием отмечаются лишь среди лиц, принимающих АГП. Такая же тенденция отмечается и в уровне меньшего потребления насыщенных жиров и продуктов, богатых ими. Наиболее здоровый характер питания отмечается у мужчин, имеющих заболевание, требующее регулярного приема АГП. Так, именно среди них отмечается и более высокое распространение протективных привычек питания и формирующихся на их основе моделей рациона здорового питания. Достоверно меньшее потребление поваренной соли и насыщенных жиров в рационе лиц с АГ отмечается на уровне невысоких показателей, в среднем 10-15%.

В целом анализ полученных результатов показал, что в питании лиц с АГ не отмечается должного уровня коррекции пищевых привычек, направленных на снижение потребления соли и насыщенных жиров, как и нет необходимого внимания к ограниченному потреблению продуктов с высоким содержанием данных нутриентов. Эта часть немедикаментозного подхода ведения таких пациентов пока не нашла четкого отражения в поведенческих привычках и не стала неотъемлемой частью их ежедневного рациона. Все это позволяет сделать заключение о необходимости более высокой информированности пациентов и проведения более направленной превентивной работы разного уровня — от популяционного до индивидуального, от государственных программ до адресного индивидуального профилактического консультирования, в т.ч. медицинскими специалистами. Результаты анализа позволяют не только обосновать необходимость популяризации коррекции снижения потребления соли и насыщенных жиров в общей популяции и в рационах питания лиц с АГ, но и акцентируют внимание на отдельных моментах, в т.ч. на дифференцированных адресных гендерных подходах.

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

Литература/References

1. Collaborators GBDRF. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1345–422. doi:10.1016/S0140-6736(17)32366-8.
2. Estruch R, Ros E, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2013;369(7):676–7. doi:10.1056/NEJMc1306659.
3. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006;47(2):296–308. doi:10.1161/01.HYP.0000202568.01167.B6.
4. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1378. doi:10.1136/bmj.f1378.
5. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, et al. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1326. doi:10.1136/bmj.f1326.
6. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2013;346:f1325. doi:10.1136/bmj.f1325.
7. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2011;378(9789):380–2. doi:10.1016/S0140-6736(11)61174-4.
8. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens*. 2011;24(8):843–53. doi:10.1038/ajh.2011.115.
9. World Health Organization. Guideline: Potassium intake for adults and children. Geneva: WHO. 2012; p 42. ISBN: 978-92-4-150482-9.
10. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva: World Health Organization. 2012; p 56. ISBN: 978-92-4-150483-6.
11. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH collaborative research group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117–24. doi:10.1056/NEJM199704173361601.
12. Toledo E, Hu FB, Estruch R, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2013;11:207. doi:10.1186/1741-7015-11-207.
13. Davis CR, Hodgson JM, Woodman R, et al. A Mediterranean diet lowers blood pressure and improves endothelial function: results from the Medley randomized intervention trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1305–13. doi:10.3945/ajcn.116.146803.
14. Ndanuko RN, Tapsell LC, Charlton KE, et al. Dietary patterns and blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr*. 2016;7(1):76–89. doi:10.3945/an.115.009753.
15. Rhoda N, Ndanuko RN, Tapsell LC, et al. Patterns and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2016;7(1):76–89. doi:10.3945/an.115.009753.
16. Fidalgo AS, Vollenweider P, Marques-Vidal P. No association between dietary markers and incident hypertension in a population-based sample. *Clinical nutrition ESPEN*. 2018;28:208–13. ISSN: 2405-4577. doi:10.1016/j.clnesp.2018.07.013.
17. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF, Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive Medicine*. 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.
18. Technical regulations of the Customs Union “Food products in terms of labeling” (TR 022/2011). (In Russ.) Технический регламент Таможенного союза “Пищевая продукция в части ее маркировки” (ТР 022/2011). <http://docs.cntd.ru/document/902320347>.
19. World Health Organization. Healthy diet. Fact sheets. WHO, 29 April 2020. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>.
20. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
21. Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, et al. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. 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. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. 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.
22. Maksimov S, Karamnova N, Shalnova S, et al. Sociodemographic and regional determinants of dietary patterns in Russia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(1):328. doi:10.3390/ijerph17010328.

Мультифокальный атеросклероз: диагностика с помощью пробы Целермайера

Жаткина М. В.¹, Гаврилова Н. Е.², Макарова Ю. К.¹, Метельская В. А.¹, Руденко Б. А.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ООО “Клинический госпиталь на Яузе”. Москва, Россия

Цель. Оценить возможность выявления атеросклероза и определения степени его выраженности в брахиоцефальных (БЦА), коронарных (КА) и бедренных (БА) артериях по состоянию эндотелиальной функции, определенной с помощью пробы Целермайера.

Материал и методы. В исследование были включены 216 пациентов: 115 мужчин и 101 женщина в возрасте 24-87 лет (средний возраст 61,5±10,73 лет). Всем пациентам для оценки наличия и определения степени выраженности атеросклероза КА была выполнена коронароангиография, атеросклероза БЦА и БА — дуплексное сканирование. Функциональную активность эндотелия оценивали с помощью пробы Целермайера.

Результаты. В зависимости от наличия и выраженности атеросклероза в каждом артериальном бассейне (БЦА, КА и БА) пациенты были разделены на следующие группы: 1 группа — пациенты с интактными артериями, 2 группа — пациенты с умеренно выраженным атеросклерозом, 3 группа — пациенты с выраженным атеросклерозом. Сравнительный анализ изменения диаметра плечевой артерии при проведении пробы Целермайера в трех группах отдельно для КА, БЦА и БА выявил статистически значимое различие между группами. При сравнении значений пробы Целермайера в группах КА получены следующие результаты: 1 группа и 2 группа ($p=0,34$), 1 группы и 3 группы ($p<0,0001$), 2 группы и 3 группы ($p<0,0001$). Результаты сравнения трех групп БЦА следующие: 1 группа и 2 группа ($p<0,05$), 1 группа и 3 группа ($p<0,001$), 2 группа и 3 группа ($p<0,001$); для БА — 1 группа и 2 группа ($p=0,008$), 1 группа и 3 группа ($p<0,0001$), 2 группа и 3 группа ($p<0,0001$).

Заключение. Результаты исследования показали возможность предварительной оценки наличия и выраженности атеросклероза БЦА, КА и БА с помощью неинвазивного, простого и доступного метода — пробы Целермайера. Исследования свидетельствуют о возможности верификации выраженного атеросклеротического поражения во всех исследуемых артериальных бассейнах, используя данные пробы Целермайера. Также выявлена возможность диагностики умеренно выраженного атеросклероза БЦА и БА. Однако достоверных результатов выявления умеренных атеросклеротических изменений в КА с помощью пробы Целермайера не получено.

Ключевые слова: коронарные артерии, брахиоцефальные артерии, бедренные артерии, дисфункция эндотелия, проба Целермайера.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 25/06-2020

Получена рецензия 01/09-2020

Принята к публикации 07/09-2020



Для цитирования: Жаткина М. В., Гаврилова Н. Е., Макарова Ю. К., Метельская В. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М. Мультифокальный атеросклероз: диагностика с помощью пробы Целермайера. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2638. doi:10.15829/1728-8800-2020-2638

Diagnosis of multifocal atherosclerosis using the Celermajer test

Zhatkina M. V.¹, Gavrilova N. E.², Makarova Yu. K.¹, Metelskaya V. A.¹, Rudenko B. A.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²LLC Clinical Hospital on Yauza. Moscow, Russia

Aim. To study the effectiveness of determining atherosclerosis and its severity in the brachiocephalic (BCA), coronary (CA) and femoral (FA) arteries based on the endothelial function test proposed by Celermajer DS.

Material and methods. The study included 216 patients: 115 men and 101 women aged 24-87 years (mean age, 61.5±10.73 years). All patients underwent coronary angiography to assess the presence and severity of coronary artery atherosclerosis, and duplex ultrasound of BCA and FA atherosclerosis. The functional activity of the endothelium was assessed using the Celermajer test.

Results. Depending on the presence and severity of atherosclerosis in each arterial region (BCA, CA and FA), patients were divided into the following groups: group 1 — patients with intact arteries, group 2 —

patients with moderate atherosclerosis, group 3 — patients with severe atherosclerosis. Comparative analysis of brachial artery diameters identified by the Celermajer test revealed a significant difference between the groups. Comparison of Celermajer test results in CA groups was as follows: groups 1 and 2 ($p=0,34$), groups 1 and 3 ($p<0,0001$), groups 2 and 3 ($p<0,0001$). The results of comparing the three BCA groups were as follows: groups 1 and 2 ($p<0,05$), groups 1 and 3 ($p<0,001$), groups 2 and 3 ($p<0,001$); for FA — groups 1 and 2 ($p=0,008$), groups 1 and 3 ($p<0,0001$), groups 2 and 3 ($p<0,0001$).

Conclusion. The results showed the applicability of Celermajer test for preliminary assessment of presence and severity of atherosclerosis of BCA, CA and FA. Using Celermajer test, severe atherosclerotic lesion can be verified in all studied arterial systems. Moderate atherosclerosis

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mvzhatkina@gmail.com, MZhatkina@gnicpm.ru

Тел.: +7 (925) 437-80-54, +7 (499) 553-68-21

[Жаткина М. В. — врач-кардиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, соискатель, ORCID: 0000-0001-9991-1063, Гаврилова Н. Е. — д.м.н., генеральный директор, ORCID: 0000-0001-8963-5325, Макарова Ю. К. — лаборант лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0443-8929, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, руководитель отдела биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Руденко Б. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-5475-0048, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

of BCA and FA was also revealed. However, no reliable results were obtained for detecting moderate CA atherosclerosis with Celermajer test.

Key words: coronary arteries, brachiocephalic arteries, femoral arteries, endothelial dysfunction, Celermajer test.

Relationships and Activities: none.

Zhatkina M.V.* ORCID: 0000-0001-9991-1063, Gavrilova N.E. ORCID: 0000-0001-8963-5325, Makarova Yu. K. ORCID: 0000-0002-0443-8929, Metelskaya V.A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Rudenko B.A. ORCID: 0000-0002-5475-0048, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

mvzhatkina@gmail.com, MZhatkina@gnicpm.ru

Received: 25/06-2020

Revision Received: 01/09-2020

Accepted: 07/09-2020

For citation: Zhatkina M.V., Gavrilova N.E., Makarova Yu.K., Metelskaya V.A., Rudenko B.A., Drapkina O.M. Diagnosis of multifocal atherosclerosis using the Celermajer test. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2638. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2638

АСБ — атеросклеротическая бляшка, БА — бедренные артерии, БЦА — брахиоцефальные артерии, ДС — дуплексное сканирование, ДЭ — дисфункция эндотелия, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, СА — сонная артерия, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа.

Введение

Атеросклероз — основная причина большинства сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому его диагностика на ранней стадии остается актуальной проблемой и сегодня [1]. Одним из важных патогенетических звеньев развития атеросклероза является нарушение функциональной активности сосудистого эндотелия, или дисфункция эндотелия (ДЭ) [2-4]. ДЭ развивается при дисбалансе между продукцией эндотелием биологически активных соединений, обеспечивающих его основные функции, включая регуляцию сосудистого тонуса, роста и миграции гладкомышечных клеток, коагуляции и фибринолиза, обеспечение антиокислительной/противовоспалительной активности [5]. В настоящее время ДЭ рассматривается и как причина, и как маркер атеротромбогенных изменений, включая локальное воспаление и высокий протромботический потенциал, являющиеся одними из основных патогенетических механизмов развития и прогрессирования атеросклеротического процесса [6-7]; в ряде исследований продемонстрировано значение ДЭ как независимого предиктора атеросклероза [8-10].

Несмотря на единые механизмы развития и системность атеросклероза, некоторые артерии имеют свои патогенетические особенности, оказываются более чувствительными и, соответственно, более уязвимыми в плане развития сердечно-сосудистых осложнений, что связано, прежде всего, с анатомией строения сосуда. К таким артериям относятся: коронарные артерии (КА), брахиоцефальные артерии (БЦА) и бедренные артерии (БА) [11-12]. Отмечается высокая частота сочетанных форм атеросклероза с поражением нескольких артериальных бассейнов, которая колеблется от 10 до 65%, а по некоторым данным, достигает до 90% [13-14].

Необходимо отметить, что инструментальные методы исследования, применяемые в настоящее время для диагностики атеросклероза, включая ультразвуковое исследование сосудов высокого разрешения, компьютерную и магнитно-резонансную

томографию, коронарографию (КАГ), позволяют выявлять относительно поздние стадии атеросклеротического процесса, часто приводящие к уже гемодинамически значимым изменениям [15]. Наряду с этим в литературе широко обсуждается вопрос о возможности использования количественных характеристик ДЭ в качестве маркера ранних атеросклеротических изменений в разных артериальных бассейнах [16-17].

В последние десятилетия проводился активный поиск и разработка методов диагностики ДЭ. Широкий спектр эндотелиальных функций и разнообразие продуцируемых эндотелием соединений позволил подойти к диагностике ДЭ с разных сторон и разработать целый ряд инвазивных и неинвазивных методик. Конечно, инвазивные методы оценки ДЭ, связанные с введением в кровоток вазоактивных веществ и оценкой эндотелий-зависимых реакций, считаются наиболее точными, но они не находят широкого применения в клинической практике из-за сложности выполнения, дороговизны и высокой вероятности осложнений [18-19]. В то же время неинвазивный метод ультразвуковой оценки вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии, предложенный ещё в 1992г Celermajer DS, et al. [20], является не только доступным, простым в использовании и воспроизводимости результатов, но и обладает высокой диагностической и прогностической точностью. Поэтому есть все основания для широкого применения пробы Целермайера в клинической практике.

Цель исследования: оценить возможность выявления атеросклероза и определения степени его выраженности в БЦА, КА и БА по состоянию эндотелиальной функции, определенной с помощью пробы Целермайера.

Материал и методы

Проанализирована когорта пациентов, поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ “НИИЦ ПМ”

Минздрава России в период 2016-2019гг, которым были выполнены диагностическая КАГ, дуплексное сканирование (ДС) БЦА и БА. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России (№ 09-05/19). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование были включены 216 пациентов: 115 мужчин и 101 женщина в возрасте 24-87 лет (средний возраст $61,5 \pm 10,73$ лет).

Критерия включения: пациенты >18 лет, подписавшие информированное согласие на включение в исследование.

Критерии невключения: перенесенное <6 мес. назад острое клиническое осложнение атеросклероза; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек III и более стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²); сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень глюкозы крови натощак >11 ммоль/л); фракция выброса левого желудочка <40%; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы, беременность или период лактации.

Всем пациентам была выполнена КАГ по методу Judkins (1967г) [21] в условиях рентгеноперационной на ангиографической установке “Philips Integris Allura” и “General Electric Innova 4100”. Для количественной оценки стенозов применяли компьютерную программу установки “General Electric Innova 4100”.

ДС БЦА и БА проводили на аппарате Vivid-7 в В-режиме линейным датчиком с частотой 9-11 МГц. Исследовали общую сонную артерию (СА), её бифуркацию, внутреннюю СА и наружную СА с определением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), оценкой наличия атеросклеротических бляшек (АСБ) и степени стенозов артерий. Измерения ТИМ проводили трижды, затем вычисляли её среднее арифметическое значение, которое использовалось в работе. В качестве нормы, предложенной экспертами Европейских научных обществ, выбраны значения ТИМ <0,9 мм [22]. За увеличение ТИМ приняты значения 0,9-1,3 мм для БЦА и 0,9-1,5 мм для БА. Критерием АСБ обозначена ТИМ >1,3 мм для БЦА и >1,5 мм для БА или локальное увеличение ТИМ на 0,5 мм (или на 50%) по сравнению с величиной ТИМ близлежащих участков сосудистой стенки [23]. Процент стеноза измерялся при поперечном сканировании БЦА и БА как отношение площади АСБ к общей площади сосуда. При доплерометрии исследовалась скорость кровотока в общей СА, внутренней СА и наружной СА [24].

Функциональную активность эндотелия оценивали с помощью пробы Целермайера [20]. В состоянии покоя пациенту определяли диаметр просвета плечевой артерии. После этого с помощью манжеты, наложенной на среднюю треть плеча, осуществляли компрессию плечевой артерии, нагнетая воздух до уровня не менее чем на 50 мм рт.ст. выше исходного систолического артериального давления на 3 мин. После этого осуществляли декомпрессию с регистрацией изменения диаметра артериального сосуда сразу после снятия манжеты, а затем через 60 сек. Диаметр плечевой артерии измеряли в мм. Результатом пробы Целермайера считали отношение между диаметром плечевой артерии в состоянии покоя и через 60 сек после декомпрессии сосуда, выраженное в процентах. В норме её просвет расширяется не менее чем на 10%.

Меньшая степень расширения сосуда считается проявлением ДЭ [25-26].

Статистический анализ данных. При обработке результатов использовался язык программирования Python 3. Распределение значений пробы Целермайера отличалось от нормального распределения, поэтому в качестве описания использовались медиана и интерквартильный размах, а также минимальное и максимальное значения. Для сравнения распределений в нескольких группах применялся критерий Крускала-Уоллиса. Если гипотеза об однородности распределений отвергалась, то распределение в двух группах проверялось с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой на множественное сравнение Холма. Уровень значимости полагался равным 0,05.

Результаты

Всем пациентам были выполнены КАГ, ДС БЦА и БА.

В зависимости от результата КАГ пациенты были отнесены к одной из 3-х групп: 1 группа — бессимптомные пациенты с интактными КА (АСБ отсутствовали); 2 группа — бессимптомные пациенты со степенью стенозирования КА ≤50% (умеренно выраженный атеросклероз КА); 3 группа — симптомные пациенты с многососудистым поражением коронарного русла, включая поражение основного ствола левой КА, степень стеноза одной из КА >50%, (выраженный атеросклероз КА). Все пациенты 3 группы имели клинику стенокардии, проявляющуюся в виде типичных ангинозных приступов или их эквивалентов. Данное разделение пациентов на группы основано на действующих Европейских клинических рекомендациях по реваскуляризации миокарда от 2019г [27].

У всех пациентов была определена функциональная активность эндотелия с помощью пробы Целермайера. Результаты представлены в таблице 1.

Сравнительный анализ изменения диаметра плечевой артерии при проведении пробы Целермайера в трех группах выявил статистически значимое различие между ними ($p < 0,001$, критерий Крускала-Уоллиса). Значения пробы Целермайера для пациентов 1 и 2 групп превышали 10%, что свидетельствует об отсутствии ДЭ у пациентов с интактными КА и с умеренно выраженным атеросклерозом КА. При этом статистически значимых различий между этими двумя группами не обнаружено ($p = 0,34$, критерий Манна-Уитни). Значения медианы изменений плечевой артерии у пациентов 3 группы оказалось ниже 10%, что свидетельствует о наличии ДЭ у пациентов с выраженным коронарным поражением. При сравнении значений пробы Целермайера 1 и 3 групп ($p < 0,0001$, критерий Манна-Уитни) и 2 и 3 групп ($p < 0,0001$, критерий Манна-Уитни) найдены статистически значимые различия, которые свидетельствуют о возможности диагностики выраженного коронарного атеросклероза с помощью пробы Целермайера.

Таблица 1

Результаты пробы Целермайера у пациентов с различными поражениями КА

Группы обследованных	Значения пробы Целермайера, %		
	Минимальное	Максимальное	Медиана [минимальная; максимальная]
1 группа (n=73)	-23,0	52,0	10,3 [4,2; 15,0]
2 группа (n=71)	-5,4	34,0	10,2 [5,85; 15,0]
3 группа (n=72)	-3,0	22,0	2,0 [1,0; 5,25]
P1-2	0,34		
P1-3	<0,0001		
P2-3	<0,0001		

Таблица 2

Результаты пробы Целермайера у пациентов с различными поражениями БЦА

Группы обследованных	Значения пробы Целермайера, %		
	Минимальное	Максимальное	Медиана [минимальная; максимальная]
1 группа (n=39)	-5,4	28,0	10,0 [4,5; 13,75]
2 группа (n=163)	-14,3	52,0	7,1 [2,0; 13,0]
3 группа (n=14)	-23,0	30,0	2,0 [0,25; 3,75]
P1-2	<0,05		
P1-3	<0,001		
P2-3	<0,001		

Таблица 3

Результаты пробы Целермайера у пациентов с различным поражением БА

Группы обследованных	Значения пробы Целермайера, %		
	Минимальное	Максимальное	Медиана [минимальная; максимальная]
1 группа (n=92)	-14,3	52,0	11,5 [4,27; 16,0]
2 группа (n=63)	-23,0	34,0	7,4 [3,0; 12,5]
3 группа (n=61)	2,5	13,0	2,0 [1,0; 6,0]
P1-2	0,008		
P1-3	<0,0001		
P2-3	<0,0001		

По степени поражения БЦА пациенты также были распределены на 3 группы: 1 группа — АСБ отсутствовали (интактные БЦА); 2 группа — АСБ со степенью стенозирования <60% (умеренно выраженный атеросклероз БЦА); 3 группа — АСБ со степенью стенозирования ≥60% (выраженный атеросклероз БЦА). Градация пациентов на группы обоснована действующими клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий 2017г [23].

Распределение значений пробы Целермайера по группам пациентов в зависимости от поражения БЦА представлено в таблице 2.

При анализе показателей 3 групп можно увидеть, что у пациентов с интактными БЦА ДЭ не обнаружена, а у пациентов с атеросклерозом любой степени выраженности выявлена ДЭ. Было проведено сравнение распределений значений пробы Целермайера в трех группах, которое показало ста-

статическое различие групп ($p<0,001$, критерий Крускала-Уоллиса). Анализ значений пробы Целермайера в группах показал возможность отделения пациентов с выраженным атеросклерозом БЦА от пациентов с интактными БЦА ($p<0,001$, критерий Манна-Уитни) и пациентов с умеренно выраженным атеросклерозом БЦА ($p<0,001$, критерий Манна-Уитни). Статистические различия показателей пробы Целермайера выявлены и при сравнении 1 и 2 групп ($p<0,05$, критерий Манна-Уитни). Таким образом, при диагностике атеросклероза БЦА с помощью пробы Целермайера, смогли не только диагностировать выраженное поражение БЦА, но и выделить группу пациентов с умеренно выраженным атеросклерозом БЦА.

В зависимости от поражения БА пациенты были разделены на следующие 3 группы: 1 группа — АСБ отсутствовали (интактные БА); 2 группа — АСБ со степенью стенозирования <70% (умеренно выраженный атеросклероз БА), 3 группа — АСБ со

степенью стенозирования $\geq 70\%$ (выраженный атеросклероз БА). Подобное разделение на группы обусловлено анатомическими характеристиками стеноза и возникающими гемодинамическими сдвигами в БА при поражении сосуда $\geq 70\%$ [25].

Значения пробы Целермайера в группах с поражением БА представлено в таблице 3.

При анализе значений пробы Целермайера у пациентов с различной степенью стенозирования БА выявлено, что при интактных БА ДЭ отсутствует, а у пациентов с умеренно выраженным и выраженным атеросклерозом БА обнаружено наличие ДЭ. Анализ множественных сравнений значений пробы Целермайера в группах показал статистически значимые различия между ними ($p < 0,001$, критерий Крускала-Уоллиса). При этом необходимо отметить, что ДЭ тем больше, чем более выражен атеросклероз БА. Выявлены статистические различия значений пробы Целермайера между 1 и 2 группами ($p = 0,008$, критерий Манна-Уитни), 1 и 3 группами ($p < 0,0001$, критерий Манна-Уитни), 2 и 3 группами ($p < 0,0001$, критерий Манна-Уитни). Таким образом, получены результаты, которые свидетельствуют о возможности использовать пробы Целермайера для оценки атеросклероз БА разной степени выраженности.

Обсуждение

Неинвазивная диагностика атеросклероза на ранних стадиях — одно из актуальных направлений современной медицины. В настоящем исследовании продемонстрирована возможность использования пробы Целермайера для оценки атеросклероза БЦА, КА и БА. Действительно, согласно полученным результатам, с помощью пробы Целермайера можно разделить пациентов с выраженным и умеренно выраженным атеросклерозом КА, однако отделить пациентов с умеренным коронарным поражением от пациентов с интактными сосудами с помощью пробы Целермайера не удалось. Данные многочисленных исследований показали, что ДЭ развивается уже на ранних стадиях атеросклероза КА и даже может им предшествовать, что свидетельствует о возможности использования оценки ДЭ для диагностики коронарного атеросклероза на ранних стадиях [8, 10, 28]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ДЭ плечевой артерии не отражает в полной степени состояние эндотелия в КА. Однако нельзя игнорировать возможное некоторое искажение полученных результатов, связанных с малой выборкой пациентов, что требует дальнейшей валидации пробы Целермайера в качестве диагностического инструмента для неинвазивной детекции коронарного атеросклероза на большем когорте пациентов.

Для БЦА получены данные, свидетельствующие о возможности оценки атеросклероза разной

степени выраженности с помощью пробы Целермайера. Начальные атеросклеротические изменения в БЦА проявляются сначала увеличением ТИМ с дальнейшей активацией, пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, а также перестройкой клеточных элементов и внеклеточного матрикса сосудистой стенки. В результате увеличивается толщина сосудистой стенки, при этом эластические свойства артерий снижаются, что приводит к повышению скорости кровотока [28, 29]. Иными словами, для БЦА, также как и для КА, характерно сочетание атеросклероза с артериосклерозом, чем и объясняется сходство развития и течения атеросклероза в данных артериальных бассейнах. А вот анатомическое строение стенки БЦА очень схоже с плечевой артерией. Этим, вероятно, и обусловлена высокая чувствительность пробы Целермайера в диагностике атеросклероза БЦА, в т.ч. умеренно выраженного.

Данные настоящего исследования показали возможность с помощью пробы Целермайера предварительно оценивать наличие и выраженность атеросклероза БА, включая умеренное атеросклеротическое поражение. В возникновении и прогрессировании атеросклероза артерий нижних конечностей, особенно БА, ведущую роль играет хроническое воспаление, также как и в артериях верхних конечностей [28], чем, вероятнее всего, и обусловлена высокая прогностическая значимость пробы Целермайера для выявления атеросклероза БА.

Среди полученных результатов обращают на себя внимание отрицательные показатели пробы Целермайера. По данным литературы подобная реакция получила название парадоксальной, и свидетельствует о резистентности сосудов [19]. Касательно представленных данных, отрицательный результат пробы Целермайера не имеет связи ни с наличием, ни с выраженностью атеросклероза КА, БЦА и БА.

Стоит также упомянуть, что небольшой объем выборки в настоящей работе мог, несомненно, привести к некоторым искажениям при статистической обработке данных. Тем не менее, полученные результаты свидетельствуют о том, что дальнейшее исследование и валидация пробы Целермайера на более значительных группах пациентов является вполне обоснованной.

Следует еще раз подчеркнуть, что ранняя диагностика атеросклероза в различных артериальных бассейнах является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой, решение которой будет способствовать своевременной профилактике сердечно-сосудистых осложнений, снижению инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста. Очевидно, что исследование ДЭ позволит выявлять атеросклероз на самых ранних стадиях, а использование пробы Целермайера явля-

ется доступным инструментом, позволяющим определять ДЭ.

Заключение

Результаты, полученные в настоящей работе, свидетельствуют о возможности предварительной оценки наличия и выраженности атеросклероза БЦА, КА и БА с помощью неинвазивного, простого и доступного метода — пробы Целермайера. Исследование показало возможность верификации выраженного атеросклеротического поражения во всех исследуемых артериальных бассейнах, используя данные пробы Целермайера. Кроме того, продемонстрирована возможность диагностики умеренно выраженного атеросклероза БЦА и БА. Достоверных результатов выявления умеренных атеросклеротических изменений в КА не получено. Однако, учитывая системность и мультифокальность атеросклероза, возможности верификации

атеросклеротического поражения БЦА и БА разной степени выраженности помогут направить пациента на дополнительные исследования, позволяющие более точно говорить о наличии коронарного поражения.

Бесспорно, ДЭ является предиктором атеросклероза в разных артериальных бассейнах, который необходимо учитывать для стратификации сердечно-сосудистого риска и использовать в сочетании с другими маркерами атеросклероза для возможности неинвазивной диагностики атеросклеротического поражения в различных артериальных бассейнах, а использование пробы Целермайера в качестве метода диагностики ДЭ является вполне обоснованным.

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

Литература/References

- Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res.* 2016;118(4):535-46. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.307611.
- Markov ChM. Molecular mechanisms of vascular endothelium dysfunction. *Kardiologiya.* 2005;12:62-7. (In Russ.) Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология.* 2005;12:62-7.
- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III27-32. doi:10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8.
- Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation.* 2004;109:27-33. doi:10.1161/01.CIR.0000129501.88485.1f.
- Gurevich VS. Modern concepts of the pathogenesis of atherosclerosis. *Cardiovascular diseases.* 2006;4:4-8. (In Russ.) Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза. *Болезни сердца и сосудов.* 2006;4:4-8.
- Teerlink JR. Endothelins: Pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure. *Current Heart Failure Reports.* 2005;2:191-7. doi:10.1007/bf02696649.
- Rich S, McLaughlin VV. Endothelial receptors blockers in cardiovascular disease. *Circulation.* 2003;108:2184-90. doi:10.1161/01.CIR.0000094397.19932.78.
- Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J.* 2009;73:595-601. doi:10.1253/circj.CJ-08-1169.
- Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J.* 2009;73(3):411-8. doi:10.1253/circj.CJ-08-1102.
- Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem.* 2008;54(1):24-38. doi:10.1373/clinchem.2007.097360.
- Poloneckiy OL, Poloneckiy LZ. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Medical news.* 2012;6:6-11. (In Russ.) Полонецкий О.Л., Полонецкий Л.З. Дисфункция эндотелия и атеросклероз. *Медицинские новости.* 2012;6:6-11. ID: 90728442.
- Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, et al. Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and their Possible Use in the Practical Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(6):733-742. (In Russ.) Шабров А.В., Добкес А.Л., Аapresян А.Г. и др. Современные методы оценки эндотелиальной функции и их возможное применение в практической медицине. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(6):733-42. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
- Kuznetsov AN. Multifocal atherosclerosis. Modern treatment guidelines of multifocal atherosclerosis. *Journal of the Pirogov's National Medical and Surgical Center.* 2008;3(2):78-83. (In Russ.) Кузнецов А.Н. Мультифокальный атеросклероз. Современные принципы лечения мультифокального атеросклероза. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова* 2008;3(2):78-83.
- Tarantini G, Napodano M, Gasparetto N, et al. Impact of multivessel coronary artery disease on early ischemic injury, late clinical outcome, and remodeling in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Coronary Artery Disease.* 2010;21(2):78-86. doi:10.1097/MCA.0b013e328335a074.
- Gavrilova NE, Zhatkina MV, Metelskaya VA, et al. Assessment methods and possibilities of instrumental diagnosis of subclinical atherosclerosis of coronary arteries. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(6):136-41. (In Russ.) Гаврилова Н.Е., Жаткина М.В., Метельская В.А. и др. Методы оценки и возможности инструментальной диагностики субклинического атеросклероза коронарных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(6):136-41. doi:10.15829/1728-8800-2019-6-136-141.
- Bokeria LA, Spiridonov AA, Buziashvili Yu I, et al. Cardiac complications in patients with atherosclerotic combined damage to the brachiocephalic arteries and abdominal aorta. *Bulletin of the NCSSH A.N. Bakulev RAMN.* 2005;6(1):8-14. (In Russ.) Бокерия Л.А., Спиридонов А.А., Бузиашвили Ю.И. и др. Кардиальные осложнения у больных с атеросклеротическим сочетанным поражением брахиоцефальных артерий и брюшной аорты. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* 2005;6(1):8-14.
- Barbarash OL, Zykov MV, Kashtalov VV, Barbarash LS. Prevalence and clinical significance of multifocal atherosclerosis in patients

- with ischemic heart disease. *Kardiologiia*. 2011;51(8):66-71. doi:10.1016/S1885-5857(07)60131-5.
18. Janzen J. The microscopic transitional zone between elastic and muscular arteries. *Arch Mal Coeur Vaiss Pratique*. 2014;97:909-14.
19. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV. Association between the degree of coronary atherosclerosis, risk factors, and markers of carotid and peripheral artery atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):40-5. (In Russ.) Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В. Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(1):40-5. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-40-45.
20. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet*. 1992;340:1111-5. doi:10.1016/0140-6736(92)93147-f.
21. Mergulov EV, Mironov VM, Samko AN. Coronary angiography, ventriculography, bypass angiography in graphics and diagrams. М.: Media Medika. 2011; p.100. (In Russ.) Меркулов Е.В., Миронов В.М., Самко А.Н. Коронароангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика. 2011; 100 с. ISBN 978-5-905305-03-0.
22. Stein JL, Korcarz CE. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiograph*. 2008;21:93-111. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011.
23. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the european society for vascular surgery (ESVS). *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):164-221. (In Russ). Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):164-221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.
24. Kulikov VP. Ultrasonic diagnosis of vascular diseases. М.: STROM, 2007. p. 512. (In Russ.) Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. М.: СТРОМ, 2007. 512 с. ISBN:978-5-88429-215-4.
25. Versari D, Daghini E, Viridis A, et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2009; 32:5314-21. doi:10.2337/dc09-S330.
26. Tanashyan MM. Hemostasis, hemoreology and athrombogenic vascular wall activity in angioneurology. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007;1(2):29-33. (In Russ.) Танашян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;1(2):29-33.
27. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et. al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
28. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002;90:8-40. doi:10.1016/s0002-9149(02)02963-6.
29. Kade AH, Zanin SA, Gubareva EA, et al. Physiological functions of vascular endothelium. *Basic researches*. 2011;11(3): 611-7 (In Russ). Каде А.Х., Санин С.А., Губарева Е.А. и др. Физиологические функции сосудистого эндотелия. *Фундаментальные исследования*. 2011;11(3): 611-7.

Изучение взаимосвязи маркеров воспаления в сыворотке крови и рецидивирования фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших катетерную изоляцию легочных вен

Царева Е. Н., Давтян К. В., Топчян А. Г., Харлап М. С., Калемберг А. А., Брутян А. А., Ефимова И. А., Богданова Н. Л.

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

Цель. Изучить базовый уровень маркеров воспаления (МВ) и белков системы протеолиза сыворотки крови у пациентов, направленных на катетерную изоляцию устьев легочных вен (ЛВ), и выявить возможную способность МВ прогнозировать наличие аритмогенных очагов вне муфт ЛВ — невеннозависимой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование были включены 100 пациентов с пароксизмальной (n=89) и персистирующей (n=11) формой ФП, которым выполнялась первичная процедура криобаллонной абляции устьев ЛВ с одномоментной имплантацией петлевого регистратора ЭКГ (Reveal XT, Medtronic). Перед процедурой у всех пациентов брали кровь для последующего анализа МВ: N-терминальный фрагмент пропептида мозгового натрийуретического гормона (NTproBNP), матриксные металлопротеиназы 1, 3, 9, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, фактор роста фибробластов-2, белок, связывающий жирные кислоты-3, трансформирующий фактор роста β -1, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 β .

Результаты. Продемонстрировано достоверное негативное прогностическое значение базового NTproBNP (отношение рисков — 1,00053, $p=0,00935$) на рецидивирование ФП (риск рецидива повышается на 8,4% при повышении уровня NTproBNP на 100 пг/мл). Для остальных параметров достоверного влияния на прогноз рецидива в послеоперационном периоде выявлено не было.

Заключение. Роль МВ в патогенезе ФП должна изучаться далее с учетом полученных рекомендаций о численности выборки для оценки их предиктивной способности в отношении выявления на дооперационном этапе пациентов с невеннозависимой ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, маркеры воспаления, белки системы протеолиза внеклеточного матрикса, катетерная изоляция легочных вен, воспаление.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/05-2020

Получена рецензия 18/08-2020

Принята к публикации 06/09-2020



Для цитирования: Царева Е. Н., Давтян К. В., Топчян А. Г., Харлап М. С., Калемберг А. А., Брутян А. А., Ефимова И. А., Богданова Н. Л. Изучение взаимосвязи маркеров воспаления в сыворотке крови и рецидивирования фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших катетерную изоляцию легочных вен. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2579. doi:10.15829/1728-8800-2020-2579

Relationship between serum inflammatory markers and recurrent atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary vein isolation

Tsareva E. N., Davtyan K. V., Topchyan A. G., Kharlap M. S., Kalemberg A. A., Brutyan A. A., Efimova I. A., Bogdanova N. L.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the baseline level of inflammatory markers (IM) and proteins of serum proteolytic system in patients scheduled for pulmonary vein isolation, and to analyze the potential of IM to predict the arrhythmogenic foci outside the PV sleeves — non-pulmonary vein dependent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 100 patients with paroxysmal (n=89) and persistent (n=11) AF who underwent the primary PV cryoballoon ablation with the simultaneous implantation of a loop recorder (Reveal XT, Medtronic). Before the procedure, we analyzed following parameters in all patients: N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP), matrix metalloproteinases 1, 3, 9, tissue inhibitor of matrix

metalloproteinase 1, fibroblast growth factor-2, fatty acid binding protein 3, transforming growth factor β 1, tumor necrosis factor α , interleukin 1 β .

Results. A significant negative predictive value of baseline NTproBNP (hazard ratio, 1,00053, $p=0,00935$) for recurrent AF (recurrence risk increases by 8,4% with an increase in NTproBNP level by 100 pg/ml) was demonstrated. For the rest of the parameters, there was no significant effect on recurrence risk in the postoperative period.

Conclusion. The role of IM in the AF pathogenesis should be studied further, taking into account the recommended sample sizes to assess their predictive ability in relation to preoperative detection of patients with non-pulmonary vein dependent.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: elena.n.tsareva@gmail.com

Тел.: +7 (917) 517-36-51

[Царева Е. Н.* — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7199-0353, Давтян К. В. — д.м.н., руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Топчян А. Г. — к.м.н., н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-7605-6316, Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Калемберг А. А. — к.м.н., н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-1124-7426, Брутян А. А. — врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-4408-3592, Ефимова И. А. — лаборант-исследователь лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0002-3081-8415, Богданова Н. Л. — лаборант-исследователь Отдела изучения биомаркеров риска ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-3124-5655].

Key words: atrial fibrillation, inflammatory markers, proteins of proteolytic system, pulmonary veins isolation, inflammation.

Relationships and Activities: none.

Tsareva E. N.* ORCID: 0000-0001-7199-0353, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Topchyan A. G. ORCID: 0000-0001-7605-6316, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Kalemberg A. A. ORCID: 0000-0002-1124-7426, Brutyan A. A. ORCID: 0000-0003-4408-3592, Efimova I. A. ORCID: 0000-0002-3081-8415, Bogdanova N. L. ORCID: 0000-0002-3124-5655.

*Corresponding author: elena.n.tsareva@gmail.com

Received: 13/05-2020

Revision Received: 18/08-2020

Accepted: 06/09-2020

For citation: Tsareva E. N., Davtyan K. V., Topchyan A. G., Kharlap M. S., Kalemberg A. A., Brutyan A. A., Efimova I. A., Bogdanova N. L. Relationship between serum inflammatory markers and recurrent atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2579. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2579

АД — артериальное давление, вЧРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ЛВ — легочные вены, ЛП — левое предсердие, МВ — маркеры воспаления, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, ТИМП1 — тканевый ингибитор MMP-1, ФНО α — фактор некроза опухоли-альфа, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, EHRA — European Heart Rhythm Association, FABP-3 (fatty acid binding protein-3) — белок, связывающий жирные кислоты-3, FGF2 (fibroblast growth factor-2) — фактор роста фибробластов-2, MMP (matrix metalloproteinase) — матриксные металлопротеиназы, NTproBNP (N-terminal pro b-type natriuretic peptide) — N-терминальный фрагмент пропептида мозгового натрийуретического гормона, TGF β 1 (transforming growth factor β 1) — трансформирующий фактор роста бета-1.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — самый распространенный вид нарушений ритма сердца. Несмотря на высокую частоту этой патологии в популяции, механизмы возникновения и поддержания аритмии до сих пор остаются неизученными в достаточной мере. Наиболее прикладная на сегодняшний день теория о наличии высокочастотных эктопических очагов в муфтах легочных вен (ЛВ) (теория триггерной активности) [1] в полной мере не объясняет этиологию заболевания, о чем свидетельствуют многочисленные клинические случаи рецидивирования ФП после достижения изоляции устьев ЛВ.

Одной из основных теорий, стремящейся объяснить рецидивирование ФП и наличие субстрата для нее вне устьев ЛВ, стала воспалительная теория. К настоящему времени в литературе описан ряд исследований, косвенно или прямо указывающих на взаимосвязь воспаления и ФП. В частности, имеются единичные данные об ассоциации повышенного уровня маркеров воспаления (МВ) и клинической формы ФП, а также о корреляции некоторых МВ с размером левого предсердия (ЛП) [2].

Цель исследования — изучить базовый уровень МВ и белков системы протеолиза сыворотки крови у пациентов, направленных на катетерную изоляцию устьев ЛВ, и выявить возможную способность МВ прогнозировать наличие аритмогенных очагов вне муфт ЛВ — невеннозависимой ФП.

Материал и методы

В исследование были включены 100 пациентов с пароксизмальной (n=89) и персистирующей (n=11) формой ФП, резистентной к антиаритмической терапии и имеющих высокую симптомность — EHRA (European Heart Rhythm Association) 3–4 балла. Все пациенты до включения в исследование подписали информированное согласие. Всем пациентам была выполнена первичная опера-

ция катетерной криоизоляции устьев ЛВ с одномоментной имплантацией петлевого регистратора электрокардиограммы (ЭКГ) (Reveal XT, Medtronic) с целью объективного отслеживания рецидивов ФП, в т.ч. бессимптомных. За 1–3 ч до начала оперативного вмешательства проводился забор крови и исследовались следующие маркеры: N-терминальный фрагмент пропептида мозгового натрийуретического гормона (NTproBNP), матриксные металлопротеиназы (MMP) 1, 3, 9, тканевый ингибитор MMP (ТИМП1), фактор роста фибробластов-2 (FGF2), белок, связывающий жирные кислоты-3 (FABP-3), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF β 1), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО α), интерлейкин (ИЛ)-1 бета (ИЛ-1 β). После первичной операции пациенты наблюдались в течение года с графиком визитов 3, 6 и 12 мес. Пациенты с рецидивом ФП (верифицированные по петлевому регистратору) были направлены на повторное вмешательство, после чего наблюдение продолжалось в течение года с прежним графиком.

Результаты клинического наблюдения пациентов сопоставлялись с концентрацией МВ в крови до момента оперативного вмешательства.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в зависимости от нормальности выборок. Для проверки нормальности выборок с количественными переменными применялся критерий Шапиро-Уилка. Для количественных показателей определялись среднее значение, стандартное отклонение или медиана с интерквартильным размахом. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для сравнения выборок с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовался U-тест по методу Манна-Уитни. При сравнении качественных показателей использовался χ^2 -критерий Пирсона.

Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для анализа риска развития рецидива в послеоперационном периоде использовались кривые Каплана-Мейера, лог-ранковый тест для оценки различий в риске рецидивиро-

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики группы исследования

Параметр	Значение
Возраст, лет $M \pm SD$	58,2 $\pm$ 9,4
Возраст манифестации аритмии, лет $M \pm SD$	53,2 $\pm$ 10,2
Длительность анамнеза ФП, лет Me (ИКР)	4,5 (2-7)
Количество баллов по CHA ₂ DS ₂ VASc, Me (ИКР)	2 (1-3)
Количество баллов по HASBLED, Me (ИКР)	1 (0- 2)
ИМТ, Me (ИКР)	29,5 (27,5-32,2)
Переднезадний размер ЛП (мм), $M \pm SD$	41,20 $\pm$ 3,73
Фракция выброса ЛЖ (%), Me (ИКР)	63 (60-66)
Конечный диастолический размер ЛЖ (мм), Me (ИКР)	51(48-55)
Гипертрофия миокарда ЛЖ, n (%)	2 (2)
Женский пол, n (%)	42 (42)
Форма ФП, пароксизмальная, n (%)	89 (89)
Симптомность по EHRA (%)	
— I класс	2
— IIa класс	11
— IIb класс	43
— III класс	44
Гипертоническая болезнь, n (%)	71 (71)
Контроль целевого уровня АД, n (%)	91 (91)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	2 (2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	2 (2%)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%)	5 (%)
Системные заболевания, n (%)	5 (5)
СД 2 типа, n (%)	4 (4)
НТГ, n (%)	4 (4)

Примечание: $M \pm SD$ — среднее значение со стандартным отклонением, Me-медиана, ИКР — интерквартильный размах, ЛЖ — левый желудочек, шкала HASBLED (Hypertension — гипертония; Abnormal renal/liver function — нарушение функции почек и печени; Stroke — инсульт; Bleeding history or predisposition — кровотечения в анамнезе и/или предрасположенность к ним; Labile international normalized ratio — лабильное международное нормализованное отношение (МНО); Elderly — возраст (>65 лет); Drugs/alcohol concomitantly — совместный прием медикаментов и/или алкоголя).

вания в случае категориальных параметров и модель пропорциональных рисков Кокса. Расчет необходимого числа пациентов проводился по методу Шей и Лавори [3], реализованному в пакете powerSurvEpi [4]. Различия считались статистически значимыми при двустороннем значении $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов и данные первичной криобаллонной абляции

Средний возраст пациентов составил 58 $\pm$ 9,44 лет, возраст манифестации аритмии — 53,2 $\pm$ 10,2 лет. Большинство пациентов относились к группе высокого риска тромбоэмболических осложнений (средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc (Congestive heart failure — хроническая сердечная недостаточность, 1 балл; Hypertension — гипертоническая болезнь, 1 балл; Age — возраст >75 лет, 2 балла; Diabetes mellitus — сахарный диабет, 1 балл; Stroke — инсульт/транзиторная ишемическая атака/системный эмболизм в анамнезе, 2 балла; Vascular disease — поражение сосудов, 1 балл; Age — возраст 65-74 лет,

1 балл; Sex category — пол (женский), 1 балл). Медиана длительности анамнеза ФП составила 4,5 года. Большинство пациентов имели высокую и очень высокую симптомность ФП (43 пациента — 2b класс по EHRA, 44 пациента — 3 класс по EHRA). Средний переднезадний размер ЛП составил 41,2 $\pm$ 3,7 мм. Подробная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Эффективная криобаллонная абляция с достижением двусторонней блокады проведения мышечных муфт ЛВ и одномоментная имплантация петлевого регистратора ЭКГ была выполнена всем 100 пациентам, у одного из пациентов изоляции правой верхней ЛВ достичь не удалось. Осложнений, связанных с процедурой абляции, не отмечалось.

Средний срок наблюдения пациентов после катетерной изоляции устьев ЛВ составил 285,5 $\pm$ 114,1 дней, в ходе которого рецидивирование ФП по данным имплантированного петлевого регистратора ЭКГ возникло у 35 пациентов. У 12 из 34 пациентов (35,3%) отмечалось бессимптомное течение аритмии.

Таблица 2

Результаты анализа уровня МВ и белков системы протеолиза

Параметр	Значение
вчСРБ, Ме (ИКР)	2,1 (1-6,4)
NTproBNP, Ме (ИКР)	107,5 (54,7-261,7)
MMP9, Ме (ИКР)	152,8 (96,58-232)
MMP1, Ме (ИКР)	0
MMP3, Ме (ИКР)	0,86 (0,69-1,38)
TGFβ1, М±SD	5,1±1,4
ТИМП1, Ме (ИКР)	203 (108,96-351,75)
FGF-2, Ме (ИКР)	16,22 (14,66-20,18)
FABP3, Ме (ИКР)	1,45 (0,1-2,72)
ИЛ 1β, Ме (ИКР)	0,83 (0,6-0,96)
ФНОα, Ме (ИКР)	2,36 (1,81-2,75)

Примечание: Ме — медиана, ИКР — интерквартильный размах.

Таблица 3

Анализ корреляционных связей между ИМТ и уровнем МВ в сыворотке крови

Переменная	Коэффициент корреляции Спирмена	р-значение
FGF2	-0,3318	0,003
ФНОα	0,2911	0,011
ТИМП1	0,274	0,0166
MMP9	0,2678	0,019
TGFβ1	0,2609	0,023
FABP3	-0,1725	0,136
ИЛ 1β	-0,1199	0,302
вчСРБ	0,1048	0,315
NTproBNP	-0,0651	0,533
MMP3	0,0487	0,676
MMP1	0,0462	0,692
NTproBNP 12 мес.	0,0339	0,755

Таблица 4

Анализ предиктивной способности МВ, белков системы протеолиза в отношении рецидивов ФП (однофакторная и многофакторная модели)

Однофакторная модель		
Переменная	ОР	р-значение
вчСРБ	0,99415	0,738
NTproBNP	1,00053	0,009
MMP9	0,99965	0,772
MMP1	2,52984	0,207
MMP3	0,99469	0,300
TGFβ1	1,07669	0,598
ТИМП1	0,99995	0,956
FGF-2	0,99321	0,690
FABP3	0,97004	0,723
ИЛ 1β	0,89218	0,672
ФНОα	1,00073	0,998
Многофакторная модель		
NTproBNP	1,0008128	0,00984
MMP9	0,9984449	0,23160
MMP1	5,1310119	0,06446

МВ сыворотки крови и их взаимосвязь с клиническими характеристиками пациентов

Результаты анализа уровня МВ и белков системы протеолиза представлены в таблице 2. При сопоставлении полученных уровней МВ и клинико-демографических характеристик пациентов корреляции выявлено не было. В то же время при сопоставлении уровня МВ крови и с наличием сопутствующих заболеваний у пациента установлено, что у лиц с ожирением достоверно повышен уровень FGF-2 ($p=0,04938$). При этом повышенная концентрация некоторых МВ коррелировала с более высоким индексом массы тела (ИМТ): FGF-2 ($p=0,0034$), ФНОα ($p=0,0107$), ТИМП1 ($p=0,0166$), MMP9 ($p=0,0193$), TGFβ1 ($p=0,0228$) (таблица 3).

Пациенты с сахарным диабетом (СД) характеризовались статистически значимым более высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) ($p=0,0396$). Такая же зависимость выявлена в группе пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) ($p=0,0079$). Однако стоит обратить внимание на различие численности выборки пациентов с нарушением углеводного обмена (4 пациента с СД и 4 пациента с НТГ) и пациентов без этих патологий и трактовать полученные данные как потенциальный предмет для более тщательного дальнейшего изучения данной группы пациентов. Среди пациентов с гипертонической болезнью отмечался достоверно более высокий уровень ИЛ-1β ($p=0,0398$). При этом у пациентов, достигших стойких целевых значений артериального давления (АД) на антигипертензивной терапии, достоверно ниже уровень MMP3 ($p=0,03716$) в сравнении с теми, у кого сохранялись периодические колебания АД в анамнезе.

Прогностическая способность МВ в отношении рецидивирования невеннозависимой ФП

Для выявления способности МВ прогнозировать рецидивы ФП проведен однофакторный и мно-

гофакторный регрессионный анализ Кокса. Первоначальный однофакторный анализ продемонстрировал достоверное негативное прогностическое значение исходного уровня NTproBNP (отношение рисков (ОР) 1,00053, $p=0,00935$). Учитывая полученное значение ОР, можно говорить о том, что риск рецидива повышается в 1,054 раза при повышении уровня NTproBNP в сыворотке крови на 100 пг/мл. Для остальных параметров достоверного влияния на прогноз рецидива в послеоперационном периоде выявлено не было (таблица 4). Для уточнения прогностической ценности показателя NTproBNP была построена многофакторная модель (таблица 4) с весьма схожими результатами.

Таблица 5

Определение численности выборки

Переменная	Мощность — 0,5	Мощность — 0,6	Мощность — 0,7	Мощность — 0,8	Мощность — 0,9
NTproBNP 12 мес.	36	46	58	74	99
MMP3	117	149	187	238	318
NTproBNP	161	205	258	328	440
FGF-2	1001	1276	1608	2045	2737
TGFβ1	1013	1291	1627	2069	2769
ИЛ 1β	1380	1759	2216	2818	3773
FABP3	2075	2646	3333	4239	5674
вчСРБ	2894	3691	4650	5913	7916
MMP9	3240	4132	5205	6619	8861
ТИМП1	>10000	124433	156776	199369	266898
ФНОα	36525186	46578035	58684968	74628364	99906205

В ходе проведения расчетов необходимого числа пациентов для анализа потенциальной предиктивной способности МВ в отношении выделения венозависимой и невеннозависимой ФП (таблица 5), наименьшие значения числа выборки при мощности 0,7 выявлено для таких показателей, как NTproBNP (n=187) и MMP3 (n=258).

Обсуждение

В работе изучали влияние ряда МВ и показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса на дальнейшее рецидивирование фибрилляторной активности у пациентов, которым выполнена катетерная изоляция устьев ЛВ. В ходе проведенного анализа на когорте пациентов, перенесших криобаллонную абляцию ФП (n=100), выявлено, что только увеличение уровня NTproBNP снижало потенциальную эффективность проведенного лечения.

В литературе имеются работы, которые подтверждают эту гипотезу. Так, риск выявления бессимптомной фибрилляторной активности достоверно выше у пациентов с исходно повышенным уровнем NTproBNP [5].

Касательно белков системы протеолиза внеклеточного матрикса в литературе представлено множество небольших исследований, демонстрирующих разную силу связи МВ с сопутствующей патологией и формой ФП. Однако крупных проспективных исследований, выявляющих достоверную связь какого-либо маркера с рецидивированием ФП, нет. В недавно завершеном исследовании Баталова Р.Е. и др. [2] в результатах и выводах авторы указали, что концентрация MMP1, ТИМП1, FGF-2 повышена вне зависимости от формы ФП, а более высокие значения MMP3 выявлялись у пациентов с длительной персистенцией ФП. Более того, в выводах авторы отмечают, что увеличение концентрации MMP1 >1,93 нг/мл является предиктором рецидива ФП после радиочастотной абляции (ОР 1,009; p=0,051).

В ряде исследований было показано, что ФНОα активирует миофибробласты и секрецию ими MMP2 и MMP9, что, в свою очередь, активирует продукцию коллагена [6]. Более того, было показано, что введение антител к ФНОα ингибирует процесс образования коллагена [7]. Роль остальных медиаторов воспаления в генезе ремоделирования миокарда изучена недостаточно, однако, повышение уровня вчСРБ, высокочувствительного белка-27 и ИЛ-6, а также снижение уровня ИЛ-18 коррелирует с увеличением ЛП [8, 9].

В связи с отсутствием в литературе данных, касающихся уже выполненных крупных исследований, и невозможностью сравнить полученные нами результаты по МВ с данными других авторов, мы рассматриваем наше исследование как пилотное для планирования проверки предиктивной способности параметров крови в отношении выявления на дооперационном этапе пациентов с невеннозависимой ФП.

С этой целью рассчитали необходимую выборку для достижения приемлемой мощности следующих исследований (70%) (таблица 5). Наименьшие требования по числу пациентов получились по NTproBNP и MMP3. Считаем наиболее целесообразным в следующих исследованиях делать упор именно на эти параметры и проводить проверку их прогностической способности в качестве возможных предикторов наличия невеннозного субстрата аритмии и, соответственно, ее потенциального рецидивирования после успешной изоляции ЛВ. Выполненных ранее работ, подтверждающих корреляционную связь уровня MMP3 и риска развития фибрилляторной активности, найти не удалось, однако имеются данные о повышенном риске рецидивирования аритмии после электрической кардиоверсии у больных с повышенной экспрессией генов MMP3 с аллелями 5A и 1G в сравнении с группой, у которых такая экспрессия не обнаружена.

В настоящей работе проанализировано наличие корреляции между МВ и сопутствующей патологией

(ожирение, гипертоническая болезнь, нарушения углеводного обмена); выявлено достоверно более высокое значение вЧСРБ у пациентов с СД ($p=0,0396$) и с НТГ ($p=0,0079$). У пациентов с ожирением обнаружено достоверно более высокий уровень FGF-2 ($p=0,04938$), а повышение концентрации некоторых МВ коррелировало с высоким ИМТ (таблица 2). Подтверждения гипотезы о связи между клиническими состояниями, определяемыми как факторы риска развития ФП, (ожирение, СД, метаболический синдром и другие) и системным воспалительным процессом, многократно отражены в литературе. Так, в одном из исследований были получены данные о том, что эпикардиальный жир может поддерживать ФП посредством выработки паракринных воспалительных медиаторов [10, 11]. Избыток свободных жирных кислот у пациентов с ожирением индуцирует скопление липидов в пределах кардиомиоцитов и апоптоз этих клеток, что также может стать триггером для регионального воспаления [12]. Клеточный стресс, обусловленный продукцией высокореакционноспособных форм кислорода, может быть спровоцирован гипертонией у пациентов с ФП [13], которые могут также стимулировать передачу сигнала, увеличивая, тем самым, выработку провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α [14].

Литература/References

- Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66. doi:10.1056/NEJM199809033391003.
- Dedkova AA, Suslova TE, Kologrivova IV, et al. Inflammation factors and markers of myocardial damage in atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology*. 2010;60:49-53. (In Russ.) Дедкова А.А., Суслова Т.Е., Кологривова И.В. и др. Факторы воспаления и маркеры повреждения миокарда при фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2010;60:49-53.
- Hsieh FY, Lavori W. Sample-Size Calculations for the Cox Proportional Hazards Regression Model with Nonbinary Covariates. *Control Clin Trials*. 2000;560:552-60. doi:10.1016/S0197-2456(00)00104-5.
- Qiu W, Chavarro J, Lazarus R, et al. PowerSurvEpi: Power and Sample Size Calculation for Survival Analysis of Epidemiological Studies. R package version 0.1.0. 2018. <https://CRAN.R-project.org/package=powerSurvEpi>.
- Chua W, Purmah Y, Cardoso V, et al. Data-driven discovery and validation of circulating blood-based biomarkers associated with prevalent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2019;21;40(16):1268-76. doi:10.1093/eurheartj/ehy815.
- Liew R, Khairunnisa K, Gu Y, et al. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. *Circ J*. 2013;77(5):1171-9. doi:10.1253/circj.12-1155.
- Li YY, Feng YQ, Kadokami T, et al. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.* 2000; 97;23:12746-51. doi:10.1073/pnas.97.23.12746.
- Luan Y, Guo Y, Li S, et al. Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease. *Europace*. 2010;12(12):1713-8. doi:10.1093/europace/euq321.
- Psychari SN, Apostolou T, Sinos L, et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2005;95(6):764-7. doi:10.1016/j.amjcard.2004.11.032.
- Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Does location of epicardial adipose tissue correspond to endocardial high dominant frequency or complex fractionated atrial electrogram sites during atrial fibrillation? *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2012;5:676-83. doi:10.1161/CIRCEP.112.971200.
- Kanazawa H, Yamabe H, Enomoto K, et al. Importance of pericardial fat in the formation of complex fractionated atrial electrogram region in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2014;174:557-64. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.135.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113:898-918. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016.
- Zhang J, Youn J, Kim Y, et al. NOX4-dependent hydrogen peroxide overproduction in human atrial fibrillation and HL-1 atrial cells: relationship to hypertension. *Front Physiol*. 2012;3:140. doi:10.3389/fphys.2012.00140.
- Hori M, Nishida K. Oxidative stress and left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2009;81:457-64. doi:10.1093/cvr/cvn335.

Ограничения исследования. Исследование является одноцентровым с включением ограниченного количества пациентов. Ограничение по численности выборки связано с невозможностью заранее спрогнозировать необходимую мощность выборки из-за отсутствия ранее проведенных крупных исследований, демонстрирующих достоверную взаимосвязь между МВ и клиническими исходами криобаллонной изоляции устьев ЛВ. С учетом этого наше исследование выполнено как пилотное для оценки базового уровня МВ у пациентов с ФП и оценки необходимости дальнейшего изучения МВ как предикторов невеннозависимой ФП.

Заключение

Таким образом, из полученных в исследовании данных очевидно, что роль МВ в патогенезе ФП должна изучаться с учетом полученных рекомендаций о численности выборки для выявления их предиктивной способности относительно рецидивов ФП у пациентов с различными сопутствующими заболеваниями.

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

Прогрессивный комплексный подход к тактике ведения гериатрических пациентов с нарушениями сердечного ритма

Ильницкий А. Н.¹, Прощаев К. И.¹, Коршун Е. И.², Кравченко Е. С.^{2,3}, Покачалова М. А.⁴

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Белгород;

²Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Москва; ³Свердловский областной

клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн. Екатеринбург; ⁴Частное учреждение

здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина». Воронеж, Россия

Цель. Разработать прогрессивный комплексный подход к тактике ведения гериатрических пациентов с нарушениями сердечного ритма (НСР).

Материал и методы. Исследование проводилось в 2 этапа. Исследуемая выборка составила 262 чел. пожилого и старшего возраста (средний возраст $69,5 \pm 1,1$ лет), где пациентов пожилого возраста — 145 чел. (средний возраст $68,4 \pm 1,2$ лет), пациентов старческого возраста — 117 чел. (средний возраст $74,4 \pm 1,3$ года). Изучены вопросы применяемых медикаментозных препаратов на протяжении полугода у пациентов разного возраста с НСР и синдромом старческой астении (ССА) и без него. Апробирована комбинированная тактика ведения пациентов старшего возраста с НСР и ССА.

Результаты. ССА наиболее часто встречается у пациентов старшего возраста при применении таких препаратов, как антиаритмические препараты I a, b, c класса, антиаритмические препараты V класса (сердечные гликозиды), диуретики (торасемид, фуросемид) и статины. Эти данные свидетельствуют о необходимости исключения синдрома полипрагмазии и коррекции проводимого лечения для пациентов старшего возраста с НСР согласно критериям Beers, которые позволяют исключить развитие осложнений и интоксикации при применении лекарственных препаратов путем снижения дозировок, применения комбинаций либо исключения препаратов из схем лечения пациентов старшего возраста. В ходе проведенного исследования выявлено, что у пациентов с ССА снижена общая

антиоксидантная активность, что свидетельствует о необходимости восстановления таким пациентам антиоксидантной протекции. Разработана комбинированная тактика ведения пациентов старшего возраста с НСР и ССА.

Заключение. Комбинированная тактика ведения пациентов старшего возраста с НСР и ССА способствовала улучшению гериатрического статуса, предотвращению развития ССА, повышению антиоксидантной защиты. Достоверное улучшение качества жизни отмечалось по всем исследуемым позициям, в частности, в отношении ментального и психологического компонентов здоровья.

Ключевые слова: нарушения сердечного ритма, старший возраст, гериатрический пациент, комплексный подход, антиоксидантная система.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/08-2020

Получена рецензия 11/08-2020

Принята к публикации 15/09-2020



Для цитирования: Ильницкий А. Н., Прощаев К. И., Коршун Е. И., Кравченко Е. С., Покачалова М. А. Прогрессивный комплексный подход к тактике ведения гериатрических пациентов с нарушениями сердечного ритма. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2662. doi:10.15829/1728-8800-2020-2662

Progressive multifaceted approach to the management of geriatric patients with cardiac arrhythmias

Ilitskiy A. N.¹, Proshchaev K. I.¹, Korshun E. I.², Kravchenko E. S.^{2,3}, Pokachalova M. A.⁴

¹National Research University "Belgorod State University (BelSU)". Belgorod; ²Academy of Postgraduate Education under the Federal State Budgetary Unit "Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency". Moscow; ³Sverdlovsk Regional Clinical Psychoneurological Hospital for War Veterans. Yekaterinburg; ⁴Private Hospital "RZD-Medicine". Voronezh, Russia

Aim. To develop a progressive multifaceted approach to the management of geriatric patients with cardiac arrhythmias.

Material and methods. The study was carried out in 2 stages. The study sample consisted of 262 elderly and senile people (mean age, $69,5 \pm 1,1$ years). There 145 elderly (mean age, $68,4 \pm 1,2$ years) and 117 senile patients (mean age $74,4 \pm 1,3$ years). We analyzed medications used for six months in geriatric patients with arrhythmias and senile

asthenia (SA) and without it. The combined strategy of management of geriatric patients with arrhythmias and SA was tested.

Results. SA is most common in geriatric patients who are taking drugs such as class I a, b, c antiarrhythmics, class V antiarrhythmics (cardiac glycosides), diuretics (torasemide, furosemide), and statins. This indicates the need to avoid polypharmacy and to adjust the treatment of geriatric patients with cardiac arrhythmias in accordance with Beers criteria.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.elekorshun@gmail.com

Тел.: +7 (905) 737-08-09

[Ильницкий А. Н. — д.м.н., профессор, с.н.с. лаборатории "Проблемы старения" ORCID: 0000-0002-1090-4850, Прощаев К. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией "Проблемы старения", ORCID: 0000-0003-4207-6137, Коршун Е. И. — к.м.н., доцент кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, ORCID: 0000-0003-1772-4526, Кравченко Е. С. — ассистент кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, зав. терапевтическим отделением № 26, ORCID: 0000-0002-0027-1957, Покачалова М. А. — зав. неврологическим отделением поликлиники № 1, ORCID: 0000-0003-4384-330X].

Presented study revealed that in patients with SA, the total antioxidant activity is reduced, which indicates the need to restore antioxidant defence to such patients. A combined strategy has been developed for the management of geriatric patients with cardiac arrhythmias and SA.

Conclusion. The combined strategy of managing older patients with arrhythmias and SA helped to improve the geriatric status, prevent SA, and increase antioxidant defence. A significant improvement in the quality of life was noted, in particular, in relation to the mental and psychological well-being.

Key words: cardiac arrhythmias, older age, geriatric patient, multifaceted approach, antioxidant system.

Relationships and Activities: none.

Ilitskiy A. N. ORCID: 0000-0002-1090-4850, Proshchaev K. I. ORCID: 0000-0003-4207-6137, Korshun E. I.* ORCID: 0000-0003-1772-4526,

Kravchenko E. S. ORCID: 0000-0002-0027-1957, Pokachalova M. A. ORCID: 0000-0003-4384-330X.

*Corresponding author:
dr.elenakorshun@gmail.com

Received: 05/08-2020

Revision Received: 11/08-2020

Accepted: 15/09-2020

For citation: Ilitskiy A. N., Proshchaev K. I., Korshun E. I., Kravchenko E. S., Pokachalova M. A. Progressive multifaceted approach to the management of geriatric patients with cardiac arrhythmias. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2662. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2662

МДА — малоновый диальдегид, НСР — нарушения сердечного ритма, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ССА — синдром старческой астении, ССПА — синдром старческой преаestении.

Введение

Нарушения сердечного ритма (НСР) — достаточно частое осложнение сердечно-сосудистых патологий, особенно среди лиц старшего возраста [1, 2].

В литературе накоплено большое количество данных о том, что НСР в старшем возрасте достоверно ассоциированы с ухудшением гериатрического статуса [3, 4]. Имеются данные, что у пациентов с НСР и проводимости самостоятельными факторами ухудшения гериатрического статуса являются увеличение их возраста и наличие постоянных форм фибрилляции и трепетания предсердий. Разработаны схемы тактики ведения и лечения таких пациентов [5, 6].

Вместе с тем, в литературе не найдено данных о выявлении синдрома старческой астении (ССА) и влиянии его на прогрессирование ухудшений соматического статуса больных.

Особую роль играет и состояние антиоксидантной системы у пациентов старшего возраста с НСР [7]. Появляется все больше данных в зарубежной литературе о нарушениях антиоксидантной защиты среди пациентов старшего возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. В наименьшей степени исследован вопрос о взаимовлиянии параметров гериатрического статуса и антиоксидантной системы у пациентов с заболеваниями сердца и развившимися осложнениями в виде НСР [1]. Практически отсутствуют данные о применении немедикаментозных методов у пациентов старших возрастных групп с НСР совместно со стандартной терапией для коррекции у них гериатрического статуса. Все это свидетельствует об актуальности проведенного исследования.

Цель исследования — разработать прогрессивный комплексный подход к тактике ведения гериатрических пациентов с НСР.

Материал и методы

Исследование проводилось в 2 этапа. Базой 1 этапа исследования было кардиологическое отделение № 2 Городской больницы № 2, которая является клиническим центром ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» г. Белгорода. База 2 этапа исследования — кардиологическое отделение Клинической больницы № 85, которая является клиническим центром «Академии постдипломного образования» ФГБУ ФНКЦ ФМБА России г. Москвы.

На 1 этапе проведенного исследования были изучены вопросы применения медикаментозных препаратов у пациентов разного возраста с НСР и синдромом старческой преаestении (ССПА)/ССА на протяжении полугода. Исследуемая выборка составила 262 чел. пожилого и старшего возраста (средний возраст $69,5 \pm 1,1$ лет), где пациентов пожилого возраста было 145 чел. (средний возраст $68,4 \pm 1,2$ лет), пациентов старческого возраста — 117 чел. (средний возраст $74,4 \pm 1,3$ года). ССПА/ССА выявлялся с помощью авторской программы для ЭВМ «Оценка динамики гериатрического статуса в процессе лечения» (свидетельство о государственной регистрации № 201727867823, дата регистрации 24.01.2017).

В ходе исследования были изучены данные о частоте выявления ССПА/ССА среди пациентов с НСР. Далее были проанализированы данные пациентов старшего возраста по применяемой медикаментозной терапии и отсутствию/наличию ССПА/ССА.

Следующий 2 этап исследования состоял в оценке степени антиоксидантной защиты у пациентов старшего возраста с НСР и изучении взаимосвязи ее нарушений с развитием ССПА/ССА. Был определен уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) по концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови пациентов как одного из маркеров ПОЛ.

Концентрацию МДА определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе Agilent 1220 («Agilent Technologies Inc.», США). За снижение антиоксидантной системы принималось повышенное содержание МДА в сыворотке крови $>1,2$ нмоль/мл.

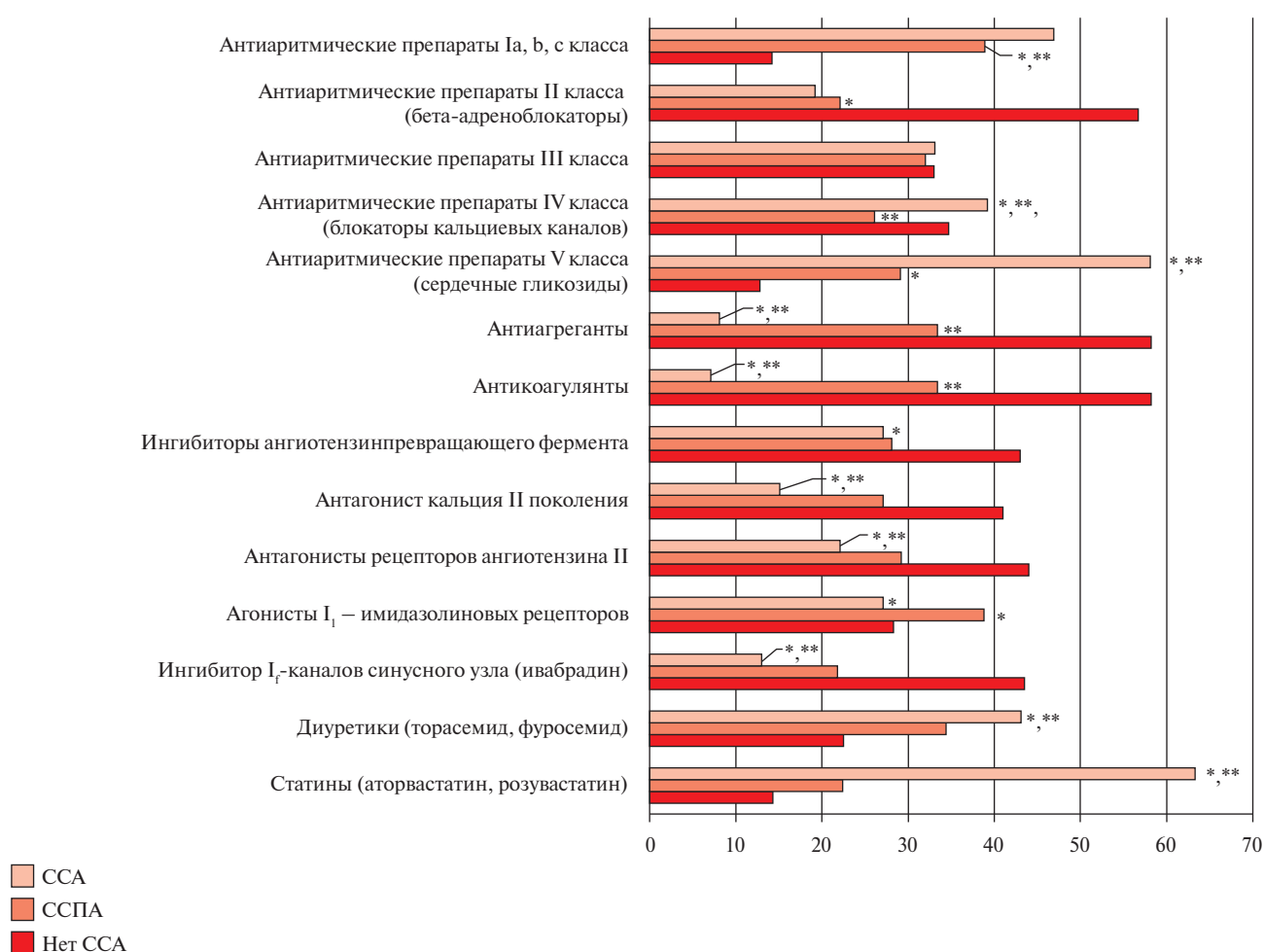


Рис. 1 Распределение пациентов старшего возраста с НСР по применению медикаментозных препаратов и наличию ССПА/ССА.

Примечание: * — $p < 0,05$ между группами с ССПА и без ССА; ** — $p < 0,05$ между группами с ССА и с ССПА; группами с ССА и без ССА.

Далее была разработана комбинированная тактика ведения пациентов старшего возраста с НСР и ССА, которая заключалась во внедрении немедикаментозных гериатрических подходов и коррекции медикаментозного лечения в соответствии с Beers критериями для пациентов старших возрастных групп [9], которые описаны в результатах исследования как методы тактики ведения таких пациентов.

Эффективность результатов применения комплексной тактики ведения пациентов пожилого и старческого возраста оценивалась по 3 показателям: гериатрический статус, антиоксидантный статус, оценка качества жизни по опроснику SF-36 (Health status survey — The Short Form-36) [1] до и через 6 мес. после применения разработанной комбинированной тактики ведения пациентов старшего возраста с НСР и ССА. В контрольную группу включили 133 пациента старшего возраста (средний возраст $68,6 \pm 1,2$ лет), в основную группу — 132 пациента старшего возраста (средний возраст $69,1 \pm 1,2$ лет).

Результаты обработаны с использованием современных методов параметрической и непараметрической статистики, принятых в клинических, медико-биологических и медико-социальных исследованиях с применением пакета программ Statistica v12.0. Применен t-критерий Стьюдента, различия в показателях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования были проанализированы данные пациентов старшего возраста с НСР по применяемой медикаментозной терапии и отсутствию/наличию ССПА/ССА. Для этого пациенты пожилого и старческого возраста были объединены в одну группу и распределены по применяемой терапии и наличию либо отсутствию ССПА/ССА. Данные представлены на рисунке 1. ССПА наиболее часто встречается у пациентов старшего возраста, принимающих такие препараты, как антиаритмические препараты Ia, b, c класса, антиаритмические препараты V класса (сердечные гликозиды), агонисты I₁ имидазолиновых рецепторов, диуретики (торасемид, фуросемид), что составило $38,9 \pm 0,5$, $39,1 \pm 0,4$ и $38,8 \pm 0,3\%$ пациентов, соответственно.

В то же время ССА наиболее часто встречается у пациентов старшего возраста, принимающих такие препараты, как антиаритмические препараты Ia, b, c класса, антиаритмические препараты V класса (сердечные гликозиды), диуретики (торасемид, фуросемид) и статины, что составило $46,9 \pm 0,7$, $58,1 \pm 0,8$, $43,1 \pm 0,5$ и $63,3 \pm 0,9\%$ пациентов, соответ-

Таблица 1

Распределение ССА в контрольной и основной группах ($M \pm m, \%$)

ССА/группа	Контрольная группа (n=133)		Основная группа (n=132)	
	До	После	До	После
Удовлетворительный гериатрический статус	0,3±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	6,2±0,4*
ССПА	1,7±0,1	2,3±0,2	2,0±0,1	1,7±0,8
ССА	8,0±1,6	7,3±1,4	7,4±1,5	2,1±0,1*

Примечание: * — $p < 0,05$, разность показателей достоверна между пациентами основной группы до и после применения усовершенствованной тактики ведения.

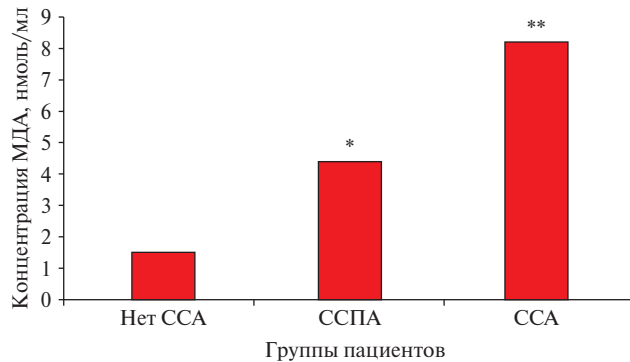


Рис. 2 Уровень антиоксидантной защиты у пациентов старшего возраста с НСР при наличии/отсутствии ССПА/ССА.

Примечание: * — $p < 0,05$ между группами с ССПА и без ССА; ** — $p < 0,05$ между группами с ССА и с ССПА; группами с ССА и без ССА.

ственно, $p < 0,05$ между группами с ССПА и без ССА, $p < 0,05$ между группами с ССА и ССПА; группами с ССА и без ССА. Эти данные свидетельствуют о необходимости исключения синдрома полипрагмазии и коррекции проводимого лечения для пациентов старшего возраста с НСР согласно критериям Beers для пациентов старших возрастных групп [8].

Следующий 2 этап настоящего исследования — оценить степень антиоксидантной защиты у лиц старшего возраста с НСР и взаимосвязь ее нарушений с развитием ССПА/ССА по концентрации МДА в сыворотке крови пациентов как одного из маркеров ПОЛ. Данные представлены на рисунке 2. В ходе проведенного исследования выявлено, что у пациентов с ССА снижена общая антиоксидантная активность (повышена концентрация МДА в сыворотке крови пациентов), что свидетельствует о необходимости восстановления таким пациентам антиоксидантной протекции.

В итоге была разработана комбинированная тактика ведения пациентов старшего возраста с НСР и ССА, которая состояла из внедрения немедикаментозных гериатрических подходов и коррекции медикаментозного лечения в соответствии с Beers критериями для пациентов старших возрастных групп [9].

Немедикаментозные методы включали:

1) оценку наличия ССА для профилактики и коррекции гериатрических синдромов с помощью авторской программы для ЭВМ “Оценка динамики гери-

атрического статуса в процессе лечения” (свидетельство о государственной регистрации № 201727867823 от 24.01.2017);

2) коррекцию состояний, которые приводят к развитию либо прогрессированию ССА, в виде:

а) нутриционной поддержки — приём парентеральных смесей (кабивен, нутридринк, нутриэн) — и коррекции статуса питания для профилактики развития синдрома мальнутриции и его коррекции;

б) применения тростей, ходунков для профилактики синдрома падений и коррекции нарушений ходьбы;

в) когнитивной гимнастики (заучивание телефонных номеров родственников, новых слов на английском языке, запоминание распорядка дня) для профилактики и коррекции когнитивного расстройства;

г) составления памятки по поводу приёма лекарственных средств для повышения уровня независимости в повседневной жизни и повышения степени морального благополучия.

По медикаментозному лечению были применены следующие рекомендации в соответствии с Beers критериями для пациентов старших возрастных групп:

1) снижение дозы дигоксина до 0,125 мг/сут. для исключения интоксикации;

2) замена петлевых диуретиков — торасемида (триграм, бритомар, диувер) и фуросемида — на тиазидные и тиазидоподобные (гидрохлортиазид и индапамид) у больных с хронической сердечной недостаточностью, с отёками лодыжек; применение у таких пациентов компрессионного трикотажа;

3) поскольку вазодилататоры (ивабрадин) вызывают ортостатическую гипотензию, риск падений, обмороков — снижение их дозировки до 5 мг/сут.;

4) назначение статинов с учётом их эффективности в 5-летней выживаемости.

Результаты применения комплексной тактики ведения пациентов пожилого и старческого возраста оценивались по трём показателям: гериатрический статус, антиоксидантный статус, качество жизни. При проведении исследования получены следующие результаты.

Через 6 мес. исследования и после применения в основной группе разработанной комплексной тактики ведения пациентов пожилого и старческого воз-

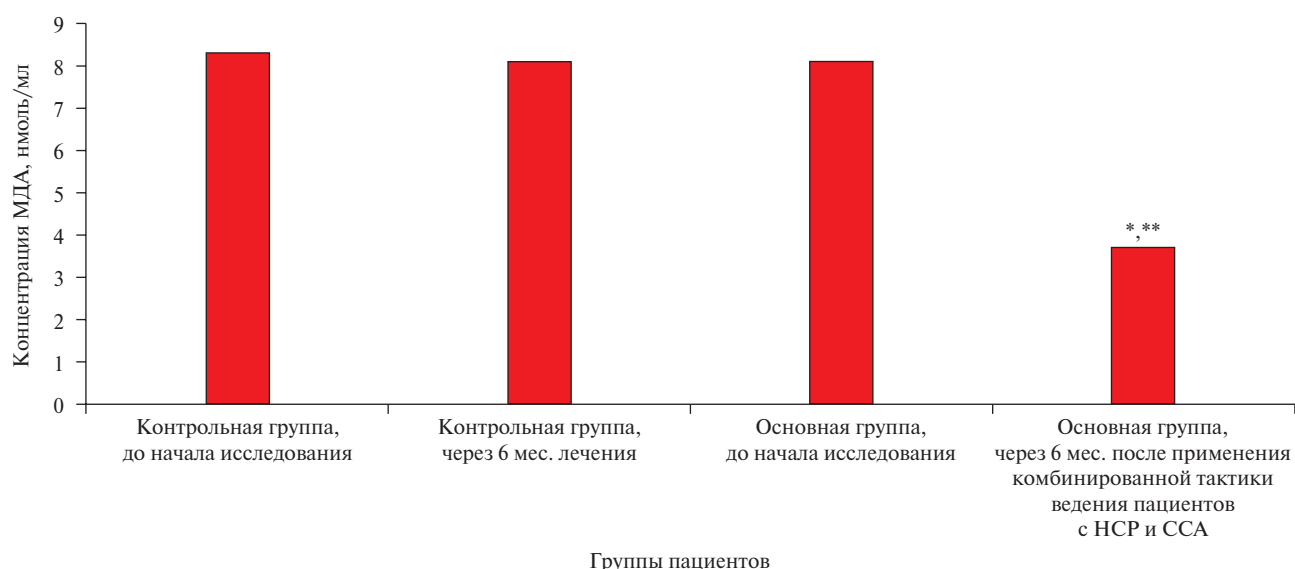


Рис. 3 Динамика уровня антиоксидантной защиты у пациентов старшего возраста с НСР и ССА в контрольной и основной группах. Примечание: * — $p < 0,05$ между группами с ССПА и без ССА; ** — $p < 0,05$ между группами с ССА и с ССПА; группами с ССА и без ССА.

Таблица 2

Оценка качества жизни ($M \pm m$, баллы)

Шкалы	Контрольная группа (n=133)		Основная группа (n=132)	
	До	После	До	После
1. Physical Functioning — PF	39,1±1,3	39,1±1,3	41,2±1,1	69,1±1,3*,**
2. Role-Physical Functioning — RP	35,8±2,4	35,8±1,4	37,9±1,6	77,4±2,1***
3. Bodily pain — BP	26,1±2,8	26,1±6,8	22,1±3,5	56,7±1,2***
4. General Health — GH	38,6±4,6	38,6±1,6	36,3±1,0	73,1±2,5***
5. Vitality — VT	33,1±6,1	33,1±6,1	29,4±4,2	69,2±1,1***
6. Social Functioning — SF	27,9±2,3	27,9±8,3	28,1±5,5	68,1±2,4***
7. Role-Emotional — RE	30,1±3,2	30,1±2,2	26,1±2,1	70,3±1,8***
8. Mental Health — MH	24,9±2,6	24,9±3,6	35,1±3,8	75,1±1,5***
Физический компонент здоровья	34,9±1,3	34,9±1,3	34,4±1,8	69,1±1,5***
Психологический компонент здоровья	29,0±1,8	29,0±1,8	29,7±1,1	70,1±2,0***

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** — $p < 0,05$ по сравнению с результатами до применения комбинированной тактики ведения пациентов старшего возраста с НСР и ССА.

раста с НСР удовлетворительный гериатрический статус был у $0,6 \pm 0,1\%$ пациентов контрольной группы и $6,2 \pm 0,4\%$ пациентов основной группы ($p < 0,05$). ССПА был обнаружен у $2,3 \pm 0,2\%$ пациентов контрольной группы и $1,7 \pm 0,8\%$ пациентов основной группы ($p > 0,05$). ССА был обнаружен у $7,3 \pm 1,4\%$ пациентов контрольной группы и $2,1 \pm 0,1\%$ пациентов основной группы ($p < 0,05$) (таблица 1).

Отмечалось достоверное снижение частоты выявления ССА среди пациентов основной группы и, соответственно, улучшение параметров гериатрического статуса. Следовательно, применение комбинированной тактики ведения пациентов старшего возраста с НСР и ССА улучшает гериатрический статус и предотвращают развитие ССА.

Далее оценили степень антиоксидантной защиты у пациентов старшего возраста после применения комбинированной тактики ведения пациентов старшего возраста с НСР и ССА. Данные пред-

ставлены на рисунке 3. В основной группе после применения комбинированной тактики ведения пациентов старшего возраста с НСР и ССА отмечалось снижение в 2,3 раза концентрации МДА в сыворотке крови пациентов как одного из маркеров ПОЛ, что указывает на повышение антиоксидантной защиты у исследуемых пациентов.

При оценке качества жизни было показано достоверное улучшение по всем исследуемым позициям (таблица 2). В частности, было отмечено достоверное улучшение по ментальному здоровью после применения комбинированной тактики ведения пациентов старшего возраста с НСР и ССА в 2,1 раза, психологическому компоненту здоровья в 2,4 раза.

Обсуждение

Перспективным считается изучение НСР у пациентов старшего возраста с точки зрения нарушений гериатрического статуса. Связано это с патогне-

нетическими цепочками развития такого состояния, как ССА, и возрастных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы [2]. Подобные изменения в организме, происходящие с возрастом, приводят к иной реакции у пациентов старшего возраста, нежели у лиц молодого и среднего возраста на применяемые медикаментозные средства; особенно это касается антиаритмических препаратов, применяемых при НСР [3]. Важную роль в профилактике развития как ССА, так и прогрессирования НСР играет антиоксидантная система организма [5].

В одном из исследований (2016г) было показано, что у пациентов с ССА нарушается функционирование антиоксидантной системы, однако анализ полиморбидного фона и сопутствующих заболеваний у этих пациентов проведен не был; не было предложено и тактики коррекции выявленных нарушений [1].

В ходе проведенного исследования с целью исключения полипрагмазии, которая также является одним из предикторов развития ССА, были проанализированы медикаментозные препараты, которые пациенты (по данным анамнеза заболевания) постоянно принимали в течение более полугода. Полученные данные позволили заключить, что пациенты старшего возраста с НСР применяют медикаментозные средства по стандартам и рекомендациям, принятым для пациентов молодого и среднего возраста с НСР, без учета необходимости снижения дозровок либо отмены препаратов из-за нарушений гериатрического статуса, а, следовательно, и самочувствия пациентов старшего возраста.

В ходе проведенного исследования выявлено, что у пациентов с ССА снижена антиокислительная защита, что свидетельствует о необходимости восстановления таким пациентам антиоксидантной протекции.

Таким образом, в ходе исследования была разработана комбинированная тактика ведения пациентов старшего возраста с НСР и ССА, которая состояла из внедрения немедикаментозных гериатрических подходов и коррекции медикаментозного лечения в соответствии с Beers критериями для пациентов старших возрастных групп.

Заключение

Разработанная комбинированная тактика ведения пациентов старшего возраста с НСР и ССА, которая заключалась во внедрении немедикаментозных гериатрических подходов, коррекции медикаментозного лечения в соответствии с Beers критериями для пациентов старших возрастных групп, улучшает гериатрический статус и предотвращает развитие ССА, повышает степень антиоксидантной защиты, способствует достоверному улучшению качества жизни, что отмечалось по всем исследуемым позициям, в частности, в отношении ментального и психологического компонентов здоровья. Предложенная тактика перспективна для использования в клинической практике.

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

Литература/References

- Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society. National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2016;54:991-1001. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00745.
- Pustavoitau A, Barodka V, Sharpless NE, et al. Role of senescence marker p16 INK4a measured in peripheral blood T-lymphocytes in predicting length of hospital stay after coronary artery bypass surgery in older adults. Experimental Gerontology. 2016;74:29-36. doi:10.1016/j.exger.2015.12.003.
- Rusinova K, Guidet B. Are you sure it's about 'age'? Intensive Care Med. 2014;40(1):114-6. doi:10.1007/s00134-013-3147-x.
- Soreide K, Desserud KF. Emergency surgery in the elderly: the balance between function, frailty, fatality and futility. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2015;3(23):10-3. doi:10.1186/s13049-015-0099-x.
- Sanchis J, Ruiz V, Bonanad C, et al. Prognostic Value of Geriatric Conditions Beyond Age After Acute Coronary Syndrome. Mayo Clin Proc. 2017;4:25-8. doi:10.1371/journal.pone.0195174.
- Geremew TT, Gezie LD, Abejie AN. Geographical variation and associated factors of childhood measles vaccination in Ethiopia: a spatial and multilevel analysis. BMC Public Health. 2019;19(1):1194-7. doi:10.1186/s12889-019-7529-z.
- Xu N, Wang D, Liu J. Variance of Zein Protein and Starch Granule Morphology between Corn and Steam Flaked Products Determined Starch Ruminant Degradability Through Altering Starch Hydrolyzing Bacteria Attachment. Animals (Basel). 2019;9(9):626-9. doi:10.3390/ani9090626.
- Tandon P, Berzigotti A. Swift Management of Lifestyle Factors in Individuals with Cirrhosis: A Pragmatic Review. Semin Liver Dis. 2020;40(1):20-8. doi:10.1055/s-0039-1696639.
- Fick DM, Semla TP, Steinman M, et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019;67(4):674-694. doi:10.1111/jgs.15767.

Влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов на маркеры электрофизиологической нестабильности миокарда левого желудочка у больных, перенесших острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST с промежуточной фракцией выброса в ранний и отдаленный периоды заболевания

Шеховцова Л.В., Осипова О.А., Чефранова Ж.Ю., Коваленко И.Б., Лыков Ю.А., Авдеева И.В.
ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ).
Белгород, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ влияния длительной фармакотерапии антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР) на маркеры электрофизиологической нестабильности у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса (ХСНпФВ) левого желудочка (ЛЖ), перенесших острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКСпST) с реваскуляризацией миокарда.

Материал и методы. Обследовано 60 больных ХСНпФВ, ФВ ЛЖ =40-49%, перенесших ОКСпST с реваскуляризацией методом чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В зависимости от принимаемого АМКР пациенты были разделены на 2 группы: первая получала эплеренон, вторая — спиронолактон. Обследование проводилось в 1-е, 30-е сут. и спустя 12 мес. после проведения ЧКВ. С помощью стандартной электрокардиограммы определялись интервал QT и его части, вычислялись их скорректированные значения и дисперсии.

Результаты. В результате исследования маркерами внезапной сердечной смерти были определены скорректированные показатели дисперсий интервала QT и его частей: QTcd, JTcd, QTapcd, SubTcd. В острый период заболевания они достоверно значимо превышали показатели группы контроля: QTcd на 174,8% ($p < 3,2 \cdot 10^{-5}$), JTcd в 5,8 раз ($p < 0,005$), SubTcd в 5,1 раза ($p < 0,005$). Показатель QTapcd был снижен на 55,2% ($p < 4,3 \cdot 10^{-5}$). При сравнительном анализе влияния эплеренона и спиронолактона на маркеры электрической нестабильности миокарда на протяжении 12 мес. наблюдения определено, что эплеренон оказал более значимое влияние, снизив показате-

тель QTcd в 2 раза ($p < 2,7 \cdot 10^{-5}$), величину QTapcd приблизил к норме ($p < 0,002$), JTcd уменьшив на 95,5% ($p < 2,7 \cdot 10^{-5}$), показатель SubTcd снизив в 5,4 раза ($p < 1,7 \cdot 10^{-5}$).

Заключение. У больных ХСНпФВ, перенесших ОКСпST на фоне реваскуляризации методом ЧКВ, препаратом выбора для снижения риска внезапной сердечной смерти является эплеренон как в ранний, так и в отдаленный периоды заболевания.

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, электрофизиологическая нестабильность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/07-2020

Получена рецензия 10/08-2020

Принята к публикации 28/08-2020



Для цитирования: Шеховцова Л.В., Осипова О.А., Чефранова Ж.Ю., Коваленко И.Б., Лыков Ю.А., Авдеева И.В. Влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов на маркеры электрофизиологической нестабильности миокарда левого желудочка у больных, перенесших острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST с промежуточной фракцией выброса в ранний и отдаленный периоды заболевания. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2652. doi:10.15829/1728-8800-2020-2652

Influence of aldosterone antagonists on markers of electrophysiological instability in patients with heart failure with mid-range ejection fraction after ST-segment elevation acute coronary syndrome in the short- and long-term periods

Shekhovtsova L. V., Osipova O. A., Chefranova Zh. Yu., Kovalenko I. B., Lykov Yu. A., Avdeeva I. V.
National Research University "Belgorod State University" (BelSU). Belgorod, Russia

Aim. To compare the effect of long-term therapy with mineralocorticoid receptor antagonists (MCRA) on markers of electrophysiological instability in patients with heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) after ST-segment elevation acute coronary syndrome (STE-ACS) with revascularization.

Material and methods. We examined 60 patients with HFmrEF (LVEF=40-49%), who underwent STE-ACS with revascularization by

percutaneous coronary intervention (PCI). Depending on the MCRA agent taken, the patients were divided into 2 groups: group 1 — eplerenone, group 2 — spironolactone. Electrocardiography (ECG) was carried out on the 1st, 30th days and 12 months after PCI.

Results. Adjusted dispersion indices of the QT interval and its parts (QTcd, JTcd, QTapcd, SubTcd) were determined as markers of sudden cardiac death. In the acute period of the disease, they signifi-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: shekhovtsova_l@mail.ru

Тел.: +7 (952) 429-93-33

[Шеховцова Л. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-1222-2674, Осипова О. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Чефранова Ж. Ю. — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и восстановительной медицины, ORCID: 0000-0002-2106-7461, Коваленко И. Б. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0002-9447-4105, Лыков Ю. А. — ассистент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины, ORCID: 0000-0002-4185-5502, Авдеева И. В. — ассистент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины медицинского института, ORCID: 0000-0002-4837-8972].

cantly exceeded the values of the control group: QTcd by 174,8% ($p < 3,2 \cdot 10^{-5}$), JTcd by 5,8 times ($p < 0,005$), SubTcd by 5,1 times ($p < 0,005$). QTapcd was reduced by 55,2% ($p < 4,3 \cdot 10^{-5}$). Comparative analysis of the effect of studied drugs on markers of electrical instability over 12-month follow-up determined that eplerenone had a more significant effect, reducing the QTcd by 2 times ($p < 2,7 \cdot 10^{-5}$), bringing the QTapcd closer to the norm ($p < 0,002$), reducing JTcd by 95,5% ($p < 2,7 \cdot 10^{-5}$), and decreasing the SubTcd by 5,4 times ($p < 1,7 \cdot 10^{-5}$).

Conclusion. Eplerenone is the drug of choice for reducing the risk of sudden cardiac death in patients with HFmrEF who underwent STE-ACS during revascularization by PCI, both in the short- and long-term periods of the disease.

Key words: ST-segment elevation acute coronary syndrome, heart failure with mid-range ejection fraction, mineralocorticoid receptor antagonists, electrophysiological instability.

Relationships and Activities: none.

Shekhovtsova L.V.* ORCID: 0000-0003-1222-2674, Osipova O.A. ORCID: 0000-0002-7321-6529, Chefranova Zh. Yu. ORCID: 0000-0002-2106-7461, Kovalenko I.B. ORCID: 0000-0002-9447-4105, Lykov Yu. A. ORCID: 0000-0002-4185-5502, Avdeeva I.V. ORCID: 0000-0002-4837-8972.

*Corresponding author: shekhovtsova_l@mail.ru

Received: 28/07-2020

Revision Received: 10/08-2020

Accepted: 28/08-2020

For citation: Shekhovtsova L.V., Osipova O.A., Chefranova Zh. Yu., Kovalenko I.B., Lykov Yu.A., Avdeeva I.V. Influence of aldosterone antagonists on markers of electrophysiological instability in patients with heart failure with mid-range ejection fraction after ST-segment elevation acute coronary syndrome in the short- and long-term periods. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(5):2652. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2652

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ВСС — внезапная сердечная смерть, КГ — контрольная группа, ЛЖ — левый желудочек, ОКСпСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНпФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма.

Введение

Несмотря на широкое распространение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), летальность при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ) в ранние сроки держится на значимо высоком уровне [1]. Несмотря на проводимую реперфузию, во время ОКСпСТ снижается инотропная функция и происходит ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ), следствием которого является манифестация хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2].

Фиброз является одним из компонентов субстрата аритмогенеза. Вследствие фиброза происходит изменение внутриклеточного движения кальция — главной детерминанты триггерной активности и автоматизма, которая приводит к аритмиям и диастолической дисфункции [3].

Структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ сопровождаются нарушением процесса реполяризации миокарда в виде увеличения дисперсии интервала QT и его составляющих, особенно интервала JT, которые являются предвестниками фатальных тахикардий. Рост показателя дисперсии интервала QT связан с появлением ремоделирования миокарда ЛЖ, в то время как изменение отрезка JT зависит от состояния систолической функции миокарда [4].

В исследованиях последних лет выявлена достоверно значимая корреляция между дисперсией интервала JT и числом летальных исходов у больных ишемической болезнью сердца. Необходимо отметить, что использование как самого интервала QT и его дисперсии, так и его частей, имеет независимый от других сопутствующих факторов характер изменений при прогнозировании желудочковых та-

хикардий при ОКСпСТ. Также доказана прогностическая значимость увеличения дисперсии интервала QT при ОКСпСТ и снижение ее после проведения ЧКВ [5, 6].

Особый интерес вызывают вопросы изменения в разные периоды инфаркта миокарда дисперсии интервала QT и его частей, а также на фоне реперфузии миокарда [7] или дополнительного влияния медикаментозной терапии [8].

Исследованию эпидемиологии, патофизиологии малоизученной на сегодняшний день ХСНпФВ (40-49%) уделяют особое внимание, в связи с чем исследования по поиску возможного влияния фармакотерапии на электрофизиологическое и структурно-функциональное ремоделирование миокарда актуальны и значимы [9].

В клинических рекомендациях и стандартах оказания помощи назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) рекомендовано пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) после перенесенного ОКСпСТ. Многочисленными исследованиями доказано, что эплеренон снижает уровень смертности у этих пациентов [10].

Однако, исследования по влиянию длительной фармакотерапии эплереноном на показатели электрофизиологической нестабильности миокарда и, как следствие, снижение риска внезапной сердечной смерти (ВСС) у больных, перенесших ОКСпСТ после реваскуляризации методом ЧКВ, с промежуточной ФВ ЛЖ как в раннем, так и в отдаленном периоде заболевания, отсутствуют [11, 12].

Цель исследования — провести сравнительный анализ влияния длительной фармакотерапии АМКР на маркеры электрофизиологической неста-

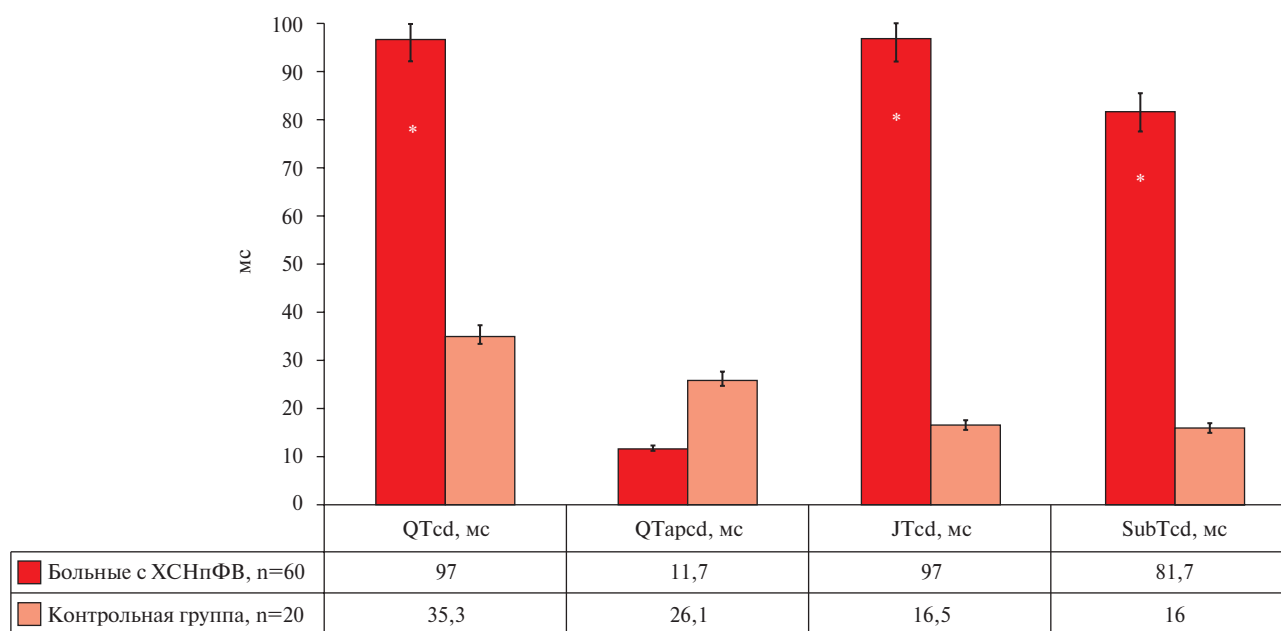


Рис. 1 Электрофизиологические показатели у больных ОКСпСТ с ФВ =40-49% при поступлении в стационар.
Примечание: мс — миллисекунды.

бильности у больных ХСНпФВ ЛЖ, перенесших ОКСпСТ с реваскуляризацией миокарда.

Материал и методы

Проанализированы результаты исследования 60 больных ХСНпФВ, ФВ ЛЖ =40-49%, перенесших ОКСпСТ с реваскуляризацией инфаркт-связанной артерии методом ЧКВ, находившихся на лечении в кардиологическом отделении № 2 Белгородской областной клинической больницы Свяителя Иоасафа, г. Белгород. Средний возраст составил $58,6 \pm 11,3$ лет. Контрольную группу (КГ) составили 20 человек, сопоставимых по возрасту и полу, у которых коронарная патология была исключена.

В зависимости от принимаемого АМКР пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (30 пациентов) получала эплеренон, группа 2 (30 пациентов) — спиронолактон. Пациенты обследованы на трех этапах: до проведения ЧКВ (в 1-е сут. заболевания), на 30-е сут. и спустя 12 мес.

Всем больным проводилась стандартная терапия при ОКСпСТ: двойная антиагрегантная терапия, назначались антикоагулянты, статины, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, АМКР — эплеренон и спиронолактон. Среднесуточная доза эплеренона на протяжении исследования составила $50,0 \pm 0,0$ мг/сут., спиронолактона — $50,0 \pm 0,0$ мг/сут.

На всех этапах исследования регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) с помощью 12-канального электрокардиографа со скоростью 50 мм/с. На ЭКГ определялись интервалы: QT, QTар, JT, JTар, SubT. С учетом зависимости длительности интервала QT и его частей от частоты сердечных сокращений использовали формулу Базетта: $QTc = QT / \sqrt{RR}$, $QTарc = QTар / \sqrt{RR}$, $JTc = JT / \sqrt{RR}$, $JTарc = JTар / \sqrt{RR}$, $SubTc = SubT / \sqrt{RR}$, где QTc, QTарc, JTc, JTарc и SubTc — средние значения интервалов QT, QTар, JT, JTар и SubT, скорректированные по формуле Базетта (с); QT, QTар, JT, JTар и SubT — средние значения интер-

валов QT, QTар, JT, JTар и SubT (с); RR — длительность сердечного цикла (с). Вычисляли дисперсии интервала QT и его частей — разницу между максимальными и минимальными значениями этих интервалов в 12-ти отведениях одной и той же ЭКГ. Корректированная дисперсия интервала QT и его частей рассчитывалась по формуле Базетта:

$QTcd = QTcmax - QTcmin$; $QTарcd = QTарcmax - QTарcmin$; $JTcd = JTcmax - JTcmin$; $JTарcd = JTарcmax - JTарcmin$; $SubTcd = SubTcmax - SubTcmin$.

Коронароангиография проводилась на ангиографическом комплексе “Innova 3100” производства компании General Electric Medical Systems (США) трансфеморальным либо трансрадиальным доступом.

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с использованием пакета программ “Microsoft Excel”, “Statistica 11.0”. Показатели представлены в виде медианы (Me), максимального (Mmax) и минимального значений (Mmin). Для сравнительного анализа влияния двух препаратов на показатели дисперсии участков интервала QT и выявления преобладающей терапии на 30 сут. использован непараметрический критерий Фридмана [13]. Для связанных выборок (динамика лечения) использовались критерий знаков и критерий Вилкоксона; для несвязанных выборок (распределение на подгруппы по признаку) — критерий Манна-Уитни.

Результаты

В результате предварительного статистического анализа были отобраны те показатели, которые отвечали цели исследования и продемонстрировали достоверно значимые результаты — QTcd, QTарcd, JTcd, SubTcd.

Сравнительный анализ электрофизиологических показателей у больных ОКСпСТ при госпита-

Таблица 1

Влияние эплеренона на показатели электрической нестабильности миокарда у больных ХСНпФВ, перенесших ОКСпST (Ме [Mmin-Mmax])

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Эплеренон (n=30)		
		Исходно	Через 30 дней	Через 12 мес.
QTcd, мс	35,3 [32,0-46,5]	95,0 [71,4-145,7]*	62,6 [30,0-80,4]* [#]	48,6 [25,3-81,2]* ^{▲▲}
QTарcd, мс	26,1 [18,4-32,0]	11,5 [5,0-53,0]*	62,6 [30,0-80,4]* [#]	27,8 [5,1-75,4]* ^{▲▲}
JTcd, мс	16,5 [12,1-22,1]	95,0 [71,4-145,7]*	62,6 [30,0-80,4]* [#]	48,6 [25,3-81,2]* ^{▲▲}
SubTcd, мс	16,0 [10,2-21,0]	82,8 [55,0-108,3]*	16,2 [10,0-41,3]* ^{○#}	15,8 [5,0-32,2]* ^{○▲}

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с КГ, [○] — $p > 0,05$ по сравнению с КГ, [#] — $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением, [▲] — $p < 0,05$ по сравнению со значением на 30 сут., [△] — $p > 0,05$ по сравнению со значением на 30 сут., [■] — $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

Таблица 2

Влияние спиронолактона на показатели электрической нестабильности миокарда у больных ХСНпФВ, перенесших ОКСпST (Ме [Mmin-Mmax])

Показатели	КГ (n=30)	Спиронолактон (n=30)		
		Исходно	Через 30 сут.	Через 12 мес.
QTcd, мс	35,3 [32,0-46,5]	84,4 [51,8-147,0]*	74,6 [46,2-129,1]* [△]	31,3 [5,1-56,6]* ^{▲△}
QTарcd, мс	26,1 [18,4-32,0]	6,4 [5,1-35,6]*	74,6 [46,2-129,1]* [#]	15,2 [4,9-38,7]* ^{▲△}
JTcd, мс	16,5 [12,1-22,1]	84,4 [51,8-147,0]*	74,6 [46,2-129,1]* [△]	31,3 [5,1-56,6]* ^{▲△}
SubTcd, мс	16,0 [10,2-21,0]	71,3 [46,7-120,3]*	38,7 [15,6-50,8]* [#]	25,7 [10,6-44,2]* ^{▲△}

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с КГ, [#] — $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением, [△] — $p > 0,05$ по сравнению с исходным значением, [▲] — $p < 0,05$ по сравнению со значением на 30 сут., [○] — $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

лизации с аналогичными показателями КГ продемонстрировал статистически достоверное их повышение. Показатель QTcd исследуемой группы превосходил данные КГ на 174,8% ($p < 3,2 \cdot 10^{-5}$), JTcd был выше в 5,8 раз ($p < 0,005$), SubTcd в 5,1 раза ($p < 0,005$). В свою очередь, показатель QTарcd исходно был снижен на 55,2% ($p < 4,3 \cdot 10^{-5}$) (рисунок 1).

При исследовании влияния АМКР эплеренона было доказано достоверно эффективное его влияние на показатели электрической нестабильности миокарда на протяжении года наблюдения (таблица 1). Так, показатель QTcd снизился в 2 раза ($p < 2,7 \cdot 10^{-5}$), при этом в течение первого месяца QTcd снизился на 51,8% ($p < 3,4 \cdot 10^{-5}$).

Величина QTарcd к 30 дню увеличилась на 81,6% ($p < 2,7 \cdot 10^{-5}$), к концу года наблюдения снизилась в 2,3 раза ($p < 0,002$), приблизившись к норме.

Показатель JTcd за 12 мес. лечения эплереноном уменьшился на 95,5% ($p < 2,2 \cdot 10^{-4}$). При этом за первые 30 сут. он снизился на 51,8% ($p < 2,7 \cdot 10^{-5}$), к окончанию периода наблюдения еще на 38,8% ($p < 0,05$).

При анализе показателей конечного отрезка интервала QT через 1 и 12 мес. после реперфузии, установлено очевидное влияние эплеренона на эти величины, которое к концу наблюдения привело их к норме. Показатель SubTcd уменьшился в 5,4 раза ($p < 1,7 \cdot 10^{-5}$), при этом в норму он пришел уже к концу первого месяца ($p < 2,7 \cdot 10^{-5}$), больше не претерпевая изменений до конца всего периода наблюдения.

При изучении влияния спиронолактона на показатели интервала QT и его частей у пациентов, перенесших ОКСпST с ФВ ЛЖ = 40-49%, в течение

года наблюдения было установлено отличное от эплеренона действие на изучаемые параметры (таблица 2).

Показатель QTcd за год уменьшился в 2,7 раза ($p < 1,2 \cdot 10^{-5}$), вернувшись к норме, при этом в течение первого месяца он стал ниже на 13,1% ($p > 0,05$), основное снижение произошло в дальнейшем ($p < 2,1 \cdot 10^{-4}$), тогда как эплеренон показал свой положительный эффект в течение первого месяца лечения.

Показатель QTарcd за первые 30 сут. вырос на 91,4% ($p < 1,2 \cdot 10^{-5}$), опережая рост того же параметра в группе эплеренона. К концу 12 мес. терапии он снизился в 4,9 раза ($p < 0,004$), стремительнее, чем в сравниваемой группе, став ниже нормы ($p < 0,05$), что также свидетельствует о повышении риска возникновения фатальных нарушений ритма сердца.

Величина JTcd к концу года наблюдения в группе спиронолактона стала ниже в 2,7 раза ($p < 1,2 \cdot 10^{-5}$), при этом в течение первых 30 сут. снижение было менее интенсивным, чем в группе эплеренона, всего на 13,1% ($p > 0,05$), основная динамика произошла в последующем ($p < 2,4 \cdot 10^{-4}$). При этом у части пациентов на фоне лечения спиронолактоном JTcd стал ниже контрольных значений.

Снижение показателей дисперсий конечного отрезка интервала QT под воздействием спиронолактона было менее интенсивным, чем в группе эплеренона, в результате которого они не смогли достичь значений нормы. Так, показатель SubTcd снизился в 2,8 раза ($p < 1,2 \cdot 10^{-5}$), став ниже на 84,3% в первые 30 сут. ($p < 0,001$), а к концу периода наблюдения еще на 50,6% ($p < 3,7 \cdot 10^{-4}$).

Таблица 3

Сравнительный анализ влияния АМКР на электрофизиологические показатели ЛЖ у больных ХСНпФВ, перенесших ОКСпСТ, в ранний и отдаленный периоды заболевания

Показатели	Эплеренон (n=30)			Спиринолактон (n=30)		
	Медиана 1-2 точка	Медиана 2-3 точка	Медиана 1-3 точка	Медиана 1-2 точка	Медиана 2-3 точка	Медиана 1-3 точка
QTcd%d	36,1	13,0	36,1	10,6*	62,5 [#]	61,3 [^]
QTарcd%d	-443,3	50,3	-443,3	-736,2*	82,0 [#]	-61,8 [^]
JTcd%d	36,1	13,0	36,1	10,6*	62,5 [#]	61,3 [^]
SubTcd%d	76,8	4,7	76,8	55,3*	35,6 [#]	67,5 [^]

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с влиянием эплеренона на медианы 1-2 точек, [#] — $p < 0,05$ по сравнению с влиянием эплеренона на медианы 2-3 точек, [^] — $p < 0,05$ по сравнению с влиянием эплеренона на медианы 1-3 точек.

При сравнительном анализе (таблица 3) влияния терапии двумя АМКР на электрофизиологические показатели ЛЖ у исследуемых больных, в ранний и отдаленный периоды установлено более значимое влияние эплеренона на такие показатели, как QTcd — на 25,5% ($p < 0,001$), QTарcd — на 292,9% ($p < 2,4 \cdot 10^{-4}$), JTcd — на 25,5% ($p < 0,001$), SubTcd — на 21,5% ($p < 0,001$). При этом в результате лечения данные показатели приблизились к значениям группы контроля, тогда как в группе спинолактона данные величины так и не вернулись к норме.

Обсуждение

Снижение показателя QTарcd в остром периоде ОКСпСТ обусловлено удлинением рефрактерного периода в поврежденных участках сердечной мышцы, приводящим к увеличению дисперсии реполяризации (удлинению конечного отрезка зубца Т и его дисперсии), что влечет за собой укорочение интервала JT и его дисперсии. Это приводит к отсроченному наступлению электрической диастолы желудочков, и, соответственно, в большей степени отвечает за возникновение фатальных желудочковых тахикардий [8].

При анализе полученных результатов определено эффективное влияние эплеренона у пациентов, перенесших ОКСпСТ с ФВ ЛЖ = 40–49%, после проведенной реперфузии миокарда на предикторы ВСС [5]. У пациентов с ХСНпСТ необходимо оценивать показатели дисперсий интервала QT и его отрезков и их скорректированные по ЧСС значения [4].

Снижение на фоне терапии спинолактоном у части пациентов показателя JTcd ниже контрольных значений расценено, как неблагоприятная динамика, т.к. это влечет за собой увеличение риска ВСС [1, 3]. Динамика показателя JTcd интенсивнее на фоне фармакотерапии спинолактоном, чем при лечении эплереноном. Однако эта пролонгация расценена с точки зрения электрофизиологии как неблагоприятный провоцирующий фактор развития электрической нестабильности и возникновения фатальных тахикардий. Отсюда следует, что эплеренон в большей степени сдерживает изменения данного показателя, улучшая отдаленный прогноз при ОКСпСТ [11].

Изучив изменения величин электрофизиологических показателей на фоне лечения спинолактоном в течение года у больных ХСНпФВ, перенесших ОКСпСТ, можно говорить о том, что данный препарат оказывает более значимое влияние лишь на величину QTcd, приводя ее к норме [10]. Однако данный параметр не был выделен как предиктор ВСС. Несмотря на более интенсивную динамику показателей QTарcd, JTcd, но учитывая более выраженный разброс от нормальных значений, можно предположить, что спинолактон у пациентов с ХСНпФВ хуже сдерживает колебания данных величин, являющихся неблагоприятными предикторами ВСС, в отличие от эплеренона, который в большей степени тормозит изменения данных показателей, улучшая, тем самым, отдаленный прогноз при ОКСпСТ [12].

При сравнении влияния изучаемых АМКР на показатели конечного отрезка интервала QT определено более значимое положительное влияние эплеренона на показатель SubTcd, который является предиктором ВСС [11].

Заключение

Эплеренон на 30 сут. фармакотерапии в средней дозе 50 мг/сут. у больных ХСНпФВ, перенесших ОКСпСТ после реваскуляризации, влияет на маркеры риска ВСС, что подтверждается уменьшением показателей QTcd на 25,5Δ%, JTcd на 24,5Δ%, SubTcd на 21,5Δ%, тогда как спинолактон данным эффектом не обладает.

Длительная фармакотерапия эплереноном в средней дозе 50 мг/сут. (12 мес.) у больных ХСНпФВ, перенесших ОКСпСТ после реваскуляризации, оказывает большее воздействие на снижение риска ВСС за счет уменьшения показателей электрической нестабильности миокарда ЛЖ: QTcd на 36,1Δ%, JTcd на 42,1Δ%, SubTcd на 76,8Δ% в отличие от спинолактона, который таким действием не обладает.

Таким образом, препаратом выбора для пациентов, перенесших ОКСпСТ с ХСНпФВ на фоне реваскуляризации методом ЧКВ является эплеренон.

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

Литература/References

1. Revishvili ASH, Neminushchiy NM, Batalov RE, et. al. All-Russian clinical guidelines for the control of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid. Vestnik aritmologii. 2017;(89):2-104. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Неминуший Н.М., Баталов Р.Е., и соавт. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. Вестник аритмологии. 2017;(89):2-104.
2. Fomin IV. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do. Russ J of Cardiol. 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. Monasky MM, Torres CA, Janssen PM. Length-Dependent prolongation of force relaxation is unaltered by delay of intracellular calcium decline in Early-Stage rabbit right ventricular hypertrophy. Front Physiol. 2017;8:945. doi:10.3389/fphys.2017.00945.
4. Guaricci AI, Carità P, Lorenzoni V, et al. QT-interval evaluation in primary percutaneous coronary intervention of ST-segment elevation myocardial infarction for prediction of myocardial salvage index. PLoS ONE. 2018;13(2):e0192220. doi:10.1371/journal.pone.0192220.
5. Wang X, Zhang L, Gao C. et al. Tpeak-Tend/QT interval predicts ST-segment resolution and major adverse cardiac events in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. Medicine (Baltimore). 2018;97(43):e12943. doi:10.1097/MD.00000000000012943.
6. Yu Z, Chen Z, Wu Y, et al. Electrocardiographic parameters effectively predict ventricular tachycardia/fibrillation in acute phase and abnormal cardiac function in chronic phase of ST-segment elevation myocardial infarction. J Cardiovasc Electrophysiol. 2018;29(5):756-66. doi:10.1111/jce.13453.
7. Pribylova NN, Osipova OA, Vlasenko MA, et al. Structurally functional condition of a left ventricle myocardium and markers of defeat of a myocardium of patients who suffer stenose coronary atherosclerosis after aortocoronary bypass grafting. Heart: a journal for medical practitioners. 2010;9(2):106-9. (In Russ.) Структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка и маркеры поражения миокарда у больных стенозирующим коронарным атеросклерозом после аorto-коронарного шунтирования. Прибылова Н.Н., Осипова О.А., Власенко М.А., Власенко О.А. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2010;9(2):106-9.
8. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
9. Cierniak-Piotrowska M, Marciniak G, Stańczak J. Webpage on the Internet Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia a sytuacja demograficzna Polski. Main Statistical Office. 2015. Available from: <http://bip.stat.gov.pl/organizacja-statystyki-publicznej/rzadowarada-ludnosciowa/publikacje-rzadowej-rady-ludnosciowej>. Accessed June 29, 2016.
10. Osipova OA, Nagibina AI, Komisov AA, et al. Pathomorphological mechanisms of regulation of the formation of myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure on the background of ischemic heart disease. Russian Heart Failure J. 2016;17(5):357-64. (In Russ.) Осипова О.А., Нагибина А.И., Комисов А.А. и др. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. Журнал сердечная недостаточность. 2016;17(5):357-64. doi:10.18087/RHFJ.2016.5.2137.
11. Osipova OA, Petrova GD, Shekhovtsova LV, et al. The main pathogenetic mechanisms of the development of chronic heart failure on the background of ischemic heart disease. Scientific bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2015;29:4(201):11-5. (In Russ.) Осипова О.А., Петрова Г.Д., Шеховцова Л.В. и др. Основные патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца. Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2015; 29:4(201):11-5.
12. Osipova OA, Shekhovtsova LV, Petrova GD, et al. Mechanisms of the formation of chronic heart failure at an early stage of its development in patients with postinfarction cardiosclerosis. Scientific bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2015;29:4(201):16-9. (In Russ.) Осипова О.А., Шеховцова Л.В., Петрова Г.Д. и др. Механизмы формирования хронической сердечной недостаточности на раннем этапе ее развития у больных постинфарктным кардиосклерозом. Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2015;29:4(201):16-9.
13. Glantz S. Biomedical statistics. Per. from English. M., Practice. 1998: 459. (In Russ.) Стентон Г. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М., Практика.1998: 459. ISBN 5-89816-009-4.

Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах

Осипова О. А.¹, Гостева Е. В.², Чефранова Ж. Ю.¹, Жернакова Н. И.¹, Лыков Ю. А.¹, Авдеева И. В.¹

¹ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (НИУ БелГУ). Белгород;

²ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава
России. Воронеж, Россия

Цель. Оценить динамику маркеров обмена коллагена на фоне фармакотерапии у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса (ХСНпФВ) ишемического генеза старших возрастных групп.

Материал и методы. В открытое, контролируемое, рандомизированное по возрасту исследование включено 162 больных с ХСНпФВ. Группа 1 — 82 больных пожилого возраста (средний 68±5 лет); группа 2 — 80 больных старческого возраста (средний 79±3 года). Уровень матричных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-9, нг/мл) определялся методом иммуноферментного анализа тест-системой "MMP-1 ELISA" и "MMP-9 ELISA", тканевого ингибитора (ТИМП-1, нг/мл) "Human TIMP-1 ELISA" ("Bender Medsystems", Австрия).

Результаты. В группе лиц пожилого возраста при применении бисопролола получено снижение маркеров обмена коллагена ММП-9 — на 43% ($p<0,001$), ММП-1 — $\Delta 32\%$, ТИМП-1 — $\Delta 20\%$ ($p<0,01$); небиволола: ММП-9 — $\Delta 50\%$ ($p<0,001$), ММП-1 — $\Delta 39\%$, ТИМП-1 — $\Delta 2\%$ ($p<0,01$). Применение комбинированной терапии бисопролол+эплеренон уменьшили уровни ММП-9 — на 52%, ММП-1 на 43%, ($p<0,001$), ТИМП-1 — $\Delta 32\%$ ($p<0,01$), а комбинация небиволол+эплеренон способствовала снижению ММП-1 на 46%, ММП-9 — $\Delta 59\%$, ТИМП-1 — $\Delta 40\%$ ($p<0,001$). Для больных старческого возраста продемонстрировано влияние бисопролола на снижение ММП-1 на 24%, ММП-9 — $\Delta 39\%$, ТИМП-1 — $\Delta 17\%$ ($p<0,01$); небиволола: ММП-9 — $\Delta 46\%$ ($p<0,001$), ММП-1 — $\Delta 33\%$, ТИМП-1 — $\Delta 25\%$ ($p<0,01$). Комбинация бисопролол+эплеренон привела к сни-

жению ММП-1 на 40%, ММП-9 — $\Delta 50\%$ ($p<0,001$), ТИМП-1 — $\Delta 26\%$ ($p<0,01$), а комбинация небиволол+эплеренон способствовала более выраженному снижению ММП-1 на 47%, ММП-9 — $\Delta 57\%$ ($p<0,001$), ТИМП-1 — $\Delta 34\%$ ($p<0,01$).

Заключение. У больных с ХСНпФВ старших возрастных групп за 12 мес. терапии с применением β -блокаторов (бисопролол, небиволол) удалось достоверно снизить уровень маркеров обмена коллагена ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1, максимальный эффект наблюдался в группе небиволола в комбинации с эплереноном.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, промежуточная фракция выброса.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/07-2020

Получена рецензия 10/08-2020

Принята к публикации 24/08-2020



Для цитирования: Осипова О. А., Гостева Е. В., Чефранова Ж. Ю., Жернакова Н. И., Лыков Ю. А., Авдеева И. В. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2651. doi:10.15829/1728-8800-2020-2651

Effect of therapy on the dynamics of collagen metabolism markers in older patients with heart failure with mid-range ejection fraction and coronary artery disease

Osipova O. A.¹, Gosteva E. V.², Chefranova Zh. Yu.¹, Zernakova N. I.¹, Lykov Yu. A.¹, Avdeeva I. V.¹

¹National Research University "Belgorod State University" (BelSU). Belgorod; ²N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

Aim. To assess the dynamics of collagen metabolism markers during therapy in older patients with heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) and coronary artery disease.

Material and methods. This open-label, controlled, age-randomized study included 162 patients with HFmrEF. Group 1 consisted of 82 elderly patients (mean age, 68±5 years), group 2 — 80 elderly senile

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: pvb.gosteva@mail.ru

Тел.: +7 (910) 348-57-97

[Осипова О. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Гостева Е. В.* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Чефранова Ж. Ю. — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и восстановительной медицины, ORCID: 0000-0002-2106-7461, Жернакова Н. И. — д.м.н., профессор, зав.кафедрой семейной медицины, ORCID: 0000-0001-7648-0774, Лыков Ю. А. — ассистент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины, ORCID: 0000-0002-4185-5502, Авдеева И. В. — ассистент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины, ORCID: 0000-0002-4837-8972].

patients (mean age, 79±3 years). The levels of matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using test systems MMP-1 ELISA, MMP-9 ELISA, and Human TIMP-1 ELISA, respectively.

Results. In elderly subjects taking bisoprolol, there was a decrease in collagen metabolism markers as follows: MMP-9 — by 43% ($p<0,001$), MMP-1 — $\Delta 32\%$, TIMP-1 — $\Delta 20\%$ ($p<0,01$); nebivolol: MMP-9 — $\Delta 50\%$ ($p<0,001$), MMP-1 — $\Delta 39\%$, TIMP-1 — $\Delta 2\%$ ($p<0,01$). Combined therapy with bisoprolol and eplerenone reduced the levels of MMP-9 by 52%, MMP-1 by 43% ($p<0,001$), and TIMP-1 by $\Delta 32\%$ ($p<0,01$), while combination of nebivolol and eplerenone decreased MMP-1 by 46%, MMP-9 by $\Delta 59\%$, and TIMP-1 by $\Delta 40\%$ ($p<0,001$). In senile patients, bisoprolol decreased MMP-1 by 24%, MMP-9 by $\Delta 39\%$, and TIMP-1 by $\Delta 17\%$ ($p<0,01$); nebivolol: MMP-9 — $\Delta 46\%$ ($p<0,001$), MMP-1 — $\Delta 33\%$, TIMP-1 — $\Delta 25\%$ ($p<0,01$). Combined therapy with bisoprolol and eplerenone reduced the levels of MMP-1 by 40%, MMP-9 by $\Delta 50\%$ ($p<0,001$), and TIMP-1 by $\Delta 26\%$ ($p<0,01$), while combination of nebivolol and eplerenone decreased MMP-1 by 47%, MMP-9 by $\Delta 57\%$ ($p<0,001$), and TIMP-1 by $\Delta 34\%$ ($p<0,01$).

Conclusion. Twelve-month therapy with β -blockers (bisoprolol, nebivolol) in older patients with HFmrEF significantly reduced the levels of collagen metabolism markers MMP-1, MMP-9, and TIMP-1. The maximum effect was observed in the nebivolol+eplerenone group.

Key words: heart failure, mid-range ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

Osipova O.A. ORCID: 0000-0002-7321-6529, Gosteva E.V.* ORCID: 0000-0002-8771-2558, Chefranova Zh. Yu. ORCID: 0000-0002-2106-7461, Zhernakova N.I. ORCID: 0000-0001-7648-0774, Lykov Yu. A. ORCID: 0000-0002-4185-5502, Avdeeva I.V. ORCID: 0000-0002-4837-8972.

*Corresponding author: pvb.gosteva@mail.ru

Received: 28/07-2020

Revision Received: 10/08-2020

Accepted: 24/08-2020

For citation: Osipova O.A., Gosteva E.V., Chefranova Zh. Yu., Zhernakova N.I., Lykov Yu. A., Avdeeva I.V. Effect of therapy on the dynamics of collagen metabolism markers in older patients with heart failure with mid-range ejection fraction and coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2651. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2651

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ММП — матриксная металлопротеиназа, ТИМП — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНпФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, Δ — изменение показателя, β -АБ — β -адреноблокаторы.

Больные, имеющие хроническую сердечную недостаточность (ХСН) с промежуточной фракцией выброса (ХСНпФВ) левого желудочка отличаются от больных с низкой и сохраненной фракцией выброса не только клиническими характеристиками, но и патофизиологическими механизмами развития заболевания. В связи с этим больных ХСНпФВ следует рассматривать как отдельную субпопуляцию ХСН, которая требует своей собственной доказательной базы [1]. Фиброз миокарда является важным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе развития сердечной недостаточности [2]. Степень и распределение фиброза миокарда является совокупным результатом процессов, которые включают синтез коллагена, его процессинг и деградацию. На синтез коллагена фибробластами миокарда влияют гемодинамические, нейрогуморальные, метаболические и другие профибротические и антифибротические детерминанты, которые активируются при ХСН [3].

Избыточное отложение коллагена во внеклеточном матриксе может привести к повышенной жесткости миокарда и впоследствии к гипертрофии сердца и дисфункции левого желудочка [4]. Одними из наиболее изученных маркеров коллагенообразования на данный момент являются: семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевые ингибиторы, маркеры угнетения деградации коллагена (ТИМП). В норме активность ММП скоординирована их взаимодействием с ТИМП. При патологиче-

ских состояниях активность ММП увеличивается, что приводит к дисбалансу между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса, который провоцирует развитие фиброза в миокарде. Это влечет за собой повышение механической жесткости миокарда и способствует возникновению диастолической дисфункции, а в последующем и развитию эксцентрической гипертрофии, при которой происходит снижение инотропной функции миокарда.

Кроме того, тяжесть гистологически подтвержденного фиброза миокарда связана с более высокой смертностью у пациентов с ХСН в отдаленном периоде, в этой связи выявление, профилактика и регрессия фиброза миокарда стали важными целями для улучшения терапии больных с ХСН [5]. Прогрессирующий фиброз, увеличения содержания коллагена в миокарде являются отличительными признаками старения сердца [6, 7].

Цель — оценить динамику маркеров обмена коллагена на фоне фармакотерапии у больных ХСНпФВ ишемического генеза старших возрастных групп. В работе изучена динамика маркеров обмена коллагена — уровня ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1 и их соотношения в плазме крови пациентов с ХСНпФВ ишемического генеза в зависимости от возраста и схем терапии.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good

Таблица 1

Динамика показателей обмена коллагена
в группе больных ХСНпФВ ишемического генеза
пожилого возраста в зависимости от лечения (Ме, Q_{25%}; Q_{75%})

Показатели	Время исследования	Схема лечения			
		Б	Б+Э	Н	Н+Э
ММП-1, нг/мл	до терапии	6,91 (5,52;9,74)	6,93 (5,08;9,54)	6,90 (4,65;9,70)	6,94 (4,51;8,64)
	ч/з 12 мес.	4,70 (3,75;5,17)**	3,95 (3,59;4,16)***	4,21 (3,66;4,92)**	3,75 (3,58;4,07)***
ММП-9, нг/мл	до терапии	163 (129;215)	161 (129;215)	160 (129;215)	164 (129;215)
	ч/з 12 мес.	93 (72;101)***	77 (64;88)***	80 (67;92)***	67 (50;75)***
ТИМП-1, нг/мл	до терапии	318 (159;380)	319 (159;380)	322 (159;380)	321 (159;268)
	ч/з 12 мес.	254 (196;272)**	217 (175;264)**	232 (155;270)**	193 (175;218)***
ММП-9/ТИМП-1	до терапии	0,50 (0,41;0,72)	0,51 (0,41;0,72)	0,49 (0,41;0,72)	0,50 (0,41;0,72)
	ч/з 12 мес.	0,38 0,32;0,42)**	0,35 (0,31;0,37)**	0,32 (0,29;0,37)**	0,30 0,27;0,33)***
ММП-1/ТИМП-1	до терапии	0,022 (0,019;0,032)	0,023 (0,019;0,032)	0,022 (0,019;0,032)	0,024 (0,019;0,032)
	ч/з 12 мес.	0,019 (0,017;0,020)*	0,018 (0,017;0,020)**	0,018 (0,017;0,020)**	0,018 (0,017;0,020)**

Примечание: ч/з — через, Б — бисопролол, Б+Э — бисопролол+эплеренон, Н — небиволол, Н+Э — небиволол+эплеренон, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ между показателями до и после лечения в своей подгруппе.

Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИУ «БелГУ».

Проведено открытое контролируемое рандомизированное по возрасту проспективное исследование (срок наблюдения 12 мес.), в которое было включено 162 больных ХСН старших возрастных групп. Группу 1 составили 82 больных пожилого возраста (средний возраст 68 ± 5 лет), группу 2 — 80 больных старческого возраста (средний возраст 79 ± 3 года).

Критериями включения больных в исследование считали: 1) ХСНпФВ (40–49% по Симпсону) II функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA); 2) верифицированный в стационарных условиях диагноз ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероз коронарных артерий; 3) до включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии не включения: 1) отказ больного от динамического наблюдения, обследования и лечения; 2) сахарный диабет, 3) сопутствующие острые воспалительные, инфекционные, онкологические заболевания; 4) хронические заболевания в стадии обострения; 5) стабильные нарушения внутрижелудочковой проводимости; 6) тяжелые поражения печени и почек (креатинин плазмы $> 2,5$ мг/дл); 7) анемия; 8) хирургические процедуры в предшествующие 6 мес.; 9) злоупотребление алкоголем.

Симптомы и признаки ХСН определялись согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и национальным рекомендациям 2018г.

Методом иммуноферментного анализа по методикам, рекомендованным производителями реактивов, определялся уровень ММП-1, ММП-9 (нг/мл) с помощью коммерческих тест-систем “ММП-1 ELISA” и “ММП-9 ELISA”, ТИМП-1 (нг/мл) — “Human TIMP-1 ELISA” (“Bender Medsystems”, Австрия).

Статистический анализ. Непрерывные значения выражали как медиана (Ме) и интерквартильные размахи (Q₂₅, Q₇₅). Статистически достоверным считался уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день единые подходы к лечению всех больных ХСН показали свою несостоятельность в связи с неоднородностью как по этиологии ХСН, так и по другим критериям, в частности по возрасту, для снижения количества госпитализаций, связанных с декомпенсацией, инвалидизации и смертности [8]. Кроме того, существует дисбаланс терапевтических возможностей, арсенала лекарственных препаратов с доказанной эффективностью среди больных ХСН, в связи с большим количеством крупных исследований для больных с низкой фракцией выброса и малоизученной когортой больных, имеющих промежуточную фракцию выброса. Остаются не до конца изученными вопросы рационального использования β -адреноблокаторов (β -АБ), в частности у больных ХСНпФВ ишемического генеза, из-за отрицательного инотропного действия на миокард.

Эффекты бисопролола, как препарата второго поколения, являются дозозависимыми, кардиоселективными (относительно β_1 -селективные), тем самым обеспечивающими благоприятный профиль переносимости. Небиволол был выбран как препарат третьего поколения, обладающий самой высокой β_1 -селективностью, и дополнительными сосудорасширяющими и антиоксидантными свойствами. В настоящее время он применяется в лечении ХСН у лиц пожилого и старческого возраста, в т.ч. с коморбидной патологией [9]. Вопрос о том, приводят ли эти преимущества к улучшению отдаленного клинического результата, замедлению прогрессирования ХСНпФВ на фоне ИБС и какие механизмы при этом включаются у данной категории больных, в доступной литературе не описаны. Также необходима оценка влияния фармакотерапии

Таблица 2

Динамика показателей обмена коллагена
в группе больных ХСНпФВ ишемического генеза
старческого возраста в зависимости от лечения (Ме, Q_{25%}; Q_{75%})

Показатели	Время исследования	Схема лечения			
		Б	Б+Э	Н	Н+Э
ММП-1, нг/мл	до терапии	8,27 (5,15;10,22)	8,26 (5,15;10,22)	8,28 (5,15;10,22)	8,29 (5,15;10,22)
	ч/з 12 мес.	6,29 (5,16;6,84)**	4,96 (4,22;6,45)***	5,55 (4,58;6,12)**	4,39 (4,15;5,23)***
ММП-9, нг/мл	до терапии	226 (167; 261)	229 (170;261)	227 (168;262)	230 (168;265)
	ч/з 12 мес.	138 (97;155)**	115 (83;141)***	123 (94;155)***	99 (83;137)***
ТИМП-1, нг/мл	до терапии	416 (351;468)	417 (351;468)	417 (351;468)	418 (351;468)
	ч/з 12 мес.	345 (298;368)*	309 (261;327)**	313 (275;342)**	276 (258;294)**
ММП-9/ТИМП-1	до терапии	0,55 (0,42;0,72)	0,55 (0,42;0,72)	0,54 (0,42;0,72)	0,55 (0,42;0,72)
	ч/з 12 мес.	0,45(0,37;0,50)**	0,38 (0,36;0,40)**	0,46 (0,37;0,50)**	0,34 (0,31;0,38)**
ММП-1/ТИМП-1	до терапии	0,020 (0,017;0,028)	0,020 (0,017;0,028)	0,020 (0,017;0,028)	0,020 (0,017;0,028)
	ч/з 12 мес.	0,018 (0,017;0,018)*	0,017 (0,016;0,018)*	0,017 (0,017;0,018)*	0,016 (0,016;0,017)**

Примечание: ч/з — через, Б — бисопролол, Б+Э — бисопролол+эплеренон, Н — небиволол, Н+Э — небиволол+эплеренон, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ между показателями до и после лечения в своей подгруппе.

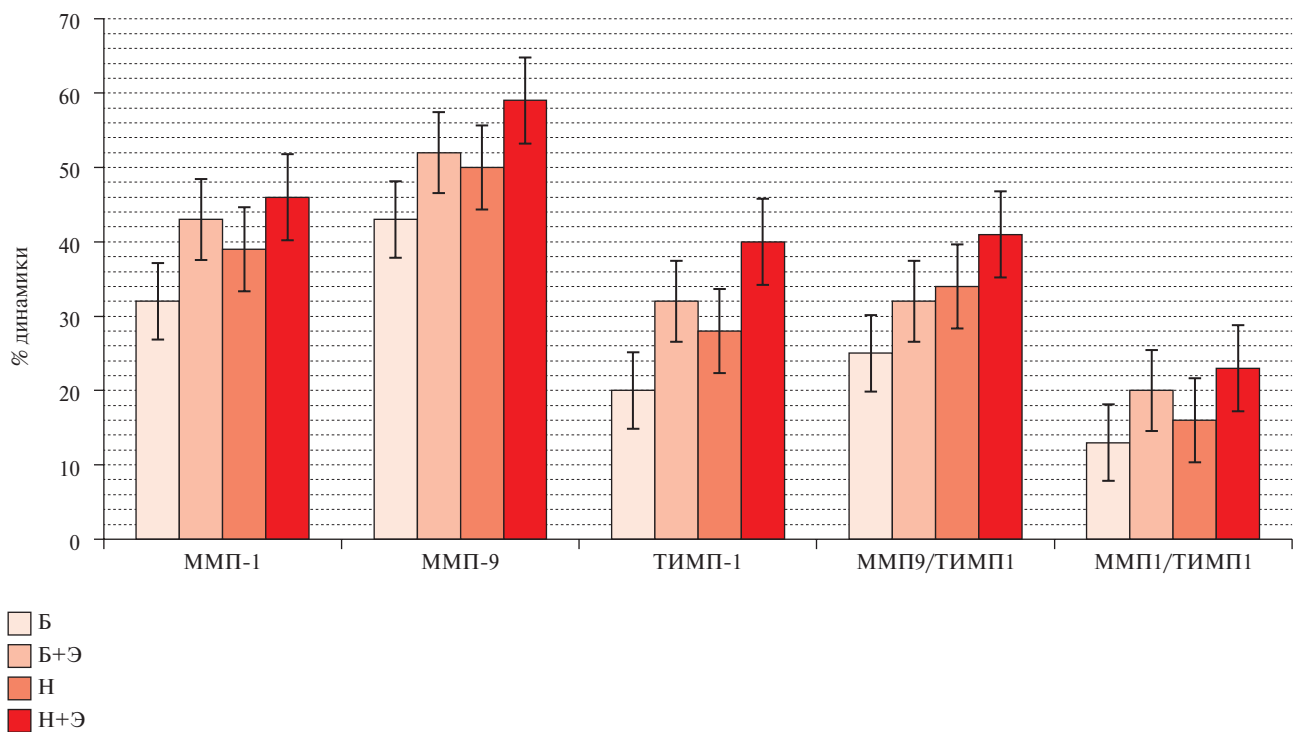


Рис. 1 Динамика маркеров обмена коллагена (%) у больных ХСНпФВ, ИБС пожилого возраста в зависимости от терапии. Примечание: Б — бисопролол, Б+Э — бисопролол+эплеренон, Н — небиволол, Н+Э — небиволол+эплеренон.

у больных ХСНпФВ ишемического генеза старшего возраста. Хорошо известно ускользание эффекта подавления циркулирующего альдостерона при лечении блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Именно поэтому для более полной блокады действия альдостерона требуется назначение антагониста рецепторов альдостерона [10].

Повышенный синтез/деградация коллагена были обнаружены при сердечной недостаточности, но влияние старения на фиброз миокарда и роль фиброза в диастолической и систолической сердечной недостаточности у пожилых людей не было

установлено. Была изучена динамика показателей обмена коллагена в группе больных ХСНпФВ, ИБС пожилого и старческого возраста в зависимости от проводимого лечения. Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

В группе больных пожилого возраста ХСНпФВ ишемического генеза продемонстрировано (рисунок 1) снижение на бисопрололе концентрации ММП-1 на 32% ($p < 0,01$), ММП-9 — $\Delta 43\%$ ($p < 0,001$), ТИМП-1 — $\Delta 20\%$ ($p < 0,01$), отмечалось снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 25\%$ ($p < 0,01$), ММП-1/ТИМП-1 — $\Delta 13\%$ ($p < 0,05$). При применении

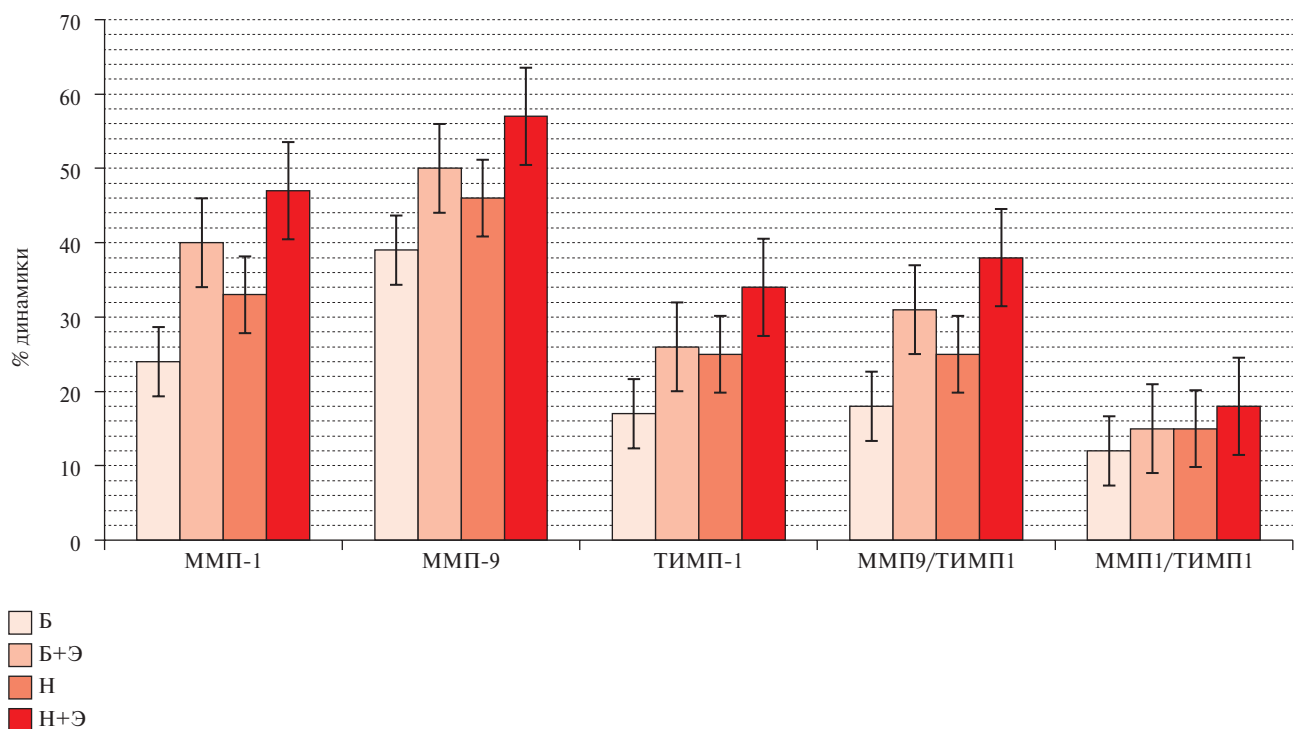


Рис. 2 Динамика маркеров обмена коллагена (%) у больных ХСНпФВ, ИБС старческого возраста в зависимости от терапии. Примечание: Б — бисопролол, Б+Э — бисопролол+эплеренон, Н — небиволол, Н+Э — небиволол+эплеренон.

небиволола разница для ММП-1 составила $\Delta 39\%$ ($p < 0,01$), ММП-9 — $\Delta 50\%$ ($p < 0,001$), ТИМП-1 — $\Delta 2\%$ ($p < 0,01$), снижение ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 34\%$ ($p < 0,01$), ММП1/ТИМП-1 — $\Delta 16\%$ ($p < 0,01$). При применении комбинированной терапии β -АБ и эплереноном получены следующие результаты: комбинация бисопролол+эплеренон привела к снижению ММП-1 на 43% ($p < 0,001$), ММП-9 — $\Delta 52\%$ ($p < 0,001$), ТИМП-1 — $\Delta 32\%$ ($p < 0,01$), отмечалось снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 32\%$ ($p < 0,01$), ММП-1/ТИМП-1 — $\Delta 20\%$ ($p < 0,01$). Использование комбинированной терапии небивололом с эплереноном способствовало более выраженному снижению маркеров фиброза — ММП-1 на 46% ($p < 0,001$), ММП-9 — $\Delta 59\%$ ($p < 0,001$), ТИМП-1 — $\Delta 40\%$ ($p < 0,001$), снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 41\%$ ($p < 0,001$), соотношения ММП-1/ТИМП-1 — $\Delta 23\%$ ($p < 0,01$). В итоге, максимальное снижение всех изучаемых показателей отмечалось у больных пожилого возраста, получавших комбинированную терапию небивололом и эплереноном.

В группе больных старческого возраста ХСНпФВ ишемического генеза получены следующие результаты (рисунок 2): снижение на бисопрололе составило для ММП-1 $\Delta 24\%$ ($p < 0,01$), ММП-9 — $\Delta 39\%$ ($p < 0,01$), ТИМП-1 — $\Delta 17\%$ ($p < 0,01$), отмечалось снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 18\%$ ($p < 0,01$), ММП-1/ТИМП-1 — $\Delta 12\%$ ($p < 0,05$). При применении небиволола разница для ММП-1 со-

ставила 33% ($p < 0,01$), ММП-9 — $\Delta 46\%$ ($p < 0,001$), ТИМП-1 — $\Delta 25\%$ ($p < 0,01$), снижение ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 25\%$ ($p < 0,01$), ММП1/ТИМП-1 — $\Delta 15\%$ ($p < 0,01$). При применении комбинированной терапии β -АБ и эплереноном получены следующие результаты: комбинация бисопролол+эплеренон привела к снижению ММП-1 на 40% ($p < 0,001$), ММП-9 — $\Delta 50\%$ ($p < 0,001$), ТИМП-1 — $\Delta 26\%$ ($p < 0,01$), отмечалось снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 на 31% ($p < 0,01$), ММП-1/ТИМП-1 — $\Delta 15\%$ ($p < 0,01$). Использование в комбинированной терапии небиволола способствовало более выраженному снижению маркеров фиброза: ММП-1 на 47% ($p < 0,001$), ММП-9 — $\Delta 57\%$ ($p < 0,001$), ТИМП-1 — $\Delta 34\%$ ($p < 0,01$), снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 38\%$ ($p < 0,01$), соотношения ММП-1/ТИМП-1 — $\Delta 18\%$ ($p < 0,01$). В итоге, максимальное снижение всех изучаемых показателей отмечалось у больных старческого возраста, получавших комбинированную терапию, более выраженное снижение получено при применении небиволола и эплеренона.

При межгрупповом сравнении у больных пожилого возраста ХСНпФВ получена разница между подгруппой бисопролола и небиволола, которая для ММП-1 составила 7% , ММП-9 — $\Delta 7\%$, ТИМП-1 — $\Delta 8\%$ ($p < 0,05$), снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 9\%$ ($p < 0,05$), различия в динамике соотношения ММП1/ТИМП-1 не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Разница между подгруппами больных, принимавших только бисопролол и би-

сопролол+эплеренон, составила для ММП-1 11%, ММП-9 — $\Delta 9\%$, ТИМП-1 — $\Delta 12\%$ ($p < 0,05$), снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 7\%$ и ММП-1/ТИМП-1 — $\Delta 7\%$ ($p < 0,05$). Разница между подгруппами больных, принимавших только небиволол и небиволол+эплеренон, составила для ММП-1 7%, ММП-9 — $\Delta 9\%$, ТИМП-1 — $\Delta 12\%$ ($p < 0,05$), снижение ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 7\%$ и ММП-1/ТИМП-1 — $\Delta 7\%$ ($p < 0,05$). При сравнении подгрупп больных, получавших комбинированную терапию β -АБ и эплереноном, разница между подгруппами бисопролол+эплеренон и небиволол+эплеренон составила для ММП-9 7%, ТИМП-1 — $\Delta 8\%$ ($p < 0,05$). Динамика соотношения ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 9\%$ ($p < 0,05$), различия по ММП-1 и ММП-1/ТИМП-1 не достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

На сегодняшний день единственными препаратами, которые, как было показано, изменяют профибротические биомаркеры, были блокаторы минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон и эплеренон). Биомаркеры, отражающие механизмы гомеостаза матрикса и синтеза коллагена, у пациентов с ХСН изменяются профибротическим образом [11]. Исходные значения биомаркеров связанных с профибротической активностью, и их изменение в процессе лечения имеют важное прогностическое значение. В нашем исследовании комбинация β -АБ (бисопролола и небиволола) с эплереноном значительно снижала маркеры обмена коллагена, что согласуется с литературными данными [12].

Фиброз сердца является общим патофизиологическим спутником большинства заболеваний миокарда и связан с систолической и диастолической дисфункцией, аритмогенезом и неблагоприятным исходом. Поскольку сердце обладает незначительной регенеративной способностью, гибель кардиомиоцитов приводит к репаративному фиброзу, процессу, который имеет решающее значение для сохранения структурной целостности пораженного инфарктом желудочка. Наряду с этим, патофизиологические стимулы, такие как перегрузка давлением, перегрузка объемом, метаболическая дисфункция и старение, могут вызывать интерстициальный и периваскулярный фиброз в отсутствие инфаркта. Активированные миофиibroбласты являются основными эффекторными клетками при фиброзе сердца. Клетки некоторых других типов, включая кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, макрофаги, лимфоциты и тучные клетки, могут вносить свой вклад в фибротический процесс, продуцируя протеазы, которые участвуют в метаболизме матрикса,

секретируя фиброгенные медиаторы и матриксные белки или оказывая контактно-зависимое действие на фенотип фибробластов. Механизмы индукции фиброгенных сигналов зависят от типа первичного повреждения миокарда. Активация нейрогуморальных путей стимулирует фибробласты как непосредственно, так и через воздействие на иммунные клеточные популяции.

Заключение

ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1 являются биологически связанными молекулами, которые интегрируют воспаление, повреждение тканей и ремоделирование, все события, ассоциирующиеся с ХСН. Считается, что внеклеточное матриксное ремоделирование играет важную роль в прогрессировании сердечной недостаточности. ММП и их тканевые ингибиторы являются матриксдеструктивными ферментами, которые влияют на свойства левого желудочка и служат мишенями для потенциальных антиремоделирующих агентов.

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что постарение больных является дополнительным фактором, усугубляющим фиброз миокарда. При этом с увеличением возраста при ХСНпФВ развитие фиброза миокарда усиливается. Повышенная экспрессия ММП-9 в старческом возрасте способствует изменению внеклеточного матрикса в ткани миокарда и приводит к прогрессированию ХСН. Для лиц пожилого и старческого возраста с более тяжелым течением ХСН характерно несоответствие между степенью повышения уровня ММП-9 и ТИМП-1. Подводя итоги влияния медикаментозной терапии β -блокаторами (бисопролол, небиволол) и их комбинацией с эплереноном на маркеры обмена коллагена у больных ХСНпФВ старших возрастных групп, можно сделать вывод, что за 12 мес. терапии с применением β -АБ удалось достоверно снизить уровень ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1, при этом максимальный эффект наблюдался в группе небиволола в комбинации с эплереноном.

В совокупности эти данные позволяют предположить, что один из механизмов, с помощью которого данная комбинация может оказывать благоприятный эффект у пациентов с ХСНпФВ ишемического генеза, может быть связан с изменением концентрации этих биомаркеров в сыворотке крови.

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

Литература/References

1. Lyu S, Yu L, Tan H, et al. Clinical characteristics and prognosis of heart failure with mid-range ejection fraction: insights from a multi-centre registry study in China. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):209. doi:10.1186/s12872-019-1177-1.
2. González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1696-706. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.021.
3. McDonald LT, Zile MR, Zhang Y, et al. Increased macrophage-derived SPARC precedes collagen deposition in myocardial fibrosis *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315:H92-H100. doi:10.1152/ajpheart.00719.2017.
4. Ding Y, Wang Y, Jia Q, et al. Morphological and Functional Characteristics of Animal Models of Myocardial Fibrosis Induced by Pressure Overload. *Int J Hypertens.* 2020;2020:3014693. doi:10.1155/2020/3014693.
5. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):177-91. doi:10.1002/ejhf.696.
6. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV, et al. Myocardial extracellular volume fraction from T1 measurements in healthy volunteers and mice: relationship to aging and cardiac dimensions. *J Am Coll Cardiol Img.* 2013;6:672-83. doi:10.1016/j.jcmg.2012.09.020.
7. Osipova OA, Golivets TP, Belousova ON, et al. Matrix metalloproteinases as collagen markers exchange with congestive cardiac insufficiency with an intermediate ejection fraction with patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. *JCR.* 2020;7(10):567-70. doi:10.31838/jcr.07.10.112.
8. Dushina AG, Lopina EA, Libis RA. Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(2):7-11. (In Russ.) Душина А.Г., Лопина Е.А., Либис Р.А. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(2):7-11. doi:10.15829/1560-4071-2019-2-7-11.
9. Liang B, Zhao YX, Zhang XX, et al. Reappraisal on pharmacological and mechanical treatments of heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):55. doi:10.1186/s12933-020-01024-5.
10. Tam TS, Wu MH, Masson SC, et al. Eplerenone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD008996. doi:10.1002/14651858.CD008996.pub2.
11. Ferreira JM, Ferreira SM, Ferreira MJ, Falcão-Pires I. Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism and Prognosis of Heart Failure with Reduced or Mid-Range Ejection Fraction. *Curr Pharm Des.* 2017;23(22):3217-23. doi:10.2174/1381612823666170317124125.
12. Raz-Pasteur A, Gamliel-Lazarovich A, Gantman A, et al. Mineralocorticoid receptor blockade inhibits accelerated atherosclerosis induced by a low sodium diet in apolipoprotein E-deficient mice. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014;15(3):228-35. doi:10.1177/1470320312467558.

Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в амбулаторной и госпитальной практике: возрастные характеристики и медикаментозное лечение пациентов (данные регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА)

Андреев Е. Ю.¹, Лукьянов М. М.¹, Якушин С. С.², Макеева А. Н.¹, Воробьев А. Н.², Переверзева К. Г.², Кудряшов Е. В.¹, Кляшторный В. Г.¹, Диндикова В. А.¹, Смирнов А. А.¹, Бойцов С. А.³, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”

Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО “Рязанский государственный медицинский университет

им. академика И. П. Павлова” Минздрава России. Рязань; ³ФГБУ “Национальный медицинский

исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить возрастные и гендерные характеристики, структуру сочетанной патологии и фармакотерапию у пациентов с ранним развитием кардиоваскулярной мультиморбидности в амбулаторной и госпитальной практике.

Материал и методы. В регистр РЕКВАЗА включены 3690 больных с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий (ФП) и их сочетаниями, обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани в 2012-2013гг. В госпитальный регистр РЕКВАЗА-КЛИНИКА вошли 17018 больных, госпитализированных по поводу сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) в НИИЦ ТПМ Минздрава России с 01.04.2013г по 31.03.2020г. Сопоставлены группы пациентов с ранним развитием кардиоваскулярной мультиморбидности по двум критериям: критерий 1 — возраст 18-49 лет; критерий 2 — возраст мужчин 18-54 года и женщин 18-64 года. Проанализированы структура ССЗ и сопутствующих заболеваний, а также кардиоваскулярная фармакотерапия.

Результаты. По данным регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА доля лиц с ранней кардиоваскулярной мультиморбидностью от общего числа больных с кардиоваскулярной мультиморбидностью составила: при использовании критерия 1 — 4,9% (145 из 2959) и 4,94% (571 из 11557) ($p=0,66$), критерия 2 — 29,0% (859 из 2959) и 18,8% (2168 из 11557) ($p<0,0001$), соответственно. В случае применения критерия 2, в отличие от критерия 1, доля мужчин с ранней мультиморбидностью была в 2,7 раза меньше в регистре РЕКВАЗА (17,1 vs 45,5%; $p<0,0001$) и в 1,8 раза меньше в регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА (44,2 vs 80,9%; $p<0,0001$). Среди лиц с ≥ 2 ССЗ из числа АГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, ФП, инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения доля лиц с ранним развитием каждой из перечисленных нозологий была значимо выше в амбулаторном и госпитальном регистрах, при использовании критерия 2 (14-29%) по сравнению с критерием 1 (2-2,5%). Среди пациентов с ранним развитием ССЗ в амбулаторном регистре при использовании критериев 1 и 2 доля пациентов с кардиоваскулярной мультиморбидностью составила, соответственно: 41,8 и 62,7% ($p<0,0001$); в госпитальном — 34,1 и 45,5% ($p<0,0001$),

т.е. в возрасте <50 лет $>1/3$ больных оказались с сочетанными ССЗ. По отдельным нозологиям больные с сочетанными ССЗ составили большинство (от 56,8% случаев ФП до 100% — перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения), за исключением пациентов с АГ. При использовании критерия 2 по сравнению с критерием 1 доля лиц с АГ и сочетанными ССЗ среди всех больных с ранним развитием АГ была в 1,5 раза больше (62,8 vs 41,6%; $p<0,0001$) в амбулаторном регистре и в 1,3 раза больше в госпитальном (48,9 vs 37,5%; $p<0,0001$). Доли лиц с АГ в сочетании с другими ССЗ составили среди всех больных АГ в возрасте <45 и <40 лет: в амбулаторном регистре 35,5% (61 из 172) и 33,3% (38 из 114) случаев, соответственно, а в госпитальном — 27,8% (215 из 772) и 26,5% (95 из 359), соответственно. По данным как амбулаторного, так и госпитального регистров у больных с ранним развитием АГ (возраст <50 лет) при наличии сочетанных ССЗ по сравнению с отсутствием таковых больше было число некардиальных заболеваний (18,3 vs 7,0%; $p=0,001$), чаще встречался сахарный диабет (12,9 vs 4,7%; $p<0,0001$), соответственно, а в госпитальном регистре, помимо сахарного диабета, больше была доля лиц с болезнями органов пищеварения (78,7 vs 73,2%; $p=0,02$) и с ожирением (37,9 vs 30,3%; $p=0,004$). Среди пациентов <50 лет была выше частота осуществления должных медикаментозных назначений, чем в группе больных, соответствующих критерию 2 — 68,0 vs 63,2%, соответственно ($p=0,03$).

Заключение. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в регистрах РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА выявлена в 14-29% от общего числа случаев сочетанной сердечно-сосудистой патологии при применении возрастного критерия 2 и лишь в 2-5% при использовании критерия 1. Однако по отношению к общему числу пациентов с ранним развитием ССЗ лица с кардиоваскулярной мультиморбидностью составляют большинство. В качестве критерия ранней кардиоваскулярной мультиморбидности предпочтительнее использовать возраст <50 лет. Но критерием раннего развития АГ в сочетании с другими ССЗ целесообразно считать возраст <40 лет, т.к. уже в этом возрасте $\sim 1/3$ больных имеют сочетанную сердечно-сосудистую патологию. Лица с ранним развитием кардиоваскуляр-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: elena.andreenko@gmail.com

Тел.: +7 (903) 685-13-99

[Андреев Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7167-3067, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-7202-742X, Макеева А. Н. — м.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-9111-8738, Воробьев А. Н. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0003-4140-8611, Переверзева К. Г. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-6141-8994, Кудряшов Е. В. — программист лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-2361-7172, Кляшторный В. Г. — к.б.н., н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-5501-5731, Диндикова В. А. — лаборант-исследователь отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-6826-860X, Смирнов А. А. — клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-6061-2565, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

ной мультиморбидности, особенно в возрасте 18-49 лет, являются целевой группой для ее комплексной профилактики.

Ключевые слова: амбулаторный регистр, госпитальный регистр, сердечно-сосудистые заболевания, мультиморбидность, раннее развитие, медикаментозное лечение.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/08-2020

Получена рецензия 03/09-2020

Принята к публикации 25/09-2020



Для цитирования: Андреев Е. Ю., Лукьянов М. М., Якушин С. С., Макоева А. Н., Воробьев А. Н., Переверзева К. Г., Кудряшов Е. В., Кляшторный В. Г., Диндикова В. А., Смирнов А. А., Бойцов С. А., Драпкина О. М. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в амбулаторной и госпитальной практике: возрастные характеристики и медикаментозное лечение пациентов (данные регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2672. doi:10.15829/1728-8800-2020-2672

Early cardiovascular multimorbidity in out- and in-patient care: age characteristics and medication therapy (data from the REKVAZA and REKVAZA-CLINIC registries)

Andreenko E. Yu.¹, Lukyanov M. M.¹, Yakushin S. S.², Makoveeva A. N.¹, Vorobiev A. N.², Pereverzeva K. G.², Kudryashov E. V.¹, Klyashtorny V. G.¹, Dindikova V. A.¹, Smirnov A. A.¹, Boytsov S. A.³, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²I.P. Pavlov Ryazan State Medical University. Ryazan;

³National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To assess the age and sex characteristics, comorbidities and medication therapy in patients with early cardiovascular multimorbidity in out- and in-patient care.

Material and methods. The REKVAZA registry includes 3,690 patients with hypertension (HTN), coronary artery disease (CAD), heart failure (HF), atrial fibrillation (AF) and their combinations, who applied to primary care facilities in Ryazan in 2012-2013. The hospital registry REKVAZA-CLINIC included 17,018 patients hospitalized due to cardiovascular disease (CVD) at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine from April 2013 to March 2020. The groups of patients with early cardiovascular multimorbidity were compared according to two criteria: criterion 1 — age 18-49 years; criterion 2 — the age of men, 18-54 years; women, 18-64 years. The structure of CVD and related diseases, as well as cardiovascular therapy were analyzed.

Results. The proportion of persons with early cardiovascular multimorbidity from the total number of patients with cardiovascular multimorbidity was as follows: using criterion 1 — 4,9% (145/2959) and 4,94% (571/11557) ($p=0,66$), criterion 2 — 29,0% (859/ 2959) and 18,8% (2168/11557) ($p<0,0001$), respectively. Using criterion 2, in contrast to criterion 1, the proportion of men with early multimorbidity was 2,7 times less in the REKVAZA registry (17,1 vs 45,5%; $p<0,0001$) and 1,8 times less in the REKVAZA-CLINIC registry (44,2 vs 80,9%; $p<0,0001$). Among individuals with ≥ 2 CVDs (HTN, CAD, HF, AF, myocardial infarction, acute cerebrovascular accident), the proportion of individuals with early development of each of the listed diseases was significantly higher in the out- and in-patient registries, when using criterion 2 (14-29%) compared to criterion 1 (2-2,5%). Among patients with early onset of CVD in the outpatient registry, when criteria 1 and 2 were used, the proportion of patients with cardiovascular multimorbidity was 41,8 and 62,7% ($p<0,0001$), respectively; in the inpatient registry — 34,1 and 45,5% ($p<0,0001$). That is, at the age of <50 years $> 1/3$ of patients were found to have combined CVDs. Using criterion 2, compared with criterion 1, the proportion of persons with HTN and concomitant CVD among all patients with early HTN was 1,5 times higher (62,8 vs 41,6%; $p<0,0001$) in the outpatient register and 1,3 times higher in the inpatient one (48,9 vs 37,5%; $p<0,0001$). The proportions of persons with HTN in combination with other CVDs were among all hypertensive patients aged <45 and <40 years: in the outpatient registry, 35,5% (61/172) and 33,3% (38/114) cases, respectively, and in the inpatient — 27,8% (215/772) and 26,5% (95/359), respectively. According to the data of both out- and inpatient registries, in patients with early development of HTN (<50 years of age) and concomitant CVDs, compared with those without such a combination, there was a greater number of non-cardiac diseases (18,3 vs 7,0%; $p=0,001$), diabetes (12,9 vs 4,7%; $p<0,0001$), respectively. In the inpatient registry, in addition to diabetes, there was

a greater proportion of people with gastrointestinal diseases (78,7 vs 73,2%; $p=0,02$) and obesity (37,9 vs 30,3%; $p=0,004$). Among patients <50 years of age, the prevalence of those taking appropriate medications was higher than in the group of patients meeting criterion 2 — 68,0% vs 63,2%, respectively ($p=0,03$).

Conclusion. Early cardiovascular multimorbidity in the REKVAZA and REKVAZA-CLINIC registries was detected in 14-29% of the total number of combined CVD cases when using criterion 2 and only in 2-5% when using criterion 1. However, in relation to the total number of patients with early CVD development, individuals with cardiovascular multimorbidity make up the majority. It is preferable to use age <50 years as a criterion for early cardiovascular multimorbidity. But the criterion for the early development of HTN combined with other CVDs is appropriate to consider the age <40 years. Persons with early cardiovascular multimorbidity, especially at the age of 18-49 years, are the target group for the implementation of preventive measures.

Key words: outpatient registry, inpatient registry, cardiovascular diseases, multimorbidity, early development, medication treatment.

Relationships and Activities: none.

Andreenko E. Yu.* ORCID: 0000-0001-7167-3067, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0001-7202-742X, Makoveeva A. N. ORCID: 0000-0002-9111-8738, Vorobiev A. N. ORCID: 0000-0003-4140-8611, Pereverzeva K. G. ORCID: 0000-0001-6141-8994, Kudryashov E. V. ORCID: 0000-0002-2361-7172, Klyashtorny V. G. ORCID: 0000-0002-5501-5731, Dindikova V. A. ORCID: 0000-0001-6826-860X, Smirnov A. A. ORCID: 0000-0002-6061-2565, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: elena.andreenko@gmail.com

Received: 26/08-2020

Revision Received: 03/09-2020

Accepted: 25/09-2020

For citation: Andreenko E. Yu., Lukyanov M. M., Yakushin S. S., Makoveeva A. N., Vorobiev A. N., Pereverzeva K. G., Kudryashov E. V., Klyashtorny V. G., Dindikova V. A., Smirnov A. A., Boytsov S. A., Drapkina O. M. Early cardiovascular multimorbidity in out- and in-patient care: age characteristics and medication therapy (data from the REKVAZA and REKVAZA-CLINIC registries). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2672. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2672

АГ — артериальная гипертензия, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, Ме — медиана, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РЕКВАЗА — Регистр КардиоВаскулярных Заболеваний, РЕКВАЗА-КЛИНИКА — Регистр КардиоВаскулярных Заболеваний клиники ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β -АБ — β -адреноблокаторы.

Введение

В последние десятилетия в экономически развитых странах отмечается неуклонное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), однако, по данным Всемирной организации здравоохранения, они продолжают оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. У большинства больных отмечается сочетание ≥ 2 ССЗ, т.е. кардиоваскулярная мультиморбидность [2]. Развитие сочетанных кардиоваскулярных и некардиальных заболеваний является независимым предиктором прогноза у больных с установленным ССЗ [3]. В международном исследовании, включавшем 91 когорту больных из 18 стран с кардиометаболической мультиморбидностью, определяемой как наличие сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, выявлено, что каждое дополнительное заболевание из числа вышеуказанных удваивает риск смерти от всех причин [4].

Распространенность мультиморбидности зависит от возраста и колеблется от 13% в популяции в возрасте от ≥ 18 лет до 95% в возрасте ≥ 65 лет [5]. Большинство исследований сосредоточено на изучении мультиморбидности в пожилом возрасте [6–8], но на протяжении ряда лет частота развития ССЗ и их осложнений среди лиц более молодых возрастных групп возрастает [9, 10]. Абсолютное число взрослых людей молодого и среднего возраста с мультиморбидностью больше, чем число мультиморбидных больных пожилого возраста в различных популяциях [11–13]. По данным медицинских отчетов каталонской первичной медико-санитарной помощи, 62,5% взрослого населения с мультиморбидностью были в возрасте < 65 лет [5]. Подобные результаты были получены и в шотландской популяции, где абсолютное число мультиморбидных больных было больше среди лиц < 65 лет, а в районах с низким социально-экономическим статусом мультиморбидность встречалась на 10–15 лет раньше, чем в районах с высоким статусом [14].

Вместе с тем, при анализе российских и международных публикаций не было найдено данных о критериях ранней кардиоваскулярной мультиморбидности. В клинических рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике в качестве критерия отягощенной наследственности раннего развития ССЗ приведен возраст мужчин < 55 лет и женщин < 65 лет. Кроме того, дополнительно выделена группа мужчин и женщин < 50 лет, в которой рекомендовано у всех проводить выявление отягощенного анамнеза раннего развития ССЗ у родственников первой линии родства [15, 16]. Развитие артериальной ги-

пертонии (АГ) у лиц < 50 лет определяется в соответствующих клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (2018г) как раннее развитие этого заболевания [17]. Из вышеизложенного следует наличие двух основных возрастных критериев раннего развития ССЗ: первый — возраст мужчин и женщин < 50 лет (т.е. среди взрослых это 18–49 лет); второй — возраст мужчин < 55 лет и женщин < 65 лет. Данные критерии существенно различаются по границе возраста и наличию либо отсутствию ее различий у мужчин и женщин. Нет определенности в вопросе поиска оптимальных возрастных критериев групп пациентов с ранним развитием ССЗ, а также с ранней кардиоваскулярной мультиморбидностью. Для решения такого рода вопросов является перспективной методология создания медицинских регистров, особенно с критериями включения ≥ 2 ССЗ. Медицинские регистры, отражая рутинную клиническую практику, позволяют объективно сравнить целесообразность использования каждого из указанных критериев для формирования групп раннего развития ССЗ и сочетанной сердечно-сосудистой патологии [18, 19].

Таким образом, представляется актуальной цель исследования: оценить возрастные и гендерные характеристики, структуру сочетанной патологии и фармакотерапию у пациентов с ранним развитием кардиоваскулярной мультиморбидности в амбулаторной и госпитальной практике.

Материал и методы

В амбулаторный регистр РЕКВАЗА (Регистр КардиоВаскулярных Заболеваний) включены 3690 больных АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), фибрилляцией предсердий (ФП) и их сочетаниями, обратившихся к терапевтам и кардиологам трех поликлиник г. Рязани в марте-мае 2012г, сентябре-ноябре 2012г и январе-феврале 2013г, соответственно. Среди включенных в регистр было 1047 (28%) мужчин и 2643 (72%) женщин, средний возраст составил $66,1 \pm 12,9$ лет. Дизайн исследования подробно описан ранее [20]. В госпитальный регистр РЕКВАЗА-КЛИНИКА (Регистр КардиоВаскулярных Заболеваний клиники ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России) включены 17018 больных АГ, ИБС, ХСН и ФП, госпитализированных по поводу ССЗ с 01.04.2013г по 31.03.2020г, проживающих в Москве и Московской области. Проведен анализ данных электронной истории болезни рамках медицинской информационной системы «МЕДИАЛОГ». В качестве коморбидной сердечно-сосудистой патологии также учитывалось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Проведено сопоставление групп пациентов с ранним развитием сердечно-сосудистой мультиморбидности по двум критериям: критерий 1 — возраст 18–49 лет, критерий 2 — возраст мужчин 18–54 года и женщин 18–64 года. Проанализиро-

Таблица 1

Доля больных с ранней кардиоваскулярной коморбидностью среди всех пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией, включенных в регистр РЕКВАЗА (%)

Показатель	Критерий 1 (возраст <50 лет) n=145	Критерий 2 (м <55, ж <65 лет) n=859	p
АГ	4,8 (142 из 2932)	28,9 (847 из 2932)	<0,0001
ИБС	2,8 (70 из 2543)	23,0 (584 из 2543)	<0,0001
ХСН	4,8 (130 из 2717)	28,2 (765 из 2717)	<0,0001
ФП	2,1 (11 из 530)	16,6 (88 из 530)	<0,0001
ИМ	4,3 (18 из 419)	16,5 (69 из 419)	<0,0001
ОНМК	4,5 (16 из 352)	17,6 (62 из 352)	<0,0001

Примечание: м — мужчины, ж — женщины.

Таблица 2

Доля больных с ранней кардиоваскулярной коморбидностью среди всех пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией, включенных в регистр РЕКВАЗА-КЛИНИКА (%)

Показатель	Критерий 1 (возраст <50 лет) n=571	Критерий 2 (м <55, ж <65 лет) n=2168	p
АГ	4,6 (512 из 11147)	18,2 (2030 из 11147)	<0,0001
ИБС	4,3 (289 из 6766)	15,7 (1061 из 6766)	<0,0001
ХСН	3,8 (224 из 5855)	14,4 (846 из 5855)	<0,0001
ФП	3,9 (209 из 5322)	16,9 (902 из 5322)	<0,0001
ИМ	4,9 (184 из 3775)	16,2 (613 из 3775)	<0,0001
ОНМК	3,4 (71 из 2112)	15,2 (322 из 2112)	<0,0001

Примечание: м — мужчины, ж — женщины.

ваны структура ССЗ и сопутствующих заболеваний, а также кардиоваскулярная фармакотерапия.

Для статистического анализа результатов исследования применялись методы описательной статистики. Критерий Стьюдента использовали для определения значимости различий средних величин. При распределении отличным от нормального, а также для дискретных переменных определяли значения медианы, границ первого и третьего квартилей, а значимость различий определяли с помощью метода Манна-Уитни. Критерий хи-квадрат применяли для оценки непараметрическим методом значимости различий частоты наличия признаков в сравниваемых группах. Статистическая значимость соответствовала значению $p < 0,05$. В ходе компьютерного анализа результатов использовали комплекс статистических программ STATA 15.2.

Результаты

По данным амбулаторного регистра РЕКВАЗА и госпитального РЕКВАЗА-КЛИНИКА сочетание ≥ 2 ССЗ, т.е. кардиоваскулярная мультиморбидность, было диагностировано в 80,2% (2959 из 3690) и 68,0% (11557 из 17018) случаев, соответственно ($p < 0,0001$). Доля лиц с ранним развитием кардиоваскулярной мультиморбидности составила в данных регистрах: при использовании критерия 1 — 4,9% (145 из 2959) и 4,94% (571 из 11557) ($p = 0,66$), при применении критерия 2 — 29,0% (859 из 2959) и 18,8% (2168 из 11557) ($p < 0,0001$).

У больных регистра РЕКВАЗА при использовании критерия 2 по сравнению с критерием 1 доля лиц с ранней кардиоваскулярной мультиморбидностью от общего числа больных с сочетанными ССЗ была

в 5,9 раз больше (29,0 vs 4,9%; $p < 0,0001$), доля мужчин была в 2,7 раза меньше (17,1 vs 45,5%; $p < 0,0001$), средний возраст составил $55,2 \pm 8,1$ и $43,2 \pm 7,8$ лет ($p < 0,0001$). В регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА при использовании критерия 2, по сравнению с критерием 1, доля лиц с ранней кардиоваскулярной мультиморбидностью была в 3,8 раз больше (18,8 vs 4,94%; $p < 0,0001$), доля мужчин была в 1,8 раз меньше (44,2 vs 80,9%; $p < 0,0001$), средний возраст составил $53,7 \pm 8,2$ и $43,8 \pm 7,0$ лет ($p < 0,0001$).

Доли лиц с ранним развитием АГ, ИБС, ХСН, ФП, инфаркта миокарда (ИМ) и ОНМК от общего числа мультиморбидных пациентов с различными сочетаниями данных заболеваний были значимо выше при использовании критерия 2 по сравнению с критерием 1, причем как в амбулаторном, так и госпитальном регистрах (таблицы 1 и 2).

При оценке частоты кардиоваскулярной мультиморбидности среди всех пациентов с ранним развитием ССЗ в амбулаторном регистре при использовании критерия 1 кардиоваскулярная мультиморбидность составила 41,8%, а в случае применения критерия 2 — 62,7% ($p < 0,0001$); по данным госпитального регистра эти показатели были равны 34,1 и 45,5%, соответственно ($p < 0,0001$), т.е. в возрасте <50 лет $> 1/3$ больных оказались с сочетанными ССЗ.

У пациентов с ранней кардиоваскулярной мультиморбидностью было значимо большим число ССЗ в случае применения критерия 2, чем при использовании критерия 1, причем и в амбулаторном реги-

Таблица 3

Доля случаев кардиоваскулярной коморбидности среди пациентов с ранним развитием ССЗ, включенных в регистр РЕКВАЗА (%)

Диагноз	Критерий 1 (возраст <50 лет) n=145	Критерий 2 (м <55 лет, ж <65 лет) n=859	p
АГ	41,6 (142 из 341)	62,8 (846 из 1348)	<0,0001
ИБС	100 (70 из 70)	100 (584 из 584)	—
ХСН	97,7 (130 из 133)	99,0 (765 из 773)	0,2
ФП	100 (11 из 11)	100 (88 из 88)	—
ИМ	100 (18 из 18)	100 (69 из 69)	—
ОНМК	100 (16 из 16)	100 (62 из 62)	—

Примечание: м — мужчины, ж — женщины.

Таблица 4

Доля случаев кардиоваскулярной коморбидности среди пациентов с ранним развитием ССЗ, включенных в регистр РЕКВАЗА-КЛИНИКА (%)

Диагноз	Критерий 1 (возраст <50 лет) n=571	Критерий 2 (м <55 лет, ж <65 лет) n=2168	p
АГ	37,5 (512 из 1367)	48,9 (2030 из 4154)	<0,0001
ИБС	85,5 (289 из 338)	90,6 (1061 из 1171)	0,007
ХСН	84,2 (224 из 266)	93,1 (846 из 909)	<0,0001
ФП	56,8 (209 из 368)	75,1 (902 из 1201)	<0,0001
ИМ	87,6 (184 из 210)	92,1 (613 из 665)	0,04
ОНМК	100 (71 из 71)	100 (322 из 322)	—

Примечание: м — мужчины, ж — женщины.

стре — $2,66 \pm 0,96$ vs $2,43 \pm 0,8$, медиана (Ме) 3 [2; 3] и 2 [1; 3], соответственно ($p < 0,05$), и в госпитальном — $2,23 \pm 0,8$ vs $2,16 \pm 0,6$, Ме 2 [2; 3] и 2 [1; 3] ($p < 0,05$).

Сопоставление результатов применения критериев 1 и 2 с целью определения частоты мультиморбидных случаев при раннем развитии отдельных ССЗ представлено в таблицах 3 и 4. При использовании обоих критериев больные с кардиоваскулярной мультиморбидностью составляли большинство, за исключением групп с диагностированной АГ.

При использовании критерия 2 по сравнению с критерием 1 доля лиц с АГ и сочетанными ССЗ среди всех больных с ранним развитием АГ была в 1,5 раза больше ($62,8$ vs $41,6\%$; $p < 0,0001$) в амбулаторном регистре и в 1,3 раза больше в госпитальном регистре ($48,9$ vs $37,5\%$; $p < 0,0001$). Частота случаев АГ в сочетании с другими ССЗ у лиц более молодого возраста (<45 и <40 лет) среди всех больных АГ в возрасте <45 и <40 лет составила: в амбулаторном регистре $35,5\%$ (61 из 172) и $33,3\%$ (38 из 114) случаев ($p = 0,71$); в госпитальном регистре — $27,8\%$ (215 из 772) и $26,5\%$ (95 из 359) ($p = 0,63$), т.е. выявлялась более чем у 1/4 пациентов и значимо не различалась при использовании этих двух дополнительных критериев. Поэтому для практического применения предпочтительным является более ранний возрастной критерий (<40 лет).

В амбулаторном регистре среди больных с ранним развитием АГ по критерию 1 (возраст <50 лет) в подгруппах лиц с наличием и отсутствием комор-

бидных ССЗ значимо различались средний возраст ($43,5 \pm 6,8$ vs $41 \pm 6,9$ лет, соответственно; $p < 0,001$) и число некардиальных заболеваний ($1,43 \pm 1,1$ vs $1,11 \pm 1,1$, Ме 1 [0; 2] и 1 [1; 2], соответственно; $p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что частота наличия СД была в 2,6 раза выше у лиц с ранним развитием АГ и коморбидными ССЗ, чем у лиц без коморбидных ССЗ ($18,3$ vs $7,0\%$; $p = 0,01$) (таблица 5). По данным госпитального регистра у больных с ранним развитием АГ с коморбидными ССЗ по сравнению с таковыми без коморбидных ССЗ, средний возраст был на 4,3 года выше ($44,2 \pm 7,0$ vs $39,9 \pm 7,5$ лет, соответственно; $p < 0,001$), среднее число некардиальных заболеваний у них было больше ($1,56 \pm 1,1$ vs $1,75 \pm 1,05$, Ме 2 [1; 2] и 1 [1; 2], соответственно; $p < 0,05$), кроме того, доля мужчин в ней была в 1,4 раза больше ($81,4$ vs $60,1\%$; $p < 0,001$), значимо чаще встречались СД, болезни органов пищеварения и ожирение (таблица 6).

При анализе частоты назначений по поводу ССЗ основных групп лекарственных препаратов в амбулаторной практике выявлена большая частота назначения антиагрегантов и антикоагулянтов у больных с ранней кардиоваскулярной мультиморбидностью по критерию 2 ($42,3\%$), в сравнении с критерием 1 ($32,4\%$); $p = 0,04$, среднее число лекарственных препаратов не различалось. В группе больных, соответствующих критерию 1, наиболее часто назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина (ИАПФ/БРА),

Таблица 5

Доля лиц с некардиальными заболеваниями среди пациентов с ранней АГ при наличии и отсутствии коморбидных ССЗ по критерию возраст <50 лет по данным регистра РЕКВАЗА, % (n)

Показатель	Ранняя АГ без коморбидных ССЗ, n=199	Ранняя АГ с коморбидными ССЗ, n=142	p
СД	7,0 (14)	18,3 (26)	0,001
Болезни органов дыхания	11,6 (23)	19,0 (27)	0,055
Болезни почек	27,1 (54)	31,7 (45)	0,32
Болезни органов пищеварения	37,7 (75)	45,8 (65)	0,12
Ожирение	19,1 (38)	19,7 (28)	0,84
Анемия	8,54 (17)	8,45 (12)	0,98

Таблица 6

Доля лиц с некардиальными заболеваниями среди пациентов с ранней АГ при наличии и отсутствии коморбидных ССЗ по критерию возраст <50 лет по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА, % (n)

Показатель	Ранняя АГ без коморбидных ССЗ, n=855	Ранняя АГ с коморбидными ССЗ, n=512	P
СД	4,7 (40)	12,9 (66)	<0,0001
Болезни органов дыхания	15,7 (134)	18,8 (96)	0,12
Болезни почек	27,0 (231)	23,6 (121)	0,23
Болезни органов пищеварения	73,2 (626)	78,7 (403)	0,02
Ожирение	30,3 (259)	37,9 (194)	0,004
Анемия	5,1 (44)	2,7 (14)	0,03

Таблица 7

Частота назначения по поводу ССЗ основных групп ЛП у больных с ранней кардиоваскулярной коморбидностью (данные регистра РЕКВАЗА), % (n)

Группа ЛП	Критерий 1 (возраст <50 лет) n=145	Критерий 2 (м <55 лет, ж <65 лет) n=859	p
ИАПФ/БРА	78,6 (114)	78,1 (671)	0,84
β-АБ	49,0 (71)	46,1 (396)	0,45
Антагонисты кальция	20,7 (30)	24,9 (214)	0,30
Диуретики	37,9 (55)	42,8 (363)	0,37
Антиагреганты/антикоагулянты	32,4 (46)	42,3 (386)	0,04
Статины	20,0 (29)	16,5 (142)	0,28
Нитраты	9,2 (13)	8,6 (73)	0,80
Другие ЛП	14,5 (21)	13,9 (119)	0,82

Примечание: ЛП — лекарственный препарат, м — мужчины, ж — женщины.

бета-адреноблокаторы (β-АБ) и диуретики, а среди больных, соответствующих критерию 2, более частыми были назначения ИАПФ/БРА, β-АБ и антиагрегантов/антикоагулянтов. В обеих группах реже всего назначались статины и нитраты (таблица 7). У больных, соответствующих критерию 2, частота назначения лекарственных препаратов (за исключением антикоагулянтов), несмотря на большую частоту наличия анализируемых ССЗ и большее число некардиальных заболеваний, значительно не отличалась от группы пациентов, соответствующих критерию 1.

При сопоставлении частоты осуществления прогностически значимых медикаментозных назначений по поводу ССЗ у больных с ранней кардиоваскулярной мультиморбидностью в группе, соответствующей возрастному критерию 1, т.е. у более молодых пациентов, в отличие от группы с применением критерия 2, была выявлена значительно большая частота назначения антикоагулянтов при ФП (36,4 vs 8%; p=0,05) и, что наиболее важно, — более высокая средняя частота соблюдения обязательных показаний (68,0 vs 63,2%; p=0,03). При сопоставлении частоты других должных меди-

Таблица 8

Частота прогноз-модифицирующих медикаментозных назначений по поводу ССЗ у больных с ранней кардиоваскулярной коморбидностью (данные регистра РЕКВАЗА) (%)

Группа ЛП и показания к их назначению	Возраст <50 лет, n=145	Возраст м ≤55 лет, ж ≤65, n=859	p
Антигипертензивная терапия при АГ	88,0 (125 из 142)	89,2 (755 из 846)	0,72
ИАПФ/БРА при ХСН	79,2 (103 из 130)	77,1 (590 из 765)	0,61
ИАПФ/БРА при ПИКС	83,3 (15 из 18)	81,2 (56 из 69)	0,80
β-АБ при ХСН	49,6 (66 из 130)	45,9 (351 из 765)	0,31
β-АБ при ПИКС	66,7 (12 из 18)	66,7 (46 из 69)	1,01
Статины при ИБС	38,6 (27 из 70)	35,1 (205 из 584)	0,63
Статины при ПИКС	72,2 (13 из 18)	60,9 (42 из 69)	0,42
Антикоагулянты при ФП	36,4 (4 из 11)	8,0 (7 из 88)	0,005
Средняя частота соблюдения обязательных показаний (%)	68,0 (365 из 537)*	63,2 (2052 из 3245)*	0,03

Примечание: * — число осуществленных назначений из числа должных показаний. ЛП — лекарственный препарат, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, м — мужчины, ж — женщины.

каментозных назначений значимых различий не выявлено (таблица 8).

Обсуждение

Согласно полученным данным в амбулаторном регистре РЕКВАЗА и госпитальном регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА при использовании критерия 2 по сравнению с критерием 1 доля лиц с ранней кардиоваскулярной мультиморбидностью от общего числа больных с кардиоваскулярной мультиморбидностью была в 5,9 и 3,8 раз больше, доля мужчин была в 2,7 и 1,8 раза меньше, соответственно. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых показано, что распространенность ССЗ у лиц более молодого возраста выше у мужчин, чем у женщин, т.к. в среднем ССЗ у женщин развиваются на 10 лет позже [21].

Доля лиц с ранней кардиоваскулярной мультиморбидностью от общего числа больных с сочетанными ССЗ оказалась небольшой как в амбулаторном, так и госпитальном регистрах, особенно при использовании критерия 1 (у лиц <50 лет) — до 5%. Нет возможности сравнения полученных результатов и данных других исследований, поскольку среди доступных российских и зарубежных литературных источников не было обнаружено сведений о наличии других регистровых исследований, в которые одновременно включались пациенты с любым сочетанием АГ, ИБС, ХСН, ФП, а также сопоставлялись группы с различными возрастными характеристиками.

Распространенность мультиморбидности в популяции увеличивается с возрастом, и в большинстве исследований авторы изучают сочетанные заболевания у лиц пожилого возраста, придавая большое значение мультиморбидности в старших возрастных группах [6]. Однако в настоящем исследовании при анализе групп с ранним развитием ССЗ выявлено, что подавляющее большинство этих па-

циентов уже являются мультиморбидными, за исключением больных АГ, среди которых доля мультиморбидных пациентов менее значительна и составляет примерно половину.

Существует лишь небольшое число исследований мультиморбидности в молодом и среднем возрасте. Большинство регистров, посвященных развитию ССЗ в молодом возрасте, сосредоточено на изучении пациентов с отдельными заболеваниями и использованием различных критериев раннего развития ССЗ [22]. Важно отметить, что в российских и международных клинических рекомендациях нет данных о критериях ранней кардиоваскулярной мультиморбидности. В ряде исследований при изучении сочетанных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в качестве критерия преждевременного их развития используют трудоспособный возраст (<65 лет). Так, в регистре клиники Мауо, включавшем 33324 пациентов в возрасте 18-64 лет, у 54,3% больных диагностированы ≥2 ХНИЗ, а у 16,5% было ≥ 5 хронических заболеваний [23]. Схожие данные получены в исследовании с включением 31 млн пациентов, застрахованных в федеральной программе медицинского страхования США Medicare, по результатам которого распространенность мультиморбидности (≥2 ХНИЗ) составила 48,7% среди мужчин и 58,8% среди женщин <65 лет [24]. В приведенных исследованиях не было проведено отдельного анализа сочетанных ССЗ, однако полученные в них данные, как и данные настоящего исследования, указывают на то, что в возрасте ≥65 лет большинство пациентов являются мультиморбидными, в связи с чем в качестве критерия ранней кардиоваскулярной мультиморбидности целесообразно использовать более молодой возраст.

Поскольку в подавляющем большинстве случаев АГ является самым ранним звеном в континууме ССЗ, проанализировали частоту наличия АГ с соче-

тантными ССЗ в еще более молодом возрасте в амбулаторной и госпитальной практике (у лиц <45 и <40 лет). Доли лиц с АГ и сочетанными ССЗ среди всех больных АГ в возрасте <45 и <40 лет составили в амбулаторном регистре 35,5 и 33,3% случаев, а в госпитальном регистре — 27,8 и 26,5%, соответственно. В Испанском национальном амбулаторном регистре кардиоваскулярных заболеваний CARDIOTENS Study-1999 доля лиц с сочетанными ССЗ (ИБС, ХСН и ФП) среди больных АГ оказалась равной 38%, средний возраст составил 68,2 года. При этом доля больных АГ с сочетанными ССЗ в различных возрастных группах не оценивалась [25].

У больных <50 лет в регистрах РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА группа с ранним развитием и коморбидной АГ по сравнению с группой мономорбидной АГ характеризовалась более старшим средним возрастом, большими частотой диагностирования некардиальных заболеваний и их средним числом, большей частотой СД, а по данным госпитального регистра, и большим количеством диагностирования болезней органов пищеварения, а также ожирения. Необходимо отметить, что и СД, и АГ повышают риск заболеваемости и смерти от ССЗ. Во Фремингемском исследовании показано, что у больных АГ на момент постановки диагноза СД чаще развивались сердечно-сосудистые осложнения, чем у лиц с СД без АГ, а также, что после поправки на демографические и клинические особенности, наличие АГ у лиц с СД независимо ассоциировалось с повышением риска развития любого ССЗ на 57% [26].

Связь ожирения с развитием кардиометаболической мультиморбидности (ИБС, ОНМК, СД), в т.ч. и у лиц молодого возраста, была продемонстрирована в метаанализе, включавшем 16 проспективных когортных исследований, проводившихся в США и Великобритании у лиц с избыточной массой тела или ожирением, исходно без ИБС, ОНМК и СД (n=120 813; средний возраст 51,4г; средний период наблюдения 10,7 лет). Риск кардиометаболической мультиморбидности (развитие, как минимум, 2 заболеваний) увеличивался по мере увеличения индекса массы тела независимо от социально-демографических факторов и образа жизни: в 2 раза у лиц с избыточной массой тела, и более чем в 10 раз у больных с ожирением III степени по сравнению с лицами без ожирения. Эта ассоциация была выявлена и у мужчин, и у женщин как в молодом, так и в пожилом возрасте [19].

Литература/References

1. Would Health Organization Mortality Database. http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/. Published 2018. Accessed June 25, 2019.
2. Barbarash OL, Boytsov SA, Denisov IN, et al. Comorbidities in clinical practice algorithms for diagnostics and treatment.

В настоящем исследовании представлены данные о более высокой частоте осуществления должных медикаментозных назначений в группе пациентов, соответствующей критерию 1, чем в более старшей группе, соответствующей использованию критерия 2 (68,0% и 63,2%, соответственно; p=0,03). Это согласуется с опубликованными ранее результатами регистра РЕКВАЗА, в котором выявлена более высокая частота назначения должной фармакотерапии у пациентов с ранним развитием ССЗ [19].

Несмотря на распространенное представление о кардиоваскулярной мультиморбидности, как о проблеме пожилого возраста, на основании полученных результатов, а также данных об увеличении заболеваемости ССЗ в молодом возрасте, проблема развития сочетанных ССЗ и некардиальных заболеваний у лиц молодого и среднего возраста требует дальнейших исследований, изучения возрастных и гендерных особенностей, создания методических рекомендаций по обследованию и лечению данной категории больных. Понимание того, как своевременно диагностировать и предпринимать меры первичной и вторичной профилактики у лиц с преждевременным развитием кардиоваскулярной мультиморбидности является важной социально-экономической проблемой из-за ранней утраты трудоспособности и ранней смертности.

Заключение

Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в регистрах РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА выявлена в 14-29% от общего числа случаев сочетанной сердечно-сосудистой патологии при применении возрастного критерия 2 и лишь в 2-5% при использовании критерия 1. Однако по отношению к общему числу пациентов с ранним развитием ССЗ лица с кардиоваскулярной мультиморбидностью составляют большинство. В качестве критерия ранней кардиоваскулярной мультиморбидности предпочтительнее использовать возраст <50 лет. В то же время критерием раннего развития АГ в сочетании с другими ССЗ целесообразно считать возраст <40 лет, т.к. уже в этом возрасте ~1/3 больных имеют сочетанную сердечно-сосудистую патологию. Лица с ранним развитием кардиоваскулярной мультиморбидности, особенно в возрасте 18-49 лет, являются целевой группой для ее комплексной профилактики.

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

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Денисов И. Н. 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.

3. Glynn LG, Buckley B, Reddan D, et al. Multimorbidity and risk among patients with established cardiovascular disease: A cohort study. *Br J Gen Pract.* 2008;58(552):488-94. doi:10.3399/bjgp08X319459.
4. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *J Am Med Assoc.* 2015;314(1):52-60. doi:10.1001/jama.2015.7008.
5. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS one.* 2014;9(7):e102149. doi:10.1371/journal.pone.0102149.
6. Marengoni A, Fratiglioni L. Disease clusters in older adults: Rationale and need for investigation. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(12):2395-6. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03687.x.
7. Espeland MA, Crimmins EM, Grossardt BR, et al. Clinical trials targeting aging and age-related multimorbidity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(3):355-361. doi:10.1093/gerona/glw220.
8. Lazebnik LB, Vertkin AL, Konev YuV, et al. Aging: Professional Medical Approach (National Leadership). Moscow. Exmo, 2014. 320 p. (In Russ.) Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В. и др. Старение: профессиональный врачебный подход (Национальное руководство). М.: Эксмо, 2014. 320 с. ISBN: 978-5-699-68589-9.
9. Wilmut KA, O'Flaherty M, Capewell S, et al. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: Evidence for stagnation in young adults, especially women. *Circulation.* 2015; 132(11):997-1002. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293.
10. Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet.* 2007;369(9563):750-756. doi:10.1016/S0140-6736(07)60361-4.
11. Gruneir A, Bronskill SE, Maxwell CJ, et al. The association between multimorbidity and hospitalization is modified by individual demographics and physician continuity of care: A retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2016;16(1):154. doi:10.1186/s12913-016-1415-5.
12. Violán C, Foguet-Boreu Q, Roso-Llorach A, et al. Burden of multimorbidity, socioeconomic status and use of health services across stages of life in urban areas: A cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2014;14(1):530. doi:10.1186/1471-2458-14-530.
13. Rocca WA, Boyd CM, Grossardt BR, et al. Prevalence of multimorbidity in a geographically defined American population: Patterns by age, sex, and race/ethnicity. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(10):1336-49. doi:10.1016/j.mayocp.2014.07.010.
14. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37-43. doi:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016/2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
16. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
17. 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: 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.
18. Boytsov SA, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology: Their principles, rules, and real-world potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2013;12(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии: основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(1):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
19. Andreenko EY, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Young ambulatory patients with cardiovascular diseases: Age and gender characteristics, comorbidity, medication and outcomes (according to RECVASA register). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(6):99-106. (In Russ.) Андреев Е.Ю., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике: возрастные и гендерные характеристики, коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистра РЕКВАЗА). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):99-106. doi:10.15829/1728-8800-2019-6-99-106.
20. Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular Diseases Registry (Recvaza): Diagnostics, Concomitant Cardiovascular Pathology, Comorbidities and Treatment in the Real Outpatient-Polyclinic Practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.
21. Loria CM, Liu K, Lewis CE, et al. Early Adult Risk Factor Levels and Subsequent Coronary Artery Calcification. The CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(20):2013-20. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.009.
22. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nature Rev Cardiol.* 2018;15(4):230-40. doi:10.1038/nrcardio.2017.154.
23. Naessens JM, Stroebe RJ, Finnie DM, et al. Effect of multiple chronic conditions among working-age adults. *Am J Manag Care.* 2011;17(2):118-22.
24. Lochner KA, Cox CS. Prevalence of multiple chronic conditions among medicare beneficiaries, United States, 2010. *Prev Chronic Dis.* 2013;10:E61. doi:10.5888/pcd10.120137.
25. Juanatey JR, Ezquerro EA, Vidal JV, et al. The Role of High Blood Pressure in Cardiac Diseases in Spain. The CARDIOTENS Study 1999. *Rev Esp Cardiol (Spain).* 2001;54:139-49. (In Spain). doi:10.1157/03008932054000220010139.
26. Kivimäki M, Kuosma E, Ferrie JE, et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 120 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Health.* 2017;2(6):e277-e285. doi:10.1016/S2468-2667(17)30074-9.

Раннее начало курения и изменения показателей ожирения, уровня артериального давления и липидного спектра крови у лиц мужского пола: результаты 26-летнего проспективного исследования

Александров А. А., Розанов В. Б., Котова М. Б., Иванова Е. И., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”

Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить связь раннего начала курения (в подростковом возрасте) с изменениями показателей общего и абдоминального ожирения, уровней артериального давления (АД), липопротеинового спектра крови у лиц мужского пола в ходе проспективного исследования для обоснования подходов к более дифференцированной профилактике курения.

Материал и методы. В данной работе, являющейся частью 32-летнего проспективного исследования, представлены результаты 26-летнего наблюдения за двумя группами: 1 группа — лица мужского пола с началом курения до 17 лет; 2 группа — лица мужского пола, не курившие до 17 лет. Обследование включало опрос по стандартной анкете, антропометрию, измерение АД, определение липидов и основных аполипопротеинов (апо) плазмы крови.

Результаты. В группе лиц мужского пола с ранним началом курения его частота к 22 годам составила 64,8%, а к 43 годам снизилась до 41,7%. В 43 года продолжали курить 60% от исходного числа курильщиков. Относительный риск для подростков, начавших курить до 17 лет, оказаться в категории регулярных курильщиков в возрасте 22, 33 и 43 лет, был соответственно в 2,2, 1,7 и 2,1 раза выше по сравнению с их сверстниками, не курившими до 17 лет. С возрастом снижалась распространённость курения и увеличивалась его интенсивность (количество ежедневно выкуриваемых сигарет). К зрелому возрасту (33-43 года) в группе лиц мужского пола с ранней инициацией курения по сравнению с некурящими отмечались более высокие значения индекса Кетле, окружности

талии, отношения окружности талии/окружности бедер, уровней систолического и диастолического АД, а также содержания в крови триглицеридов, холестерина липопротеинов низких плотностей, апо В и отношения апо В/апо А1.

Заключение. Начало табакокурения в подростковом возрасте ассоциируется с ранней приверженностью к курению, более высокой его распространённостью в молодом взрослом возрасте и высокой вероятностью его продолжения в зрелом возрасте, а также способствует формированию общего и абдоминального ожирения во взрослом возрасте, повышает атерогенность липопротеинового спектра крови.

Ключевые слова: курение, ожирение, артериальное давление, липиды крови, проспективное исследование, подростки.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/06-2020

Получена рецензия 15/07-2020

Принята к публикации 27/08-2020



Для цитирования: Александров А. А., Розанов В. Б., Котова М. Б., Иванова Е. И., Драпкина О. М. Раннее начало курения и изменения показателей ожирения, уровня артериального давления и липидного спектра крови у лиц мужского пола: результаты 26-летнего проспективного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2610. doi:10.15829/1728-8800-2020-2610

Early smoking initiation and changes in body weight, blood pressure and lipid profile in males: results of a 26-year prospective study

Aleksandrov A. A., Rozanov V. B., Kotova M. B., Ivanova E. I., Drapkina O. M.

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

Aim. To study the relationship of early smoking initiation (adolescence) with changes in body weight, blood pressure (BP), and lipid profile in males within a prospective study.

Material and methods. This paper presents the results of a 26-year follow-up of two groups: group 1 — males who began to smoke up to 17 years; group 2 — males who have not smoked until 17 years of age. The examination included a standard questionnaire, anthropometry, blood pressure measurement, determination of lipids and apolipoproteins (apo).

Results. In males with an early smoking initiation, its prevalence by the age of 22 was 64,8%, and by the age of 43 it decreased to 41,7%. At 43, 60% of the original number of smokers continued to smoke. The relative

risk for adolescents who started smoking before 17 years of age to be every day smoker at the age of 22, 33 and 43, respectively, was 2,2, 1,7 and 2,1 times higher than their peers who did not smoke before 17 years. With age, the prevalence of smoking decreased and its intensity increased (number of cigarettes smoked per day). At 33-43, in the group of early smoking initiation, compared with nonsmokers, there were higher values of body mass index, waist circumference, waist-to-hip ratio, systolic and diastolic blood pressure, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, apo B, and apo B/apo A1 ratio.

Conclusion. Smoking initiation in adolescence is associated with an early adherence to smoking, higher prevalence in young adulthood and

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: manush-44@mail.ru

Тел: +7 (985) 773-67-63

[Александров А. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, ORCID: 0000-0001-9460-5948, Розанов В. Б. — д.м.н., в.н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0002-7090-7906, Котова М. Б. — к.п.н., в.н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0002-6370-9426, Иванова Е. И.* — н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0002-1282-6366, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

a high probability of continuation in adulthood. It also contributes to the general and abdominal obesity in adulthood and increases the atherogenicity of lipoprotein profile.

Key words: smoking, obesity, blood pressure, blood lipids, prospective study, adolescents.

Relationships and Activities: none.

Aleksandrov A. A. ORCID: 0000-0001-9460-5948, Rozanov V. B. ORCID: 0000-0002-7090-7906, Kotova M. B. ORCID: 0000-0002-6370-9426, Ivanova E. I. * ORCID: 0000-0002-1282-6366, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
manush-44@mail.ru

Received: 06/06-2020

Revision Received: 15/07-2020

Accepted: 27/08-2020

For citation: Aleksandrov A. A., Rozanov V. B., Kotova M. B., Ivanova E. I., Drapkina O. M. Early smoking initiation and changes in body weight, blood pressure and lipid profile in males: results of a 26-year prospective study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2610. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2610

АО — абдоминальное ожирение, АРР — абсолютная разность рисков (Absolute Risk Difference, ARD), ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, КСЖ — кожная складка на животе, КСЛ — кожная складка под лопаткой, КСТ — кожная складка над трицепсом, М — среднее арифметическое значение, МТ — масса тела, ОБ — окружность бедер, ОР — относительный риск (Relative Risk, RR), ОРР — относительная разность рисков или объяснимая доля риска (Attributable Proportion of Risk, APR), ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС нЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности.

Введение

Курение сигарет, как известно, является основным модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. В России, по данным опроса GATS (Global Adult Tobacco Survey), проведенного в 2016г, постоянно курят табак 30,3% взрослых, из них — 49,5% мужчин и 14,4% женщин [2]. Табакокурение является причиной 10% всех смертей от ССЗ, 22% всех смертей от рака и 36% всех смертей от болезней дыхательной системы [3]. Несмотря на неуклонное сокращение курения, табак по-прежнему ежегодно убивает >7 млн человек [4]. Глобальное исследование употребления табака среди молодежи GYTS (Global Youth Tobacco Survey), проведенное во всем мире в 2007-2017гг среди подростков в возрасте 13-15 лет, свидетельствует о том, что из них курят >24 млн (6,8%). По данным исследования GYTS (2015), в РФ количество подростков, употребляющих табак в разных формах, хотя и снизилось (15,1%) по сравнению с 2004г (27,3%), остается довольно высоким, несмотря на активные меры по ограничению продажи и пропаганде вреда курения [5]. Доли подростков, курящих сигареты (9,3%) и использующих электронные системы доставки никотина (8,5%), практически сравнялись [5].

Почти 90% активных взрослых курильщиков начинают курить до 18 лет [1, 6]. Однако только треть молодых людей, которые экспериментируют с сигаретами в подростковом возрасте, в дальнейшем когда-либо становятся постоянными курильщиками [6]. Действующие программы по профилактике курения, направленные, главным образом, на подростков, упускают ключевую возможность предотвращения перехода от экспериментирования с курением к устойчивому регулярному курению, который может произойти в молодом взрослом возрасте [6].

Характер курения во взрослом возрасте и состояние здоровья зависят от возраста выкуривания

первой сигареты. Раннее начало курения прогнозирует более высокую вероятность ежедневного курения в будущем [7], большее количество выкуриваемых сигарет во взрослом возрасте [8] и более низкую вероятность прекращения курения [9, 10]. Более того, возраст перехода к ежедневному курению является предиктором никотиновой зависимости, причем те, кто начинают курить в более молодом возрасте, имеют большую зависимость, чем те, кто начинает курить в более старшем возрасте [6, 10]. Детальное понимание тенденций в инициации курения вообще и инициации ежедневного курения в частности имеет решающее значение для эффективной направленности профилактических мер на тех, кто подвержен наибольшему риску [10].

Рядом исследований доказано, что курение сигарет с подросткового возраста является фактором риска развития абдоминального ожирения (АО) во взрослом возрасте у представителей обоих полов [11, 12], а избыточного веса — у женщин [11].

Табакокурение также способствует развитию атеросклероза даже у молодых людей [6]. Данные исследований среди детей и молодежи согласуются с результатами исследований среди взрослых, показывающими связь между курением в молодости и ухудшением липидного спектра крови во взрослом состоянии [6]. В целом можно сказать, что имеются лишь единичные работы о связи курения в подростковом возрасте с факторами риска ССЗ у взрослых.

Цель работы заключалась в изучении связи раннего начала курения (в подростковом возрасте) с изменениями показателей общего и абдоминального ожирения, уровней артериального давления (АД), липопротеинового спектра крови у лиц мужского пола в ходе проспективного исследования для обоснования подходов к более дифференцированной профилактике курения.

Материал и методы

Исходная популяционная выборка была сформирована из московских мальчиков 1971–72 гг рождения. В данной работе, являющейся частью 32-летнего проспективного исследования, представлены результаты 26-летнего наблюдения за двумя группами: 1 группа — лица мужского пола с началом курения до 17 лет; 2 группа — лица мужского пола, не курившие до 17 лет. Статус курения оценивали с помощью самозаполняемого опросника. К курящим относили тех, кто выкуривал одну или более сигарет в сутки. За 26-летний период наблюдения проведено 4 обследования в возрасте 17, 22, 33 и 43 лет. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования.

Обследование включало опрос по стандартной анкете (паспортные данные, сведения об образовании, социальном положении, личный и семейный анамнез, сведения о вредных привычках — курении); измерение веса и роста, толщины кожных складок над трицепсом (КСТ), под лопаткой (КСЛ) и на животе (КСЖ); окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ); трехкратное измерение АД; подсчет пульса. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес(кг)} / \text{рост(м)}^2$. Для характеристики АО рассчитывали отношение ОТ к ОБ (ОТ/ОБ). Определяли уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеинов (апо) А1 и апо В в сыворотке крови. Уровень холестерина, не входящего в состав ЛВП (ХС неЛВП — Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C)) рассчитывали по формуле: $\text{ХС неЛВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}$.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения SAS 9.0 и IBM SPSS Statistics v.23. Описательная статистика, представленная в таблицах и рисунках, имеет следующие обозначения: n — абсолютное количество лиц в группе; % — доля лиц от общего их количества в группе; М — среднее арифметическое значение, 95% ДИ (95% доверительный интервал). Для проверки нормальности распределения количественных переменных использовалась описательная статистика, гистограммы остатков и графики нормальной вероятности (Q-Q-plot). Статистическое сравнение средних выполняли с применением двустороннего критерия Стьюдента (t-критерий) для независимых выборок. Коррекцию на конфаундеры проводили в процедуре SAS PROC GLM. Трекинг курения оценивали по таблицам сопряженности. Связь между ранним началом курения (в подростковом возрасте) и последующим регулярным курением во взрослом возрасте оценивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Относительный риск (ОР) (Relative Risk — RR), абсолютную разность рисков (АРР) (Absolute Risk Difference — ARD) и относительную разность рисков или объяснимую долю риска (ОРР) (Attributable Fraction, Etiological Fraction, Attributable Proportion of Risk — APR) рассчитывали, используя таблицу 2x2, по формулам [13]:

$$\text{ОР}_{\text{в когорте}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

$$\text{АРР}_{\text{в когорте}} = a/(a+b) - c/(c+d)$$

$$\text{ОРР}_{\text{в когорте}} = [a/(a+b)] - [c/(c+d)] / [a/(a+b)] \text{ или}$$

$$\text{ОРР} = (\text{ОР} - 1) / \text{ОР},$$

где $a/(a+b)$ — риск при наличии признака (раннего начала курения), $c/(c+d)$ — риск при отсутствии признака.

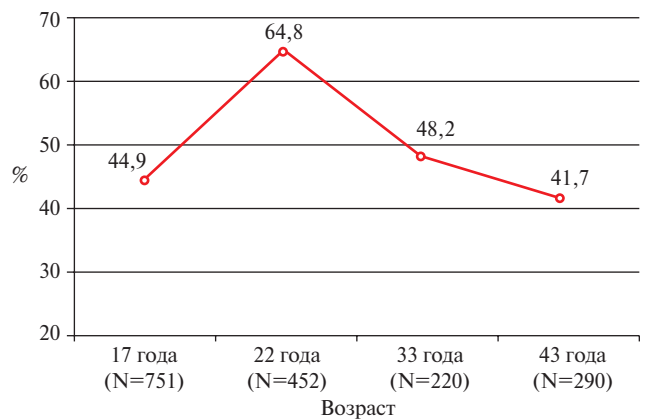


Рис. 1 Распространенность курения в проспективном исследовании лиц мужского пола.

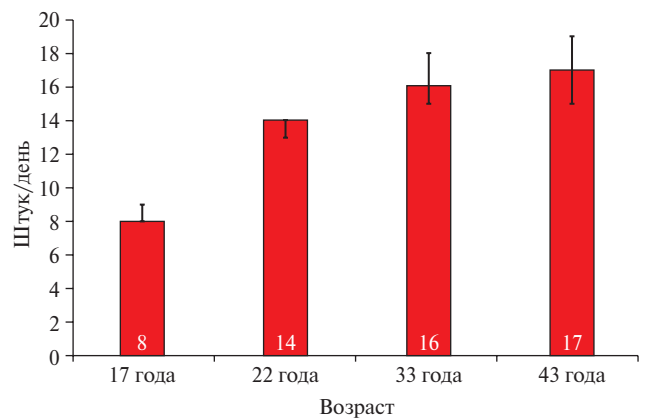


Рис. 2 Динамика количества [М (95% ДИ)] ежедневно выкуриваемых сигарет в проспективном исследовании лиц мужского пола.

За критический уровень статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст начала курения [М (min-max)] составил 14,5 (7,0–17,0) лет. Исходно среди мальчиков-подростков в возрасте 17 лет (рисунок 1) наблюдалась довольно высокая распространенность курения — 44,9%. К 22 годам количество курящих выросло до 64,8%, а к 43 годам снизилось до 41,7%. Как показано на рисунке 2, с возрастом увеличивалось и среднее количество ежедневно выкуриваемых сигарет — с 8 до 17.

Нами проанализирована устойчивость (трекинг) табакокурения (таблица 1) в когорте лиц мужского пола с ранним началом курения. Так, из числа подростков, начавших курить до 17 лет, продолжили курить в возрасте 22, 33 и 43 лет, соответственно, 92,3, 64,2 и 60,0%. Отказались от курения 7,7, 35,8 и 40,0% мужчин, соответственно. Новые случаи в указанных возрастах составили 42,6, 38,1 и 29,0%, соответственно. Следует отметить, что 58,8% мужчин — текущих курильщиков в возрасте 43 лет, начали курить до 17 лет. Рассматривая инициацию ку-

Таблица 1

Трекинг и риски табакокурения в когорте лиц мужского пола с 17 до 43 лет

17 лет		22 года			33 года			43 года		
Отношение к курению		Курит	Не курит	Всего	Курит	Не курит	Всего	Курит	Не курит	Всего
Группа 1	n	157	13	170	43	24	67	60	40	100
	%	92,3	7,7	100,0	64,2	35,8	100,0	60,0	40,0	100,0
Группа 2	n	92	124	216	45	73	118	42	103	145
	%	42,6	57,4	100,0	38,1	61,9	100,0	29,0	71,0	100,0
Всего	n	249	137	386	88	97	185	102	143	245
	%	64,5	35,5	100,0	47,6	52,4	100,0	41,6	58,4	100,0
Хи-квадрат		102,9; p<0,001			11,6; p<0,001			23,5; p<0,001		
ОР для когорты 1 (95% ДИ)		ОР _(17-22 года) =2,2 (1,8-2,5)			ОР _(17-33 года) =1,7 (1,3-2,3)			ОР _(17-43 года) =2,1 (1,5-2,8)		
ОР для когорты 2 (95% ДИ)		ОР _(17-22 года) =0,1 (0,1-0,2)			ОР _(17-33 года) =0,6 (0,4-0,8)			ОР _(17-43 года) =0,6 (0,4-0,7)		
АРР для когорты 1 (95% ДИ), %		АРР _(17-22 года) =49,7 (44,7-54,7)			АРР _(17-33 года) =26,0 (11,6-40,5)			АРР _(17-43 года) =31,0 (18,9-43,2)		
ОРР для когорты 1 (95% ДИ), %		ОРР _(17-22 года) =53,9 (45,4-62,3)			ОРР _(17-33 года) =40,6 (31,1-50,9)			ОРР _(17-43 года) =51,7 (41,3-62,0)		

Примечание: АРР — абсолютная разность рисков (Absolute Risk Difference, ARD), ОР — относительный риск (Relative Risk, RR), ОРР — относительная разность рисков или объяснимая доля риска (Attributable Proportion of Risk, APR).

рения в подростковом возрасте как фактор, влияющий на раннюю приверженность к устойчивому курению в дальнейшем, оценили ОР для подростков (таблица 1), начавших курить до 17 лет, оказаться в категории курильщиков в возрасте 22, 33 и 43 лет, который был, соответственно, в 2,2, 1,7 и 2,1 раза выше по сравнению с их сверстниками, не курившими до 17 лет. Чтобы узнать, насколько существенный вклад в увеличение частоты курения во взрослом возрасте вносит раннее начало курения, нами была рассчитана АРР — разность в частотах курения в группе (когорте) риска и группе (когорте) сравнения — атрибутивный риск (риск, приписываемый нами раннему началу курения). В частности, показано (таблица 1), что раннее начало курения увеличивало частоту курения в когортах риска 17-22, 17-33 и 17-43 года, соответственно, на 49,7; 26,1 и 31,0% по сравнению с когортами сравнения таких же возрастных интервалов. Нами также вычислена ОРР — превышение ОР (>1,0), выраженное в долях от ОР, которое составило 53,9; 40,6 и 51,7%, соответственно в периоды жизни 17-22, 17-33 и 17-43 лет. В настоящем исследовании ОРР связана, прежде всего, с ранним началом курения (в подростковом возрасте), которое может быть устранено.

Таким образом, полученные значения ОР показывают, что раннее начало табакокурения (в подростковом возрасте) действительно увеличивает частоту курения и риск его продолжения во взрослом возрасте.

В таблице 2 представлены результаты 26-летнего наблюдения за двумя группами лиц мужского пола 17-43 лет: 1 группа — курящие лица мужского пола с началом регулярного курения до 17 лет; 2 группа — некурящие и никогда не курившие на протяжении всего периода наблюдения. В частности, показано, что ИМТ с 33 лет становится статистически значимо

выше у курящих по сравнению с некурящими. ОТ и отношение ОТ/ОБ, измерявшиеся только во время последних двух обследований, также были выше у курящих мужчин. Кроме того, наблюдалась тенденция к большему увеличению толщины КСЖ у курящих. Различий между группами в толщине КСЛ не было, КСТ была толще у курящих только в 17 и 22 года. Уровень САД и ДАД с 33 лет был выше у курящих. Разница в частоте пульса отмечена только при последнем обследовании. Нами также проанализированы различия между группами курящих и некурящих лиц мужского пола в показателях спектра липопротеинов крови (таблица 2). Уровень ОХС у курящих по сравнению с некурящими был выше в 22 и 43 года. Статистически значимых межгрупповых различий в уровне ХС ЛВП выявлено не было. ХС ЛНП был выше у курильщиков только в 22 года, а ХС неЛВП — в 22 и 43 года. Уровень ТГ был выше у курящих практически на всем протяжении проспективного наблюдения. Не было выявлено межгрупповых различий и в уровне апо АІ. Уровень апо В был выше в группе курящих мужчин в 33 и 43 года. Отношение апо В/апо АІ было выше у курильщиков в возрасте 43 лет.

Учитывая различия между сравниваемыми группами в возрасте 22 лет, нами была проведена коррекция исследуемых показателей на возраст на этом этапе проспективного наблюдения. В результате проведенной процедуры исчезли статистически значимые межгрупповые различия в значениях ХС ЛНП. Наблюдалась лишь тенденция к более высоким средним значениям (М 95% ДИ) ОХС, ХС неЛВП и ТГ в группе курящих мужчин по сравнению с некурящими — 4,4 (4,3-4,5) vs 4,2 (4,1-4,4) ммоль/л, p=0,081; 3,2 (3,1-3,3) vs 3,0 (2,9-3,2) ммоль/л, p=0,067; 0,94 (0,87-1,00) vs 0,84 (0,76-0,92) ммоль/л, p=0,063, соответственно.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа исследуемых показателей в группах курящих с 17 лет и ранее (1) и никогда не куривших (2) лиц мужского пола на разных этапах проспективного наблюдения

Показатели	Группы	Возраст											
		17 лет				22 года				33 года			
		n	М (95% ДИ)	p	n	М (95% ДИ)	p	n	М (95% ДИ)	p	n	М (95% ДИ)	p
Возраст, годы	курящие	286	16,8 (16,8-16,8)	0,871	166	22,3 (22,1-22,5)	0,004	66	33,5 (33,1-33,9)	0,945	100	43,0 (42,9-43,1)	0,076
	некурящие	124	16,8 (16,8-16,9)		124	21,9 (21,8-22,8)		73	33,5 (33,0-34,0)		103	42,9 (42,8-43,0)	
ИМТ	курящие	286	21,1 (20,7-21,4)	0,219	166	22,5 (22,0-22,9)	0,254	66	27,1 (25,9-28,3)	0,026	100	28,3 (27,4-29,2)	0,029
	некурящие	124	20,7 (20,3-21,1)		124	22,0 (21,5-22,5)		73	25,3 (24,3-26,3)		103	26,9 (26,1-27,8)	
ОТ, см	курящие	-	-	-	-	-	-	66	95,1 (91,9-98,4)	0,007	100	96,7 (94,2-99,1)	0,021
	некурящие	-	-	-	-	-	-	73	89,0 (85,9-92,0)		103	92,5 (89,8-95,1)	
ОТ/ОБ	курящие	-	-	-	-	-	-	66	0,92 (0,90-0,94)	0,003	100	0,95 (0,93-0,96)	0,006
	некурящие	-	-	-	-	-	-	73	0,87 (0,85-0,90)		103	0,92 (0,90-0,93)	
КСЖ, мм	курящие	286	11,3 (10,5-12,1)	0,452	166	16,0 (14,4-17,5)	0,141	66	25,6 (22,5-28,7)	0,097	100	31,2 (29,4-33,0)	0,075
	некурящие	124	10,8 (9,7-11,8)		124	14,3 (12,6-15,9)		73	22,1 (19,2-24,9)		103	28,9 (27,0-30,7)	
КСЛ, мм	курящие	286	10,2 (9,6-10,7)	0,427	166	13,2 (12,1-14,3)	0,326	66	20,4 (18,0-22,8)	0,111	100	26,9 (24,9-28,8)	0,060
	некурящие	124	9,8 (9,0-10,6)		124	12,4 (11,3-13,5)		73	17,7 (15,4-20,0)		103	24,3 (22,5-26,1)	
КСТ, мм	курящие	286	8,5 (8,1-9,0)	0,024	166	8,7 (8,0-9,5)	0,096	66	12,8 (11,1-14,4)	0,158	100	15,1 (13,7-16,5)	0,342
	некурящие	124	7,7 (7,1-8,3)		124	7,9 (7,3-8,6)		73	11,3 (10,1-12,5)		103	14,2 (12,9-15,5)	
САД, мм рт.ст.	курящие	286	118 (117-120)	0,890	166	119 (117-120)	0,205	66	124 (120-127)	0,029	100	124 (121-127)	0,036
	некурящие	124	119 (116-121)		124	117 (115-119)		73	118 (114-121)		103	120 (117-123)	
ДАД, мм рт.ст.	курящие	286	62 (61-63)	0,868	166	72 (71-73)	0,283	66	84 (81-87)	0,013	100	84 (82-87)	0,007
	некурящие	124	62 (60-64)		124	73 (72-75)		73	79 (77-82)		103	80 (78-82)	
Пульс, уд./мин	курящие	286	73 (72-73)	0,763	166	77 (75-79)	0,445	66	75 (71-78)	0,880	100	77 (75-79)	<0,001
	некурящие	124	73 (71-75)		124	76 (74-78)		73	75 (72-78)		103	72 (70-74)	
ОХС, ммоль/л	курящие	286	4,2 (4,1-4,3)	0,634	166	4,4 (4,3-4,6)	0,014	64	5,7 (5,4-6,0)	0,115	100	5,9 (5,6-6,1)	0,076
	некурящие	124	4,2 (4,0-4,3)		124	4,2 (4,0-4,3)		70	5,4 (5,1-5,7)		103	5,6 (5,4-5,8)	
ХС ЛВП, ммоль/л	курящие	286	1,18 (1,15-1,21)	0,058	166	1,19 (1,16-1,22)	0,777	64	1,24 (1,17-1,31)	0,572	100	0,96 (0,90-1,02)	0,063
	некурящие	124	1,23 (1,18-1,28)		124	1,20 (1,16-1,24)		70	1,21 (1,16-1,27)		103	1,04 (0,98-1,11)	
ХС неЛВП, ммоль/л	курящие	286	3,0 (2,9-3,1)	0,286	166	3,2 (3,1-3,4)	0,012	64	4,5 (4,2-4,8)	0,153	100	4,9 (4,7-5,2)	0,030
	некурящие	124	2,9 (2,8-3,1)		124	3,0 (2,8-3,1)		70	4,2 (3,9-4,5)		103	4,5 (4,3-4,8)	
ТГ, ммоль/л	курящие	286	0,62 (0,58-0,66)	0,019	166	0,9 (0,9-1,0)	0,014	64	1,48 (1,25-1,71)	0,120	100	1,72 (1,50-1,94)	<0,001
	некурящие	124	0,55 (0,51-0,59)		124	0,8 (0,7-0,9)		70	1,22 (0,98-1,46)		103	1,22 (1,09-1,36)	
ХС ЛНП, ммоль/л	курящие	286	2,7 (2,6-2,8)	0,460	166	2,8 (2,7-2,9)	0,035	64	3,8 (3,6-4,1)	0,308	100	4,1 (3,9-4,4)	0,322
	некурящие	124	2,7 (2,5-2,8)		124	2,6 (2,5-2,7)		70	3,6 (3,4-3,9)		103	4,0 (3,8-4,2)	
апо AI, мг/дл	курящие	278	138,8 (137,3-140,4)	0,661	100	125,7 (122,5-129,0)	0,135	-	-	-	100	164,6 (158,3-171,0)	0,973
	некурящие	121	138,2 (137,3-140,4)		98	122,1 (118,5-125,7)		-	-	-	103	164,8 (159,1-175,0)	
апо B, мг/дл	курящие	278	85,8 (83,5-88,0)	0,561	160	76,0 (71,7-80,4)	<0,001	-	-	-	100	108,5 (103,5-113,5)	0,006
	некурящие	121	84,5 (81,2-87,9)		121	65,2 (60,8-69,7)		-	-	-	103	98,9 (94,1-103,6)	
апо B/апо AI	курящие	278	0,6 (0,6-0,6)	0,775	100	0,6 (0,5-0,6)	0,106	-	-	-	100	0,7 (0,6-0,7)	0,023
	некурящие	121	0,6 (0,6-0,6)		98	0,5 (0,5-0,6)		-	-	-	103	0,6 (0,6-0,7)	

Таким образом, продолжительное табакокурение с ранним началом (в подростковом возрасте) способствует формированию общего и АО, повышает атерогенность спектра липопротеинов плазмы крови во взрослом возрасте.

Обсуждение

В настоящей работе, отражающей часть данных 32-летнего проспективного исследования, представлены результаты 26-летнего наблюдения за двумя группами: 1 группа — лица мужского пола с началом (инициацией) курения до 17 лет; 2 группа — лица мужского пола, не курившие до 17 лет. Анализ трекинга курения проведен с 17 лет, поскольку именно на этот возраст пришелся пик подросткового курения. Обсуждение полученных результатов затруднено, поскольку в доступной литературе встречаются лишь единичные работы, в которых изучалась связь между курением в подростковом возрасте и уровнем факторов риска ССЗ во взрослом состоянии. Уникальным является длительный срок наблюдения. При оценке траектории курения с подросткового возраста во взрослое состояние из-за относительной малочисленности наблюдаемой популяции мы не могли оценить факторы, ее определяющие, например, зависимость стабильности курения от возраста начала курения, табачной зависимости или интенсивности курения. К 43 годам бросила курить значительная часть из тех подростков, которые начали курить до 17 лет, однако 60% от исходного числа курильщиков продолжали курить. Можно предположить, что многие из этих подростков отказались от курения в связи активными мерами, реализуемыми в последние годы на государственном уровне по ограничению продажи и пропаганде вреда курения, популяризации здорового образа жизни, а также, возможно, данный факт связан с ухудшением состояния их здоровья.

ОР для подростков, начавших курить до 17 лет, оказаться в категории курильщиков в возрасте 22, 33 и 43 лет был соответственно в 2,2, 1,7 и 2,1 раза выше по сравнению с их сверстниками, не курившими в возрасте 17 лет, которые еще только начнут курить, что подтверждает важность оставаться некурящими в течение жизни и, тем самым, не подвергать себя риску развития хронических неинфекционных заболеваний. Уникальны представленные нами данные о связи динамики статуса курения с динамикой факторов риска. Установлено, что уже в 33 года ИМТ, а также показатели ОТ, ОТ/ОБ достоверно выше в группе курящих по сравнению с некурящими. В работе также установлено, что курение способствует более высоким САД и ДАД. Данные о связи курения с массой тела (МТ) проти-

воречивы. С одной стороны, 30% тех, кто курит ежедневно, имеют избыточный вес или ожирение [14]. Однако по данным других исследований постоянные курильщики, как правило, имеют более низкий ИМТ, чем те, кто никогда не курил [15]. Важно отметить, что анализ исследований, проведенных в европейских странах, показал, что ежедневно курящие в настоящее время страдают АО чаще, чем никогда не курившие [12]. Выявленные нами более высокие значения ХС нЛВП, ТГ, апо В и апо В/апо АI при последнем обследовании говорят о предрасположенности курящих к развитию атеросклероза и его последствий. В известном проспективном исследовании близнецов с 16 до 24 лет показано, что курение ≥ 10 сигарет/день повышает риск АО к 24 годам почти в 1,5 раза. Риск развития избыточной МТ отмечался только у женщин [11]. Представляет интерес проспективное исследование AGAHL (Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study) юношей и девушек 18-24 лет в течение 4-6 лет, в котором показано, что как у мужчин, так и у женщин при увеличении потребления табака отмечалась тенденция к снижению АД, ХС ЛВП, МТ и ОТ/ОБ и повышению соотношения ОХС к ХС нЛВП. При снижении частоты курения имела место обратная тенденция [16]. Необходимо проведение более масштабных проспективных исследований по изучению влияния ранней инициации курения на формирование факторов риска ССЗ в зрелом возрасте.

Заключение

Раннее начало табакокурения (в подростковом возрасте) ассоциируется с ранней приверженностью к курению, более высокой распространённостью курения в молодом взрослом возрасте и высокой вероятностью его продолжения в зрелом возрасте.

Продолжительное табакокурение с ранним началом (в подростковом возрасте) способствует формированию общего и АО во взрослом возрасте, повышает атерогенность спектра липопротеинов крови.

Необходимо проведение более масштабных исследований по изучению факторов, определяющих инициацию курения в раннем подростковом возрасте, его устойчивость и влияние на формирование факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в последующие периоды жизни.

Усилия по первичной профилактике табакокурения должны начинаться уже в детстве и продолжаться в подростковом и молодом взрослом возрасте.

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

Литература/References

1. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>.
2. Global Adult Tobacco Survey: Executive Summary. 2016. (In Russ.). Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: Краткий обзор. 2016г. <https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/rus/en/>.
3. World Health Organization. WHO global report: Mortality attributable to tobacco. Geneva, Switzerland: WHO. 2012. ISBN: 978-92-4-156443-4. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564434_eng.pdf.
4. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025, 2nd ed. World Health Organization 2018. p.120. ISBN 9789241514170. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272694>.
5. Pokatilov A, Tirichenko O. The problem of smoking among teenagers. *Glavvrach Yuga Rossii*. 2017;2(54):76-8. (In Russ.). Покатилов А. Б., Тириченко О. Ю. Курение среди несовершеннолетних. *Главврач Юга России*. 2017;2(54):76-8. URL: <http://akvarel2002.ru/arhiv>.
6. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Preventing Tobacco Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99237/>.
7. Reidpath DD, Davey TM, Kadirvelu A, et al. Does one cigarette make an adolescent smoker, and is it influenced by age and age of smoking initiation? Evidence of association from the US Youth Risk Behavior Surveillance System (2011). *Prev Med*. 2014;59:37-41. doi:10.1016/j.ypmed.2013.11.011.
8. Taioli E, Wynder EL. Effect of the age at which smoking begins on frequency of smoking in adulthood. *N Engl J Med*. 1991;325(13):968-9. doi:10.1056/NEJM199109263251318.
9. Breslau N, Peterson EL. Smoking cessation in young adults: age at initiation of cigarette smoking and other suspected influences. *Am J Public Health*. 1996;86(2):214-20.
10. Cantrell J, Bennett M, Mowery P, et al. Patterns in first and daily cigarette initiation among youth and young adults from 2002 to 2015. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0200827. doi:10.1371/journal.pone.0200827.
11. Saarni SE, Pietiläinen K, Kantonen S, et al. Association of smoking in adolescence with abdominal obesity in adulthood: a follow-up study of 5 birth cohorts of Finnish twins. *Am J Public Health*. 2009;99(2):348-54. doi:10.2105/AJPH.2007.123851.
12. Morris RW, Taylor AE, Fluharty ME, et al. Heavier smoking may lead to a relative increase in waist circumference: evidence for a causal relationship from a Mendelian randomization meta-analysis. The CARTA consortium. *BMJ Open*. 2015;5:e008808. doi:10.1136/bmjopen-2015-008808.
13. Vlasov VV. Epidemiology: textbook for universities. 2nd ed., Rev. M: GEOTAR-MED, 2006. 464 p. (In Russ.) Власов В. В. Эпидемиология: учебное пособие для вузов. 2-е изд., испр. М.: ГЕОТАР-МЕД, 2006. 464 с. ISBN 5-9704-0265-6.
14. De Munter JS, Tynelius P, Magnusson C, Rasmussen F. Longitudinal analysis of lifestyle habits in relation to Body Mass Index, onset of overweight and obesity: Results from a large population-based cohort in Sweden. *Scand J Public Health*. 2015;43(3):236-45. doi:10.1177/1403494815569865.
15. Sikorski C, Lupp M, Weyerer S, et al. Obesity and associated lifestyle in a large sample of multimorbid German primary care attendees. *PloS One*. 2014;9(7):e102587. doi:10.1371/journal.pone.0102587.
16. Bornaards CM, Twisk JWR, Snel J, et al. In a prospective study in young people, associations between changes in smoking behavior and risk factors for cardiovascular disease were complex. *J Clin Epidemiol*. 2005;58;1165-71. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.02.019.

Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Толпыгина С. Н., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Комкова Н. А., Загребельный А. В., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.
ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”
Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить изменения приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) или варфарином, а также факторы, влияющие на приверженность, у больных неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) на разных этапах лечения этими препаратами.

Материал и методы. В исследование был включен 201 пациент (58,7% мужчин) с неклапанной ФП из амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ (регистр специализированного кардиологического подразделения научного центра). Средний возраст пациентов 71,1±8,7 лет. Протокол исследования предусматривал визит включения (В0), визит 6 мес. наблюдения (В1) и телефонный контакт через 1 год после В0 (ТК). Всем больным во время В0 был рекомендован прием одного из НОАК; с визита В1 при отказе больного от приема назначенного препарата мог быть рекомендован другой НОАК или варфарин. С помощью шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ) определялась приверженность к приему НОАК/оральных антикоагулянтов (ОАК). Применялась градация приверженности к лечению на 4 категории: 1) полностью приверженные 2) частично приверженные; 3) частично неприверженные и 4) полностью неприверженные; и дихотомическая градация на полностью приверженных и неприверженных больных.

Результаты. Из 201 пациента на визит В1 пришли 200 чел., ТК состоялся со 197 больными; 4 чел. за время исследования умерли. По шкале приверженности НОДФ к В1 77,5% пациентов были полностью приверженными к НОАК, 2,5% — частично привержены, 3,5% — частично не привержены, 16,5% — полностью не привержены. К ТК 80,2% пациентов были полностью привержены к терапии ОАК, 3,0% — частично привержены, 14,2% — были частично не привержены, а 7,6% пациентов — полностью не привержены. На всех этапах лечения сохраняли свою значимость следующие факторы, ассоциированные с повышением приверженности: статус никогда не курившего, предшествующий опыт приема НОАК, отсутствие нежелательных явлений (НЯ) фармакотерапии в анамнезе. Коморбидность и наличие в анамнезе кровотечений при приеме ОАК ассоциируются с более высокой вероятностью отказа пациента от начала лечения и с нарушением режима приема препаратов ($p<0,05$). Симптомное течение ФП повышало шанс больного быть приверженным в 2,4 раза ($p=0,02$). С повышением приверженности к продолжительному лечению были ассоциированы факторы незанятости на работе и оперативного лечения ФП в анамнезе ($p=0,002$

и $p=0,001$, соответственно). По результатам анкетирования ведущей причиной отказа от приема НОАК были высокая стоимость этих препаратов, опасение НЯ и сомнения в необходимости приема НОАК. Главным фактором, ведущим к прекращению лечения НОАК/ОАК были кровотечения и отмена (часто необоснованная) этих препаратов другими врачами.

Заключение. Полученные результаты подтверждают динамику приверженности и значимости факторов неприверженности на различных этапах фармакотерапии. Основными причинами, препятствующими началу приема НОАК, являются высокая стоимость этих препаратов, опасение их побочных эффектов и сомнения в необходимости такого лечения. Значимыми факторами нарушения устойчивости к терапии ОАК были НЯ и отмена терапии ОАК врачами других медучреждений. Постоянными факторами, положительно влияющими как на начало, так и на продолжительный прием препарата, являются статус никогда не курившего, отсутствие в анамнезе НЯ лекарственной терапии и кровотечений при приеме антикоагулянтов, а также предыдущий опыт приема НОАК, но не варфарина.

Ключевые слова: приверженность, факторы приверженности, новые оральные антикоагулянты, неклапанная фибрилляция предсердий.

Отношения и деятельность. Исследование АНТЕЙ выполнено при спонсорской поддержке AG “BAYER”, что никоим образом не отразилось на результатах и выводах работы. Исследование зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (АНТЕЙ — Assessment of Adherence to New Oral anticoagulants in Atrial Fibrillation patients Within the Outpatient registry, ANTEY Trial Identifier: NCT03790917).

Поступила 04/09-2020

Получена рецензия 07/09-2020

Принята к публикации 10/09-2020



Для цитирования: Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Толпыгина С. Н., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Комкова Н. А., Загребельный А. В., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(5):2680. doi:10.15829/1728-8800-2020-2680

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yuvlu@mail.ru

Тел.: +7 (916) 146-14-58

[Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Толпыгина С. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Комкова Н. А. — м.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0002-2245-5351, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Main factors of adherence to new oral anticoagulants and its dynamics in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: results of the ANTEY study

Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Tolpygina S. N., Voronina V. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Komkova N. A., Zagrebelsky A. V., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.

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

Aim. To assess adherence to new oral anticoagulants (NOAC) or warfarin therapy and to study the factors influencing adherence in nonvalvular atrial fibrillation (AF) patients on different stages of treatment within the prospective outpatient registry of patients with cardiovascular diseases.

Material and methods. The study included 201 patients with nonvalvular AF (males, 118 (58,7%)) from the outpatient registry PROFILE). Mean age was 71,1±8,7 years. Study protocol consisted of the inclusion visit (V0), 6-month follow-up visit (V1) and phone contact 1 year after V0 (PC). In V0, all patients were prescribed one of the NOACs. At V1 doctors could recommend warfarin or another NOAC to patients, who have refused taking prescribed NOAC. Medical adherence was determined using the of the National society of evidence-based pharmacotherapy (NSEPh) adherence scale. NSEPh adherence scale allows to grade patients' adherence to treatment into 4 categories: 1) completely adherent, 2) partially adherent, 3) completely non-adherent, 4) partially non-adherent. Dichotomous grading into adherent (completely adherent) and non-adherent (rest of patients) was also used.

Results. Out of 201 included patients, 200 came to V1 (1 patient died). PC was successful in 197 patients (3 patients died). According to NSEPh adherence scale, 155 (77,5%) patients at V1 were completely adherent, 5 (2,5%) — partially adherent, 7 (3,5%) — partially non-adherent, 33 (16,5%) — completely non-adherent. By the PC, 158 (80,2%) patients were completely adherent to the OAC therapy, 6 (3,0%) — partially adherent, 28 (14,2%) — partially non-adherent, 15 (7,6%) — completely non-adherent. At all stages of treatment, the following factors of good adherence remained significant: never-smoking, prior NOAC use, negative history of any treatment-related adverse effects (AEs). Patients with comorbidities and a history of bleeding during OAC therapy were more likely to discontinue initial scheme and violate treatment regimen ($p<0,05$). Symptomatic course of AF increased adherence by 2,4 times ($p=0,02$). According to the questionnaire, the leading reasons for refusing NOAC therapy were the high cost of drugs, the fear of AE and doubts about the need for treatment. The main factors leading to discontinuation of NOAC/OAC treatment were bleeding and the cancellation (often unreasonable) of these medications by other doctors.

Conclusion. The results of ANTEY study confirm that factors influencing adherence to NOAC may vary during different phases of treatment. The

main reasons that prevent NOAC therapy initiation are the high cost of these drugs, fear of AE and doubts about the need for such treatment. Significant factors of discontinuation were AEs and cancellation of NOAC therapy by doctors from other medical institutions. Factors that positively affect both initiation and long-term use of the drug are never-smoking, prior NOAC use, negative history of any treatment-related AEs.

Key words: adherence, adherence factors, new oral anticoagulants, nonvalvular atrial fibrillation.

Relationships and Activities. The ANTEY study was financially supported by Bayer AG, which in no way affected the results and conclusions of the work. The study is registered at www.clinicaltrials.gov (ANTEY — Assessment of Adherence to New Oral anticoagulants in Atrial Fibrillation patients Within the Outpatient registry, ANTEY Trial Identifier: NCT03790917).

Lukina Yu. V.* ORCID: 0000-0001-8252-3099, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Tolpygina S. N. ORCID: 0000-0003-0160-0158, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Komkova N. A. ORCID: 0000-0002-2245-5351, Zagrebelsky A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: yuvlu@mail.ru

Received: 04/09-2020

Revision Received: 07/09-2020

Accepted: 10/09-2020

For citation: Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Tolpygina S. N., Voronina V. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Komkova N. A., Zagrebelsky A. V., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. Main factors of adherence to new oral anticoagulants and its dynamics in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: results of the ANTEY study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2680. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2680

V0 — визит включения, V1 — визит 6 мес. наблюдения, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВР — врачебные рекомендации, ДИ — доверительный интервал, КР — клинические рекомендации, ЛП — лекарственные препараты, Ме (25%;75%) — медиана (25% и 75% — интерквартильный размах), NOAC — новые оральные антикоагулянты, НОДФ — Национальное общество доказательной фармакотерапии, НЯ — нежелательные явления, ОАК — оральные антикоагулянты, ОШ — отношение шансов, ПЭ — побочные эффекты, ТК — телефонный контакт через 1 год наблюдения, ФП — фибрилляция предсердий, АНТЕЙ — оценка приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра, ПРОФИЛЬ — регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска тромбозмобильных осложнений у больных с фибрилляцией предсердий), HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly (шкала для оценки риска кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий).

Введение

Несмотря на многолетнее исследование проблемы приверженности, ее актуальность по-прежнему остается крайне высокой, а результативность большинства предлагаемых способов решения — неудовлетворительной. Значимыми причинами этого являются многочисленность факторов, оказыва-

ющих влияние на приверженность, отсутствие единой классификации и надежного метода диагностики приверженности.

По определению, данному в документе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), приверженность — это соответствие врачебным рекомендациям поведения пациента в отношении прие-

ма лекарственных препаратов (ЛП), уровня физической активности, соблюдения диеты [1], хотя следует признать, что наиболее часто изучается приверженность пациентов к медикаментозной терапии.

В кардиологической практике неудовлетворительная приверженность к приему ЛП обычно характерна для бессимптомно или малосимптомно протекающих патологических состояний. Одним из таких примеров является прием оральных антикоагулянтов (ОАК) с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. Регулярный прием ОАК и строгое соблюдение всех врачебных рекомендаций (ВР) в отношении этого приема является основой эффективного и безопасного лечения таких больных. В настоящее время для профилактики тромбоэмболических осложнений применяется антагонист витамина К варфарин и новые (прямые) ОАК (НОАК). У последних проблема неудовлетворительной приверженности усугубляется отсутствием надежных и информативных показателей эффективности и безопасности проводимого лечения (в отличие от варфарина, у которого данные аспекты оцениваются по показателю МНО).

Согласно предложенным Vrijens B, et al. (ABC Project Team) определению и классификации приверженности к лекарственной терапии, последняя является динамическим процессом, проходящим 3 взаимосвязанных фазы: начало приема ЛП, соблюдение режима приема ЛП, устойчивость к терапии при продолжительном лечении (initiation, implementation, and persistence) (рисунок 1) [2].

Данная классификация была поддержана Европейским обществом по приверженности ESPACOMP (the European Society for Patient Adherence, COMpliance, and Persistence) и введена в соответствующее руководство — EMERGE (Medication Adherence Reporting Guideline) [3]. Очевидно, что и сама приверженность, и факторы, оказывающие на нее влияние, могут меняться в течение длительного лечения хронических заболеваний. В связи с этим представляется рациональной регулярная оценка приверженности к приему ЛП и факторов, влияющих на приверженность, при динамическом наблюдении лиц с различными хроническими заболеваниями.

Целью исследования была оценка изменения приверженности к терапии НОАК или варфарином, а также факторов, влияющих на приверженность, у больных неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) на разных этапах лечения этими препаратами в рамках амбулаторного регистра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материал и методы

АНТЕЙ (оценка приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра) — проспективное одноцентровое когорт-

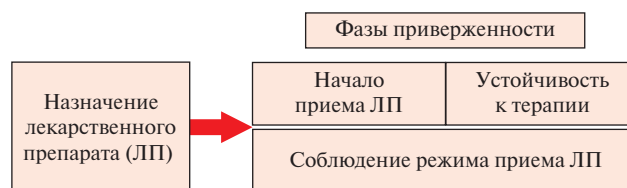


Рис. 1 Фазы приверженности.

ное исследование, выполненное в рамках амбулаторного регистра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ПРОФИЛЬ (регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра) [4].

Исследование было зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (ANTEY — Assessment of Adherence to New Oral anticoagulants in Atrial Fibrillation patients Within the Outpatient registry, ANTEY Trial Identifier: NCT03790917). Протокол и все документы исследования (форма информированного согласия, индивидуальная регистрационная карта пациента, оригинальный опросник по приверженности) были одобрены Локальным независимым этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование АНТЕЙ были: 1) первичный или повторный визит пациента в специализированное кардиологическое подразделение научного центра и включение больного в проспективный амбулаторный регистр этого подразделения — регистр ПРОФИЛЬ; 2) наличие у больного неклапанной ФП показаний к приему НОАК. **Критериями исключения** были: 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (шкала прогнозирования риска мозгового инсульта и других тромбоэмболических осложнений, акроним англоязычных терминов: С — Congestive heart failure/LV dysfunction, Н — Hypertension, А — Age ≥75, D — Diabetes mellitus, S — Stroke/TIA/TE, V — Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque), А — Age 65-74 years, S — Sex category (female gender)) и наличие противопоказаний к назначению НОАК в соответствии с официальными инструкциями к препаратам и действующими на момент включения больных в исследование клиническими рекомендациями (КР) [5].

Из 1531 пациента, включенного в регистр ПРОФИЛЬ, к началу исследования АНТЕЙ у 225 была диагностирована ФП. В исследование был включен 201 пациент с неклапанной ФП (58,7% мужчин). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 71,1±8,7 лет.

У каждого четвертого пациента — у 49 (24,4%) чел. из 201, ФП протекала бессимптомно, у остальных 152 (75,6%) больных имелись различные клинические симптомы данного нарушения ритма (симптомное течение).

В исследовании было возможно 3 варианта назначения НОАК в зависимости от наличия у пациента предшествующего опыта лечения ОАК:

1) больные, принимавшие к визиту В0 один из НОАК, у которых либо не было четких сведений о приверженности к этому лечению, либо использовалась меньшая, чем необходимо, доза, либо была нарушена кратность приема препарата (однократно — для дабигатрана или апиксабана), или имелись ограничения по функции почек — в слу-

чае необходимости таким пациентам проводилась коррекция дозы и кратности приема препарата, в остальных случаях препарат и доза оставались прежними;

2) больные, принимавшие к В0 варфарин, которым был рекомендован прием одного из НОАК (на выбор лечащего врача);

3) больные, не принимавшие ОАК на момент включения в исследование, получавшие рекомендации начать прием одного из НОАК (по выбору лечащего врача).

В протокол исследования вошли визит включения (В0), визит 6 мес. наблюдения (В1) и телефонный контакт через 1 год после В0 (ТК). При включении в исследование у всех пациентов оценивали количество баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (шкала оценки риска кровотечений, акроним англоязычных терминов: H — Hypertension, A — Abnormal renal /liver function, S — Stroke, B — Bleeding history or predisposition, L — Labile INRs, E — Elderly (65 years), D — Drugs or alcohol concomitantly), наличие сопутствующей патологии (коморбидность). Далее всем пациентам врач по своему выбору назначал один из НОАК: ривароксабан, дабигатран, апиксабан. Через полгода наблюдения по решению лечащего врача НОАК мог быть заменен на другой препарат из этой группы или на варфарин.

Во время всех визитов приверженность к приему НОАК или варфарина оценивалась с помощью прямого врачебного опроса и оригинального опросника — полуколичественной шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ). Данный опросник был валидирован в исследовании ПРИОРИТЕТ, после чего получил свое название [6], и предназначается для оценки приверженности на разных этапах лечения и определения ведущих факторов, влияющих на приверженность в различных ее фазах. С помощью шкалы приверженности НОДФ во время В0 определялась потенциальная приверженность к лекарственной терапии (оценивалось намерение пациента начать лечение рекомендованным НОАК), а через полгода (В1) и год наблюдения (ТК) — фактическая приверженность к приему ОАК.

Шкала потенциальной приверженности, включавшая вопрос, собирается ли пациент принимать рекомендованный препарат, имела следующую градацию: ответы “да” или “нет” на этот вопрос, оценивались в 1 и 4 балла, согласно которым диагностировалась полная потенциальная приверженность или полная потенциальная неприверженность, соответственно. Ответы “скорее да” или “скорее нет” оценивались в 2 и 3 балла и свидетельствовали о частичной потенциальной приверженности или частичной потенциальной неприверженности, соответственно [7].

Степень нарушения фактической приверженности согласно шкале НОДФ имела аналогичную шкалу потенциальной приверженности градацию: пациенты, не начавшие принимать ОАК в течение года наблюдения, считались полностью неприверженными (4 балла); больные, начавшие, но прекратившие принимать ОАК по разным причинам, были частично неприверженными (3 балла); те, которые принимали препарат в течение года, но нарушали различные ВР в отношении дозировки, кратности, времени приема препарата и др., оценивались, как частично приверженные (2 балла); и пациенты, строго соблюдавшие ВР в течение одного года приема НОАК, определялись, как полностью приверженные (1 балл) [7].

Кроме того, шкала НОДФ обеспечивала возможность дихотомической трактовки результатов и подразделения пациентов на приверженных (включавших полностью приверженных больных) и неприверженных (всех остальных), которые так или иначе нарушали ВР в отношении назначенного препарата (или в намерениях его принимать).

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета SPSS Statistics 23.0 (IBM, США) с использованием стандартных методов описательной и аналитической статистики. Непрерывные количественные переменные представлены в виде $M \pm \sigma$ (M — среднее значение, σ — среднеквадратичное отклонение) при нормальном распределении; и в виде Me (25%;75%) (Me — медиана, 25% и 75% — интерквартильный размах) — при распределении, отличном от нормального (нормальность распределения оценивалась при помощи критерия Шапиро-Уилка). В виде Me (25%;75%) представлены и дискретные целочисленные порядковые переменные. Качественные переменные представлены в виде долей (процентов).

Для сравнительного анализа применялись критерий независимости χ^2 Пирсона (для категориальных переменных), точный критерий Фишера (для таблиц сопряженности 2×2), z-критерий для сравнения пропорций, вычисление отношения шансов (ОШ), 95% доверительных интервалов (95% ДИ) и статистической значимости в рамках однофакторного анализа. Также применялся метод построения многофакторной модели бинарной логистической регрессии для определения значимых предикторов приверженности к терапии НОАК с вычислением ОШ, 95% ДИ, статистической значимости для каждого фактора и их совокупности. В качестве зависимой переменной использовалась дихотомически разделенная переменная приверженности.

Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Результаты

Визит включения (В0). Общие характеристики пациентов, включенных в исследование АНТЕЙ, представлены в таблице 1.

Исходно 146 (72,6%) чел. принимали различные ОАК: 21 лечились варфарином, остальные 125 — препаратами НОАК; 55 пациентов такого лечения не получали.

Результаты оценки потенциальной приверженности по шкале НОДФ представлены на рисунке 2 ($n=201$).

Полностью потенциально приверженными чаще были пациенты без перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) в анамнезе, с меньшим числом баллов по шкале HAS-BLED: 2 (1;2) у приверженных vs 3 (1;4) — у неприверженных пациентов ($p < 0,05$). Значимым фактором, ассоциированным с потенциальной приверженностью к приему НОАК, было наличие предшествующего опыта лечения ОАК: пациенты, принимавшие такие препараты, чаще оказывались потенциально приверженными (частично или полностью), а не имевшие такого опыта чаще оказывались потенциально неприверженными ($p < 0,0001$).

Таблица 1
Основные характеристики пациентов

Характеристики пациентов	Количество пациентов (n=201), %
Мужчины	118 (58,7%)
Курение	
Курящие	14 (7%)
Бывшие курильщики	38 (18,9%)
Никогда не курившие	149 (74,1%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2	194 (96,5%)
HAS-BLED ≥3	24 (11,9%)
Артериальная гипертензия	190 (94,5%)
Коморбидность	
Ишемическая болезнь сердца	104 (51,7%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	58 (28,9%)
Мозговой инсульт в анамнезе	32 (15,9%)
Хроническая сердечная недостаточность	99 (49,3%)
Идиопатическая кардиомиопатия	5 (2,5%)
Сахарный диабет 2 типа	60 (29,9%)
Хроническая болезнь почек	51 (25,4%)
	Me (25%;75%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4 (3;5)
HAS-BLED	1 (1;2)



Рис. 2 Потенциальная приверженность к НОАК (В0).

Таблица 2
Факторы, влияющие на фактическую приверженность (В1, ТК)

Факторы приверженности	В1 (6 мес.)		ТК (1 год)	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Статус никогда не курившего	ОШ=2,7; 95% ДИ: 1,4-5,6	0,007	ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,2-5,3	0,02
Прием НОАК к В0	ОШ=10,9; 95% ДИ: 4,8-24,6	<0,0001	ОШ=5,6; 95% ДИ: 1,8-17,9	0,006
Отсутствие любых НЯ фармакотерапии в анамнезе	ОШ=4,7; 95% ДИ: 1,3-17,3	0,02	ОШ=8,5; 95% ДИ: 3,4-21,7	p<0,0001
Кровотечения при приеме НОАК	ОШ=0,2; 95% ДИ: 0,1-0,8	0,02	ОШ=0,3; 95% ДИ: 0,1-0,8	0,02
Симптомное течение ФП	ОШ=2,4; 95% ДИ: 1,2-5,0	0,02	ОШ=1,7; 95% ДИ: 0,8-3,7	0,27
Коморбидность	ОШ=0,18; 95% ДИ: 0,04-0,77	0,01	ОШ=2,1; 95% ДИ: 0,7-6,3	0,24
Статус неработающего (пенсионера)	ОШ=1,2; 95% ДИ: 0,4-3,8	0,79	ОШ=3,8; 95% ДИ: 1,7-8,4	0,002
Отсутствие оперативного лечения ФП (аблации устьев легочных вен) в анамнезе	ОШ=1,0; 95% ДИ: 0,2-5,0	1,00	ОШ=10,5; 95% ДИ: 2,4-44,2	0,001
Назначение варфарина во время В1	Н.П.	Н.П.	ОШ=0,3; 95% ДИ: 0,1-0,7	0,02

Примечание: Н.П. — не применимо.

Во время В0 111 пациентам был рекомендован прием ривароксабана, 47 — дабигатрана и 43 — апи-ксабана.

Визит В1 (6 мес. наблюдения). Через полгода наблюдения (В1) на визит пришли 200 чел. (1 пациент погиб в результате несчастного случая). Начали прием рекомендованного НОАК 167 (83,5%) больных из 201 участника исследования, 33 (16,5%) па-

циента отказались начать прием НОАК, т.е. были фактически полностью не привержены. По шкале приверженности НОДФ из 167 пациентов, начавших прием НОАК, полностью приверженными оказались 155 (77,5%) чел., 5 (2,5%) — частично привержены (нарушали ВР), 7 (3,5%) — частично не привержены (прекратили начатый прием НОАК). Результаты прямого врачебного опроса полностью

Таблица 3

Назначение ОАК и приверженность к ним

Назначение ОАК (приверженность)	Визиты			
	До В0 (n=201)	В0 (назначение) (n=201)	В1 (назначение) (n=200)	ТК (приверженность) (n=197)
НОАК назначены (привержены)	148 (125)	201	188	158
Варфарин назначен (привержены)	23 (19)	Н.П.	12	6
ОАК не назначены + не привержены	30+27	Н.П.	Н.П.	33

Примечание: Н.П. — не применимо.

совпали с данными по фактической приверженности шкалы НОДФ.

По данным анкетирования ведущими причинами полной неприверженности пациенты назвали высокую стоимость НОАК — 14 (42%) из 33 случаев, на втором и третьем местах были названы боязнь побочных эффектов НОАК — 6 (18%) случаев и сомнения в необходимости приема рекомендованного ЛП — 5 (12%). Ведущей причиной частичной неприверженности (прекращения начатого лечения НОАК) 5 (71%) из 7 пациентов считали возникшие побочные эффекты (ПЭ) НОАК — кровотечения легкой и средней степени тяжести различной локализации.

Результаты однофакторного анализа с определением независимых переменных, влияющих на показатели приверженности, с вычислением ОШ и 95% ДИ, представлены в таблице 2.

В уравнение бинарной логистической регрессии, определяющее прогностическое значение различных факторов на приверженность к НОАК (на этапе полугодового наблюдения), вошли следующие независимые переменные:

1) фактор наличия симптомов ФП (симптомность ФП) повышает вероятность приверженности к рекомендованному лечению в 2,9 раза — ОШ=2,9; 95% ДИ: 0,9-6,7 ($p=0,07$);

2) фактор курения снижает приверженность к приему НОАК приблизительно на 30%: ОШ=0,3; 95% ДИ: 0,1-0,9 ($p=0,03$);

3) фактор предшествующего приема НОАК повышает приверженность к продолжительному лечению этими препаратами (устойчивость) в 5,7 раз — ОШ=5,7; 95% ДИ: 2,0-16,3 ($p=0,001$).

На визите В1 из 200 чел. дабигатран был рекомендован 47 больным, апиксабан — 37 пациентам, ривароксабан — 99, варфарин — 12 больным, а 5 пациентам ОАК не назначались из-за категорического отказа больных принимать эти ЛП.

Телефонный контакт (1 год наблюдения). При телефонном контакте (ТК) через 1 год наблюдения была получена информация, что 4 пациента умерли. Из 197 оставшихся больных через 1 год наблюдения 164 (83,2%) чел. принимали ОАК, а 33 — нет.

Ривароксабан принимали 86 чел. (86,0% от числа тех, кому препарат был назначен во время В1),

дабигатран — 42 (89,4%); апиксабан принимали 30 (81,0%) чел. из 37, которым препарат был назначен во время В1, а варфарин — только 6 (50%) чел. из 12.

По результатам шкалы приверженности НОДФ к ТК из 197 пациентов 158 (80,2%) были полностью привержены лечению; 6 (3,1%) — частично привержены; 18 (9,1%) пациентов были частично не привержены, т.к. прекратили прием ОАК по разным причинам, и 15 (7,6%) больных так и не начали принимать рекомендованные ОАК, т.е. были полностью не привержены. Тем не менее, следует подчеркнуть, что информирование врачами пациентов о целях лечения, возможных ПЭ назначенных препаратов, необходимости постоянного приема ОАК привело к тому, что количество полностью неприверженных пациентов уменьшилось к ТК с 33 до 15 чел.

Причинами полной неприверженности к ОАК (15 случаев) были опасения ПЭ антикоагулянтов (5 (30%) случаев), высокая цена НОАК (5 случаев), сомнения в необходимости приема рекомендованного ЛП (2), сложная схема уже получаемой лекарственной терапии (2), 1 чел. не стал принимать ОАК из-за рекомендаций другого врача.

Ведущей причиной прекращения приема ОАК к ТК по-прежнему оставались ПЭ препаратов (главным образом, кровотечения) — ее назвали 7 (38%) из 18 чел. На второе место вышла отмена ОАК врачами других лечебных учреждений, куда обращались пациенты — 6 (30%) случаев. Следует подчеркнуть, что отмена ОАК была обоснованной только в одном случае — после выполненной радиочастотной абляции устья легочных вен у пациента с ФП.

К окончанию годичного наблюдения из 201 пациента, которым была рекомендована терапия НОАК, в строгом соответствии с ВР эти препараты принимали 158 (78,6%) чел.; в целом лечение ОАК через 1 год от визита включения получали 164 (81,6%) пациента с неклапанной ФП, а 33 чел. были не привержены рекомендованному лечению ОАК.

Данные о назначении ОАК и приверженности к данным препаратам до включения в исследование, а также во время визитов В0, В1 и при ТК представлены в таблице 3.

В модель бинарной логистической регрессии вошли следующие независимые переменные-предикторы:

- фактор занятости на работе — статус неработающего человека повышает вероятность устойчивой приверженности к рекомендованному лечению в 4,3 раза — ОШ=4,3; 95% ДИ: 1,6-11,3 ($p=0,003$);
- статус никогда не курившего — повышает приверженность в 2,8 раза: ОШ=2,8; 95% ДИ: 1,02-7,7 ($p=0,04$);
- фактор отсутствия оперативного лечения ФП (аблации устья легочных вен в анамнезе) повышает устойчивость (приверженность в течение рекомендованного времени приема) к терапии НОАК: ОШ=11,8; 95% ДИ: 2,4-58,5 ($p=0,002$); отсутствие нежелательных явлений (НЯ) лекарственного лечения увеличивает приверженность к рекомендованному лечению НОАК в 12,7 раз: ОШ=12,7; 95% ДИ: 4,2-38,6 ($p<0,0001$).

Обсуждение

К настоящему времени идентифицировано ~300 различных факторов, которые могут влиять на приверженность. Согласно классификации, представленной в докладе ВОЗ, факторы приверженности были разделены на 5 групп: связанные с пациентом, с врачом и системой здравоохранения, с ЛП, с заболеванием, социально-экономические факторы [1].

Наиболее уязвимыми в отношении приверженности являются пациенты с хроническими заболеваниями, которые требуют продолжительного (иногда — в течение всей жизни) лечения. По данным ВОЗ каждый второй из таких пациентов прекращает рекомендованную фармакотерапию уже в первый год ее назначения [1].

Результаты выполненного исследования демонстрируют, что на разных этапах лечения ОАК и, соответственно, фазах приверженности (начало терапии, устойчивость), фактическая приверженность к приему этих ЛП и значимость некоторых факторов, влияющих на приверженность, менялись, а ряд факторов сохраняли свое значение на протяжении всего периода наблюдения.

Так, количество больных, прекративших прием ОАК из-за возникших кровотечений, было примерно одинаковым на этапах полугодового и годовичного наблюдения, зато через год существенно выросло количество отмен антикоагулянтной терапии другими врачами, причем часто — необоснованных. На всех этапах лечения сохраняли свою значимость следующие факторы: статус никогда не курившего, предшествующий опыт приема НОАК, отсутствие каких-либо НЯ фармакотерапии в анамнезе. Они повышали шанс того, что пациент будет привержен к приему рекомендованного препарата в 2-10 раз на разных этапах лечения ($p<0,05$).

На потенциальную приверженность значимое влияние оказывали факторы, отражающие коморбидность и, вероятно, связанную с ней полипрагмазию: потенциально неприверженными оказывались больные с большим числом баллов по шкале HAS-BLED, а также больные, перенесшие ОИМ. Наличие у пациента предшествующего успешного опыта приема НОАК оказывало значимое благоприятное влияние как на потенциальную, так и на фактическую приверженность к лечению этими препаратами.

Выявленные в исследовании АНТЕЙ факторы, оказывающие влияние на приверженность, аналогичны факторам неприверженности к терапии как НОАК, так и варфарином, обнаруженным в других исследованиях. Так, в исследованиях IN-RANGE (the international normalized ratio (INR) Adherence and Genetics (IN-RANGE) study) и в работе Palareti G, et al. [8, 9] было показано, что худшая приверженность к приему варфарина характерна для работающих и для курящих больных ФП. Такие же факторы неприверженности были выявлены и в исследовании АНТЕЙ. Одним из объяснений авторов исследований IN-RANGE по поводу неудовлетворительной приверженности работающих пациентов была занятость другими делами, отвлекающая больных от регулярного приема ЛП.

В работе Khan MU и Aslani P [10], как и в исследовании АНТЕЙ, было выявлено, что к значимым факторам, влияющим на приверженность, относятся стоимость лечения и опасение развития ПЭ ЛП. В то же время, в систематическом обзоре Gast A и Mathes T [11] влияние на приверженность ПЭ ЛП не подтвердилось, что, вероятно, связано с описываемыми авторами ограничениями данного обзора — отсутствием анализа факторов, связанных с терапией, в связи с чем полученные результаты могли быть неполными.

Обращает на себя внимание тот факт, что результаты ретроспективных исследований в целом демонстрируют более высокую приверженность пациентов к ОАК, чем данные, полученные в исследованиях проспективного дизайна, и достигают $\geq 90\%$. Авторы работ объясняют это ограничениями, связанными с ретроспективным дизайном, и возможной переоценкой приверженности при анализе ретроспективных данных. Тем не менее, в ретроспективном исследовании Beyer-Westendorf J, et al. приверженность к НОАК (ривароксабану и дабигатрану) была значительно ниже и составила 66% и 60%, соответственно, к варфарину через полгода после назначения лечения ОАК — 58%, а через год — 53,1, 47,3 и 25,5%, соответственно [12]. Следует подчеркнуть, что через год лечения было обнаружено, что от 11% до 14% пациентов, сразу отказавшихся от приема рекомендованных препаратов, затем начали их принимать, что повысило окончательные результаты по

приверженности к ривароксабану и дабигатрану до 67,2% и 58,5%, соответственно (приверженность к варфарину осталась без изменения). Аналогичные результаты были получены и в исследовании АНТЕЙ, в котором из 33 пациентов, изначально отказавшихся начать прием НОАК, 18 чел. (9,3% от 197 пациентов, завершивших исследование) все-таки принимали рекомендованные ОАК через 1 год наблюдения. Это подчеркивает динамику показателей приверженности при терапии хронических заболеваний.

Результаты проспективного исследования АНТЕЙ, действительно, ближе к сведениям работ проспективного дизайна, например, исследования XANTUS (the safety and efficacy of the Factor Xa inhibitor rivaroxaban in routine clinical use in the NVAf setting study), проспективного Дрезденского регистра НОАК Dresden NOAC Registry, в которых приверженность к НОАК через полгода-год наблюдения составляла ~80% [13, 14]. Также разнятся данные по приверженности к различным НОАК, выявляя преимущества то одного, то другого из препаратов этой группы: ривароксана, дабигатрана или апиксана.

По данным исследований как ретроспективно, так и проспективного дизайна, приверженность к варфарину через полгода приема снижается до 50% (и продолжает уменьшаться далее), что совпадает с результатами настоящего исследования [12].

Анализ ведущих причин неудовлетворительной приверженности к рекомендованному лекарственному лечению, названных самими пациентами при анкетировании, позволяет наметить наиболее перспективные пути их устранения или снижения их влияния на соблюдение ВР. Так, например, боязнь ПЭ фармакотерапии и сомнения в необходимости регулярного приема назначенного лекарства, что наиболее часто мешает больным начать прием ЛП, можно уменьшить путем информирования пациентов об основных целях лечения, возможных положительных эффектах, частоте развития случаев ПЭ, возможности их предупреждения, устранения и т.д. В исследовании АНТЕЙ подробное информирование пациентов позволило уменьшить количество полностью неприверженных пациентов, выявленных к В1, в 2 раза: с 33 до 15 чел.

Ограничения исследования. Исследованию были присущи все ограничения, характерные для наблюдательных исследований: возможность воздействия “мешающих” (co-founding) факторов, которые могли

влиять на полученные результаты. Кроме того, исследование выполнялось в одном центре, группа наблюдения была относительно небольшой. Условия ведения пациентов в специализированном кардиологическом подразделении научного центра, регистр которого использовался для отбора больных в исследование АНТЕЙ, существенно отличаются от условий обычной клинической практики: как правило, врачи научного центра лучше ознакомлены с положениями современных клинических рекомендаций, имеют меньшую нагрузку по курации пациентов и меньшее ограничение по времени, затрачиваемому на консультацию больных. Это способствует лучшему информированию пациентов об их заболевании, особенностях его лечения на современном этапе, формированию убеждения в необходимости постоянного приема рекомендуемой фармакотерапии, мотивации на строгое соблюдение всех врачебных рекомендаций, т.е. повышает приверженность к лечению.

Заключение

Полученные результаты подтверждают динамику приверженности и значимости факторов неприверженности на различных этапах фармакотерапии. Основными причинами, препятствующими началу приема НОАК, являются высокая стоимость этих препаратов, опасение их побочных эффектов и сомнения в необходимости такого лечения. Значимыми факторами нарушения устойчивости к терапии ОАК были НЯ (в основном, кровотечения) и отмена терапии ОАК врачами других медучреждений. Постоянными факторами, положительно влияющими как на начало, так и на продолжительный прием препарата, являются статус никогда не курившего, отсутствие в анамнезе НЯ лекарственной терапии (в целом) и кровотечений при приеме антикоагулянтов (в частности), а также предыдущий опыт приема НОАК, но не варфарина.

Отношения и деятельность. Исследование АНТЕЙ выполнено при спонсорской поддержке AG “BAYER”, что никоим образом не отразилось на результатах и выводах работы. Исследование зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (ANTEY — Assessment of Adherence to New Oral anticoagulants in Atrial Fibrillation patients Within the Outpatient registry, ANTEY Trial Identifier: NCT03790917).

Литература/References

1. World Health organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva: WHO. 2003. Available at https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en.
2. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Br J Clin Pharmacol. 2012;73:691-705. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.
3. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). Ann Intern Med. 2018;169(1):30-35. doi:10.7326/M18-0543.
4. Gaisienok O, Martsevich S, Tripkosh S, Lukina Y. Analysis of lipid-lowering therapy and factors affecting regularity of statin intake in patients with cardiovascular disease enrolled in the PROFILE registry. Rev Port Cardiol. 2015;34(2):111-6. doi:10.1016/j.repc.2014.08.021.

5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
6. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. on behalf of the working group of the observational study PRIORITY. Adherence to statins therapy of high and very high cardiovascular risk patients in real clinical practice: diagnostics and possible ways to solve the problem (according to the PRIORITY observational study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):891-900. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):891-900. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900.
7. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Adherence to treatment with new oral anticoagulants in atrial fibrillation patients in real clinical practice (results of the ANTEY study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):864-72. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(6):864-72. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.
8. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:853-60. doi:10.1002/pds.1556.
9. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, et al. Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *Br J Haematol*. 2005;129(1):72-8. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05417.x.
10. Khan MU, Aslani P. Exploring factors influencing initiation, implementation and discontinuation of medications in adults with ADHD. *Health Expect*. 2020. doi:10.1111/hex.13031.
11. Gast A, Mathes T. Medication adherence influencing factors-an (updated) overview of systematic reviews. *Syst Rev*. 2019;8(1):112. doi:10.1186/s13643-019-1014-8.
12. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(8):1150-7. doi:10.1093/europace/euv421.
13. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv466.
14. Beyer-Westendorf J, Förster K, Ebertz F, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace*. 2015;17(4):530-8. doi:10.1093/europace/euu319.

Возрастные и гендерные характеристики поведенческих факторов риска и приверженности здоровому образу жизни у москвичей

Евстифеева С. Е.¹, Капустина А. В.¹, Никонов Е. Л.², Доценко А. Н.¹, Прохоренко Е. В.^{2,3}, Баланова Ю. А.¹, Имаева А. Э.¹, Карамнова Н. С.¹, Муромцева Г. А.¹, Назаров Б. М.⁴, Шальнова С. А.¹, Драпкина О. М.¹ от имени участников исследования ЭГИДА-Москва
¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²Департамент здравоохранения города Москвы. Москва; ³ГБУЗ «Центр медицинской профилактики Департамента здравоохранения Москвы». Москва; ⁴ГБУЗ «Городская поликлиника № 191 Департамента здравоохранения города Москвы». Москва, Россия

Цель. Изучить гендерные особенности распространенности поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и оценить интегральный показатель приверженности здоровому образу жизни (ИП ЗОЖ) у москвичей в рамках исследования ЭГИДА-Москва (Эпидемиологический мониторинг факторов риска и Здоровья в мегаполисе).

Материал и методы. Использована случайная выборка из взрослого населения Москвы в возрасте ≥18 лет (n=4063; 40,9% мужчин). Отклик составил 78,1%. Стандартный опрос проводился с использованием международного вопросника, созданного на основе рекомендованного ВОЗ (STEPS). Анализировали следующие показатели: курение, потребление алкоголя, физическую активность (ФА), потребление овощей/фруктов и соли. Высокий ИП ЗОЖ представляет состояние, при котором нормальная ФА, достаточное потребление овощей/фруктов, а также отсутствие избыточного потребления соли и алкоголя, отсутствие курения.

Результаты. Распространенность курения в Москве составила 18,3%. Частота курения среди мужчин была более чем в 2 раза выше по сравнению с женщинами (28,0 и 11,4%, соответственно, p<0,05). В среднем, распространенность низкой ФА среди мужчин и женщин значимо не различалась (27,8 и 29,3%, p>0,05). Распространенность недостаточного потребления овощей/фруктов (<400 г) (мужчины — 66,8%, женщины — 58,3%), избыточного (>5 г) потребления соли (60,3 и 41,9%, соответственно), избыточного потребления алкоголя (6,7 и 4,4%, соответственно) и неудовлетворительного ИП ЗОЖ (47,1 и 30,7%, соответственно) среди мужчин была выше, чем среди женщин.

Заключение. Распространенность курения, избыточного потребления алкоголя, соли и недостаточного потребления фруктов/овощей среди мужчин была существенно выше по сравнению с женщинами. Распространенность низкой ФА в мужской и женской когорте существенно не различалась. Почти половина (47,1%) мужчин и 1/3 (30,7%) женщин имеют неудовлетворительный ИП ЗОЖ.

Ключевые слова: ЭГИДА-Москва, поведенческие факторы, приверженность, здоровый образ жизни.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/08-2020

Получена рецензия 25/08-2020

Принята к публикации 01/09-2020



Для цитирования: Евстифеева С. Е., Капустина А. В., Никонов Е. Л., Доценко А. Н., Прохоренко Е. В., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Карамнова Н. С., Муромцева Г. А., Назаров Б. М., Шальнова С. А., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭГИДА-Москва. Возрастные и гендерные характеристики поведенческих факторов риска и приверженности здоровому образу жизни у москвичей. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2670. doi:10.15829/1728-8800-2020-2670

Age and sex characteristics of behavioral risk factors and adherence to a healthy lifestyle in Muscovites

Evstifeeva S. E.¹, Kapustina A. V.¹, Nikonov E. L.², Dotsenko A. N.¹, Prokhorenko E. V.^{2,3}, Balanova Yu. A.¹, Imaeva A. E.¹, Karamnova N. S.¹, Muromtseva G. A.¹, Nazarov B. M.⁴, Shalnova S. A.¹, Drapkina O. M.¹ on behalf of the participants in the AEGIDA-Moscow study

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Moscow City Health Department. Moscow; ³Center of Medical Prevention. Moscow; ⁴City Polyclinic № 191. Moscow, Russia

Aim. To study the sex characteristics of behavioral risk factors for chronic noncommunicable diseases and to assess the integral indicator of adherence to a healthy lifestyle in Muscovites within the AEGIDA-Moscow study.

Material and methods. A random sample from the adult population of Moscow aged ≥18 years (n=4063; men, 40,9%) was used. The response rate was 78,1%. The standard survey was conducted using an international questionnaire based on the WHO STEPS Instrument.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sevstifeeva@gnicpm.ru

Тел.: +7 (916) 780-42-27

[Евстифеева С. Е.* — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Капустина А. В. — с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Никонов Е. Л. — д.м.н., профессор, начальник Управления делами и координации деятельности, ORCID: 0000-0003-3021-6534, Доценко А. Н. — ведущий инженер, ORCID: 0000-0003-1375-3274, Прохоренко Е. В. — главный внештатный специалист по медицинской профилактике, зам. главного врача по организационно-методической работе, ORCID: 0000-0003-0216-2970, 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, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Карамнова Н. С. — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Назаров Б. М. — к.м.н., врач кардиолог, ORCID: 0000-0003-2145-1284, 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, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

The following parameters were analyzed: smoking, alcohol consumption, physical activity (PA), consumption of vegetables/fruits and salt. High integral indicator of adherence to a healthy lifestyle was recorded in case of normal PA, sufficient intake of vegetables/fruits, non-smoking, and without excessive intake of salt and alcohol.

Results. The smoking prevalence in Moscow was 18,3%. Among men, this indicator was more than 2 times higher than among women (28,0 and 11,4%, respectively, $p < 0,05$). On average, the prevalence of low PA among men and women did not differ significantly (27,8 and 29,3%, $p > 0,5$). The prevalence of insufficient consumption of vegetables/fruits (<400g) (men, 66,8%, women, 58,3%), excessive (>5 g) consumption of salt (60,3 and 41,9%, respectively) and alcohol (6,7 and 4,4%, respectively), and an unfavorable integral indicator of adherence to a healthy lifestyle (47,1 and 30,7%, respectively) among men was higher than among women.

Conclusion. The prevalence of smoking, excessive consumption of alcohol and salt, and insufficient intake of fruits/vegetables among men was significantly higher than among women. The prevalence of low PA in the male and female cohorts did not differ significantly. Almost half (47,1%) of men and a third (30,7%) of women have an unfavorable integral indicator of adherence to a healthy lifestyle.

Key words: AEGIDA-Moscow study, behavioral factors, adherence, healthy lifestyle.

Relationships and Activities: none.

Evstifeeva S.E.* ORCID: 0000-0002-7486-4667, Kapustina A.V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Nikonov E.L. ORCID: 0000-0003-3021-6534, Dotsenko A.N. ORCID: 0000-0003-1375-3274, Prokhorenko E.V. ORCID: 0000-0003-0216-2970, Balanova Yu.A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Imaeva A.E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Karamnova N.S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Muromtseva G.A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Nazarov B.M. ORCID: 0000-0003-2145-1284, Shalnova S.A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: sevstifeeva@gnicpm.ru

Received: 24/08-2020

Revision Received: 25/08-2020

Accepted: 01/09-2020

For citation: Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Nikonov E.L., Dotsenko A.N., Prokhorenko E.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Karamnova N.S., Muromtseva G.A., Nazarov B.M., Shalnova S.A., Drapkina O.M. Age and sex characteristics of behavioral risk factors and adherence to a healthy lifestyle in Muscovites. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2670. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2670

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИП ЗОЖ — интегральный показатель приверженности ЗОЖ, МО — медицинские организации, НФА — низкая физическая активность, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность, ФР — факторы риска, ЭГИДА — Эпидемиологический мониторинг факторов риска и здоровья в мегаполисе, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации, SAHR — Stress Aging and Health in Russia (стресс, старение и здоровье в России), STEPS — the WHO STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance.

Введение

Вопросы, связанные с формированием здорового образа жизни (ЗОЖ), весьма актуальны в современном мире и Российской Федерации (РФ) не являются исключением. Однако, несмотря на предпринимаемые меры по снижению заболеваемости и смертности и успехи в этом направлении, в России сохраняется высокая сердечно-сосудистая смертность, особенно среди мужчин трудоспособного возраста.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016г от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерло 17,9 млн чел. (31% всех случаев смерти в мире) [1]. Причем число умерших от инсульта в 2016г по сравнению с 2000г увеличилось на ~1 млн, а от ишемической болезни сердца (ИБС) на ~2 млн. Если в 2000г сахарный диабет (СД) не входил в десятку ведущих причин смерти, то в 2016г СД занял “почетное” 7 место [2]. Более 1 млрд людей, а это ~15% населения мира, имеют какую-либо форму инвалидности [3]. По данным Росстата (2019г), у россиян заболеваемость болезнями системы кровообращения в 2018г по сравнению с 2000г выросла почти вдвое (33,6 и 17,1 на 1 тыс. чел., соответственно), а смертность от этих заболеваний составила 46,8% (2018г). За этот же период отмечается рост распространенности эндокрин-

ных заболеваний (13,1 и 8,5 на 1 тыс. чел., соответственно) [4, 5].

Эпидемиологические исследования помогли с высокой степенью достоверности выделить 5 основных поведенческих факторов риска (ФР), влияющих на заболеваемость и смертность — курение, избыточное потребление алкоголя и соли, низкая физическая активность (НФА) и низкое потребление фруктов/овощей [6-8]. В результате многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-1 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) (2012-2014гг) на основе 5-ти поведенческих ФР был рассчитан интегральный показатель (ИП) приверженности здоровому образу жизни (ИП ЗОЖ) [9]. Предполагается, что этот показатель поможет как на индивидуальном, так и на популяционном уровне мониторировать эффективность профилактических мер в регионе [10]. Методика расчета этого показателя была внедрена в работу Росстата (Приказ № 181 от 29.03.2019 об утверждении методики расчета показателя “Доля граждан, ведущих здоровый образ жизни (процент)”). В настоящее время мониторинг ЗОЖ проводится во всех регионах РФ [11].

Изучение распространенности ФР в мегаполисах заслуживает отдельной темы. Эта огромная

агломерация с большим скоплением населения, высоким темпом жизни не может не оказывать своего отрицательного влияния на жителей этих городов. Поэтому интерес к эпидемиологической ситуации, касающейся ССЗ и ФР в мегаполисах, в частности в Москве, чрезвычайно велик. В современной истории одним из первых эпидемиологических исследований, в котором изучалось здоровье москвичей, было исследование SAHR (Stress, Aging and Health in Russia, Стресс, старение и здоровье в России) [12], проспективная часть которого продолжается >10 лет. Однако исследование SAHR включало только население ≥55 лет, поэтому большой научный интерес представляет изучение здоровья москвичей в настоящее время. В 2019г было проведено исследование ЭГИДА-Москва (Эпидемиологический мониторинг факторов риска и здоровья в мегаполисе) [13].

Цель исследования: изучить гендерные особенности распространенности поведенческих ФР хронических неинфекционных заболеваний и оценить ИП ЗОЖ у москвичей в рамках исследования ЭГИДА-Москва.

Материал и методы

В эпидемиологическое одномоментное исследование ЭГИДА-Москва были включены 11 административных округов города, в которых случайным образом были отобраны 20 медицинских организаций (МО) государственной системы здравоохранения города Москвы, оказывающих первичную медико-санитарную помощь взрослому населению. Случайным образом отбиралось взрослое население мегаполиса в возрасте ≥18 лет, прикрепленное к МО. В исследовании использовалась стратифицированная многоступенчатая выборка, сформированная по территориальному принципу на базе МО по методу Киша [14]. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России (в настоящее время — ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России). Все обследуемые подписали информированное согласие на обработку своих персональных данных и обследование. Исследование проводилось в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации “Надлежащая клиническая практика GCP (Good Clinical Practice)” ГОСТ Р 52379-2005.

Завершено исследование в июне 2019г. Всего обследовано 4063 чел.: 1662 (40,9%) мужчин и 2401 (59,1%) женщина; в целом, отклик приглашенных респондентов на обследование составил 78,1%. В половозрастной выборке старше 24 лет, доля женщин была достоверно выше. Дизайн и протокол исследования ЭГИДА-Москва был опубликован ранее [13].

В настоящей работе проводился анализ 5 компонентов ЗОЖ. Их них 4 компонента ЗОЖ — курение, физическая активность (ФА), потребление фруктов/овощей и соли — анализировались на всей выборке (n=4063).

В связи с нежеланием ряда обследованных отвечать на “щепетильные” вопросы, изучение потребления алкоголя проводилось на ограниченной выборке (n=2323), из них мужчин было 1094 (47,1%) и женщин 1229 (52,9%).

В исследовании ЭГИДА-Москва, использовался вопросник международного исследования ВОЗ — STEPS (The WHO STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance; “Мониторинг факторов риска неинфекционных заболеваний”, версия 3.2) и российско-го — ЭСЦЕ-РФ. Оба вопросника были адаптированы и апробированы в РФ [15].

Избыточно употребляющими алкоголь считались мужчины, потребляющие не <168 грамм (г) этанола в нед., и женщины — не <84 г. Курящими считались лица, которые выкуривали хотя бы одну сигарету/папиросу в сут.

ФА оценивалась с помощью валидированного международного вопросника GPAQ (Global Physical Activity Questionnaire) [16]. В вопросник включались вопросы о ФА во время работы, о передвижении, активном досуге и сидячем образе жизни. Он позволяет разделить обследуемых на 2 категории: физически неактивных (<600 МЕТ/мин/нед.) и достаточно физически активных с позиции достижения рекомендованных энергозатрат. Таким образом, за НФА принимали уровень физической нагрузки, при котором обследуемый затрачивал <150 мин/нед. (умеренная физическая нагрузка) или <75 мин/нед. (интенсивная физическая нагрузка), что соответствует энергозатратам <600 МЕТ/мин/нед.

Недостаточным потреблением овощей и фруктов считали потребление <400 г/сут., а об избыточном потреблении соли (>5 г/сут.) свидетельствовало досаливание готовой пищи и/или ежедневное употребление солений/маринадов, продуктов с высоким содержанием соли (колбасы, соленья, пикантные закуски, соус).

ИП ЗОЖ характеризуется тремя состояниями (низкая, удовлетворительная и высокая) и включает в себя компоненты 5 поведенческих факторов. Ведущим компонентом ЗОЖ было курение.

Компоненты ЗОЖ: употребление алкоголя не >168 г чистого этанола в нед. для мужчин и не >84 г для женщин; отсутствие курения; адекватная ФА ≥150 мин умеренной или 75 мин интенсивной физической нагрузки в нед. (≥600 МЕТ/мин в нед.); потребление овощей и фруктов ≥400 г/сут.; отсутствие избыточного потребления соли.

Степень приверженности ЗОЖ:

— Высокая — отсутствие курения при наличии всех компонентов ЗОЖ.

— Удовлетворительная — отсутствие курения и одного любого другого компонента ЗОЖ.

— Низкая — присутствуют курение и 2 любых компонента ЗОЖ.

Статистическая обработка выполнялась с применением IBM SPSS Statistics (SPSS — Statistical Package for the Social Sciences). Использовались методы описательной статистики. Описательная статистика, представленная в таблицах и рисунках, имеет следующие обозначения: n — абсолютное количество лиц в группе; % — доля лиц от общего их количества в группе; М — среднее арифметическое значение, 95% ДИ (95% доверительный интервал). Все показатели приведены с поправкой на Евро-стандарт. Уровень статистической значимости принимали равным p<0,05.

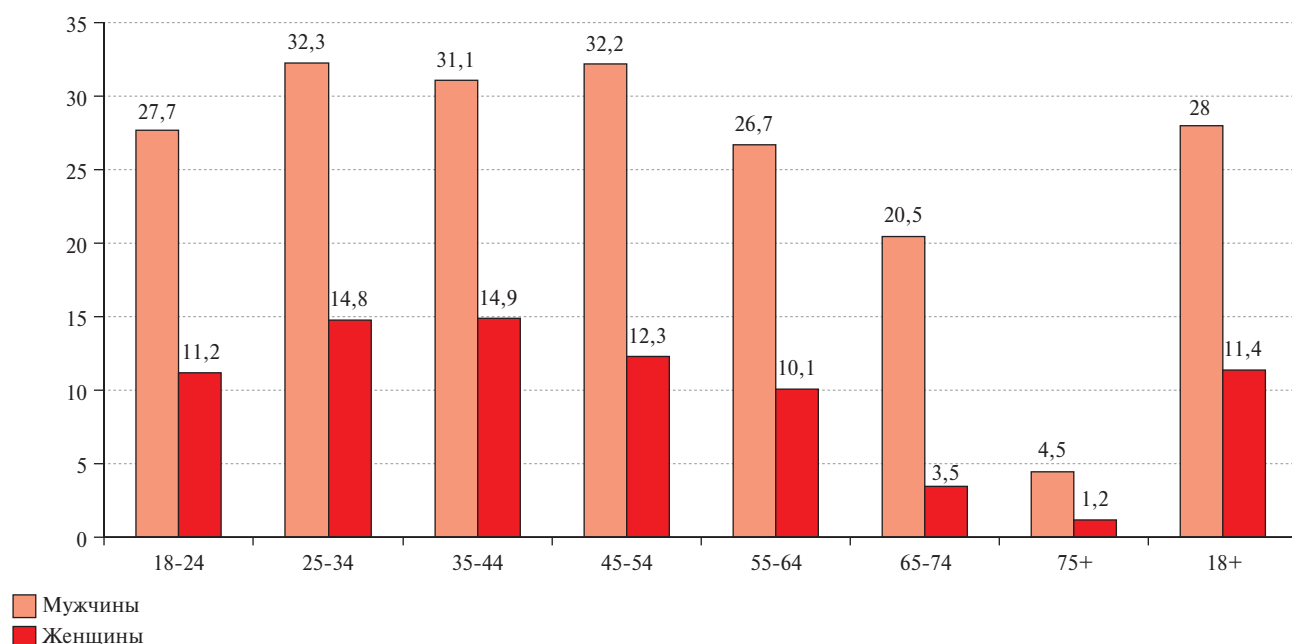


Рис. 1 Распространенность курения среди москвичей в зависимости от возраста (ЭГИДА-Москва, 2019г), %.

Таблица 1

Статус курения мужчин и женщин (ЭГИДА-Москва, 2019г)

Показатели	Мужчины			Женщины		
	n	M, %	95% ДИ	n	M, %	95% ДИ
Никогда не курили	1583	54,0	50,6-57,3	2233	79,3	77,4-81,2
Ежедневно курящие	1583	25,7	21,6-29,9	2233	10,0	6,0-13,9
Средний возраст начала ежедневного курения (лет)	416	17,8	17,4-18,1	225	19,4	18,9-20,0
Получили совет бросить курить	477	53,7	47,6-59,9	271	53,6	45,3-61,9
Курильщики, которые пытались бросить курить	477	25,4	17,7-33,1	271	31,7	21,8-41,6
Бывшие курильщики	1583	17,0	12,5-21,5	2233	9,3	5,3-13,2
Пассивные курильщики в домашних условиях (последние 30 дней)	1662	15,1	10,7-19,5	2401	14,8	11,1-18,5
Пассивные курильщики на рабочем месте (последние 30 дней)	1397	18,0	13,4-22,6	1850	11,9	7,6-16,2

Результаты

На рисунке 1 представлены данные по распространенности курения в зависимости от пола и возраста. Частота курения среди мужчин была более чем в 2 раза выше по сравнению с женщинами (28,0 и 11,4%, соответственно, $p < 0,001$). Распространенность курения среди мужчин и женщин была самой высокой в возрастном периоде 25-54 лет. Причем у женщин старше 64 лет распространенность курения была в ~3 раза ниже по сравнению с лицами в возрасте 55-64 года (3,5 и 10,1%, соответственно, $p < 0,05$), а среди мужчин >74 лет этот показатель оказался ниже в ~4 раза, по сравнению с предыдущим десятилетием (20,5 и 4,5%, соответственно, $p < 0,001$).

В таблице 1 представлен статус курения мужчин и женщин. По данным исследования, никогда не курили 54% мужчин и 79,3% женщин. Ежедневно курящих мужчин было в 2,5 раза больше, и начина-

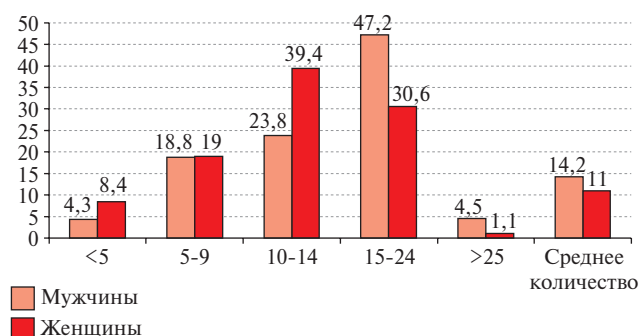


Рис. 2 Количество выкуриваемых сигарет ежедневно (ЭГИДА-Москва, 2019г), %.

ли они курить на 2 года раньше, чем женщины (25,7% и 17,8 лет vs 10,0% и 19,4 лет, соответственно, $p < 0,05$). Получили совет бросить курить 53% мужчин и женщин. Попытались бросить курить только 25,4% мужчин и 31,7% женщин, а смогли — 17%

Таблица 2

Распространенность НФА, недостаточного потребления фруктов/овощей и избыточного потребления соли среди москвичей (ЭГИДА-Москва, 2019г)

Возрастные группы	НФА (%)	Недостаток овощей и фруктов (%)	Чрезмерный алкоголь (%)	Избыток соли (%)
Мужчины				
18-24	19	75,9	3,9	62
25-35	20,8	65,2	7,5	62,7
35-44	24,2	63,9	6,8	62,3
45-54	36,1	66,1	8,3	68,3
55-64	27,8	57,1	7,5	56,4
65-74	28,9	74,1	3	51,2
75+	54,4	78,9	4,8	40,3
Всего	27,8	66,8	6,7	60,3
Женщины				
18-24	18,7	61,9	6,1	41,8
25-35	24,6	58,5	4,1	44,8
35-44	26,8	54,6	4,2	43,6
45-54	31,6	53,4	3,6	46,6
55-64	29,9	56,2	2,5	38,5
65-74	38,1	64,2	5,9	35
75+	51,8	75,3	7,1	32,7
Всего	29,3	58,3	4,4	41,9

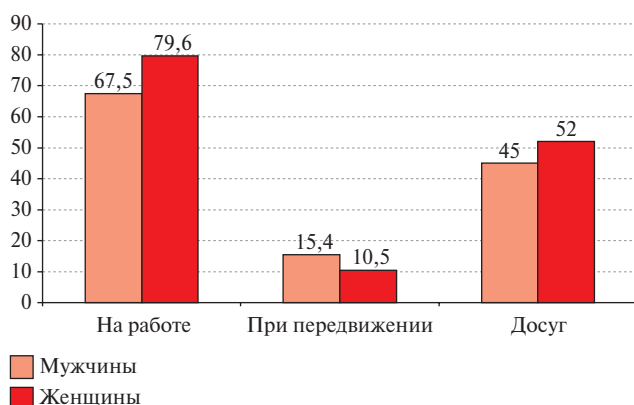


Рис. 3 Структура НФА (ЭГИДА-Москва, 2019г), %.

мужчин и 9,3% женщин. К категории пассивных курильщиков в домашних условиях относится ~15% мужчин и женщин, а на рабочем месте — 18% мужчин и 11,9% женщин.

На рисунке 2 представлена количественная оценка выкуриваемых сигарет ежедневно. Мужчины, в среднем, выкуривали 14,2 (95% ДИ: 13,5-14,8) сигареты в день, женщины — 11 (95% ДИ: 10,2-11,8) сигарет. Около 50% мужчин выкуривает 15-24 сигареты в день, ~1/4 часть — 10-14 и 1/5 часть — 5-9 сигарет в день. Ежедневно ~4% мужчин выкуривает >25 или <5 сигарет. У женщин расклад по количеству ежедневно выкуриваемых сигарет несколько иной: ~40% женщин выкуривает 10-14 сигарет в день, 1/3 из них — 15-24 сигареты и 1/5 часть выкуривает ежедневно 5-9 сигарет. Ежедневно 8,4% женщин выкуривает <5 сигарет, а >25 сигарет — 1,1%.

В таблице 2 представлена распространенность остальных поведенческих ФР. В среднем, мужчины и женщины по распространенности НФА статистически значимо не различались (27,8 и 29,3%, $p>0,05$). У женщин наибольший прирост ее отмечался в возрасте >64 лет и в последующем каждое десятилетие этот показатель увеличивался на 10%. У мужчин первое статистически значимое увеличение распространенности НФА отмечается в возрасте >44 лет (+12%), затем у лиц >54 лет этот показатель приближается к возрастной когорте 35-44 года и вновь увеличивается ~ вдвое в возрасте >74 лет (65-74 года — 28,9% и +75 лет — 54,4%, $p<0,05$).

На рисунке 3 представлена структура НФА. Полученные данные свидетельствуют о том, что НФА на работе и при досуге у женщин выше, чем у мужчин, тогда как у мужчин она выше при передвижении, что, вероятно, связано с тем, что мужчины чаще передвигаются на автомобиле.

Распространенность недостаточного потребления фруктов/овощей в среднем (<400 г), среди мужчин была выше, чем среди женщин (66,8 и 58,3%, соответственно, $p<0,001$) (таблица 2). В возрасте >24 лет отмечается более низкая доля недостаточно потребляющих фрукты/овощи, особенно в мужской когорте (~10%). Среди лиц >64 лет доля недостаточно потребляющих фрукты/овощи вновь увеличивалась и сравнивалась с возрастной когортой 18-24 лет.

Избыточное потребление соли среди мужчин встречалось статистически значимо чаще, чем среди женщин (60,3 и 41,9%, соответственно, $p<0,001$). С возрастом в обеих когортах отмечается снижение

Таблица 3

Характеристика потребления алкоголя у мужчин и женщин (ЭГИДА-Москва, 2019г)

Показатели потребления алкоголя:	Мужчины			Женщины		
	n	M, %	95% ДИ	n	M, %	95% ДИ
— когда-либо, %	1662	79,6	77,4-81,7	2401	70,2	68,0-72,3
— последние 12 мес., %	1662	64,4	61,5-67,2	2401	51,3	48,5-54,1
— среднее количество этанола в нед. среди пьющих (г)	1094	53,0	45,9-60,0	1229	17,3	14,3-20,3
— среднее количество этанола среди всех обследуемых (г)	1661	33,8	30,1-37,6	2401	9,4	7,8-11,0

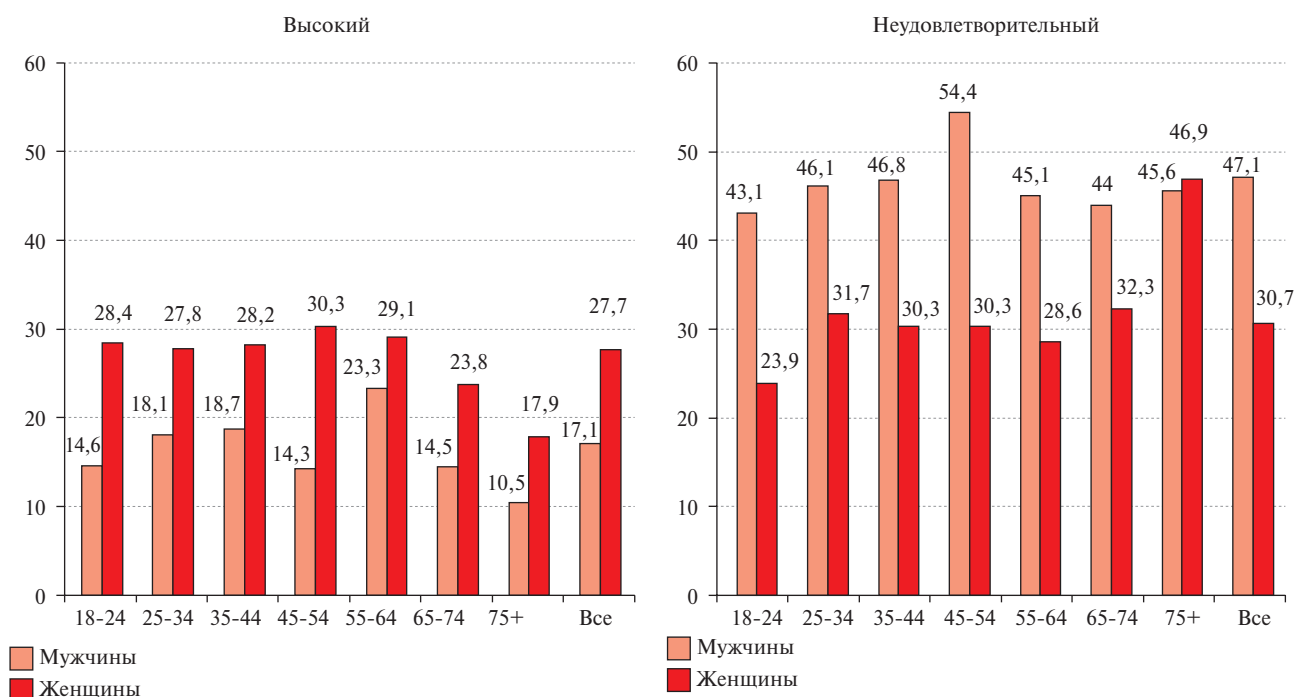


Рис. 4 Распространенность высокого и неудовлетворительного ИП ЗОЖ среди москвичей (ЭГИДА-Москва 2019г), %.

потребления соли, которое среди лиц >54 лет достигает статистически значимых значений.

Распространенность избыточного потребления алкоголя (таблица 2), в среднем, среди мужчин была статистически значимо выше, чем среди женщин (6,7 и 4,4%, соответственно, $p < 0,05$). Увеличение потребления алкоголя отмечается среди мужчин старше 24 лет, причем в ~ 2 раза, достигает максимума в возрасте 45-54 года и вновь снижается в 2 раза в возрасте 65+. У женщин картина распространенности избыточного потребления алкоголя иная, чем у мужчин — снижение избыточного потребления у лиц >24 лет с последующим снижением ~ вдвое в возрасте 55-64 года и вновь увеличением в возрасте 65+.

Как видно из таблицы 3, ~80% мужчин и 70% женщин когда-либо принимали алкоголь, но из них ~15% мужчин и 20% женщин не принимали его в течение последнего года. Среднее потребление этанола в неделю у мужчин было в 3 раза выше, по сравнению с женщинами, как среди пьющих, так и среди всех обследуемых.

На рисунке 4 представлен высокий и неудовлетворительный ИП ЗОЖ. Средняя распространенность высокой приверженности ЗОЖ у женщин выше, чем среди мужчин (27,7 и 17,1%, соответственно, $p < 0,05$). Распространенность высокой приверженности ЗОЖ у мужчин увеличивается в возрасте 55-64 года, затем она вновь снижается до уровня 18-25 лет с последующим снижением. У женщин распространенность высокой приверженности сохраняется с возраста 18 лет до 64 лет с последующим снижением.

Средний показатель неудовлетворительной приверженности ЗОЖ у мужчин статистически значимо выше, чем у женщин (47,1 и 30,7%, соответственно, $p < 0,05$). С возрастом этот показатель у мужчин существенно не изменяется, за исключением возрастного десятилетия 35-44 года, когда этот показатель начинает расти (46,8%), достигая пика в диапазоне 45-54 года (54,4%) с последующим его снижением в возрасте 55-64 года (45,1%). У женщин распространенность показателя неудовлетворительной приверженности ЗОЖ увеличивается

в возрастном периоде 18-24 года, затем длительное время существенно не меняется, а в возрасте 65+ отмечается повторный всплеск его нарастания. В возрасте 75-84 года распространенность этого показателя среди мужчин и женщин не различается (45,5 и 45,5%, соответственно), но в последующие годы этот показатель продолжает расти у женщин (мужчины — 46,2% и женщины — 53,6%).

Обсуждение

Увеличение распространенности ЗОЖ среди различных слоев населения является одной из приоритетных задач общественного здоровья, здравоохранения и государства в целом. Московская городская агломерация входит в десятку крупнейших мегаполисов мира (Росстат, 2018г — 12,6 млн чел.) и является крупнейшей в Европе [17, 18]. По данным исследования ЭГИДА-Москва, 28,0% мужчин и 11,4% женщин курят в настоящее время. Это меньше, чем показано The Tobacco Atlas, согласно которому в РФ (2015г) в возрасте >15 лет курили (ежедневно и эпизодически) 51,1% мужчин и 15,4% женщин, но весьма близко к данным, полученным в Японии (26,6 и 9,3%) и Австралии (15,6 и 13,3%). Сравнительный анализ результатов настоящего исследования показал, что в Англии мужчины курят реже (19,9%), а женщины — чаще (18,1%). По опубликованным данным департамента здоровья (2020г) в США с 1965 по 2017гг распространенность курения снизилась с 52,0 до 15,8% среди мужчин и с 34,1 до 12,2% среди женщин. Это сокращение курильщиков в США ученые объясняют принятым Проектом по отказу курения в 60-х годах XX века и продолженного в 90-х годах после доклада ведущего хирурга страны. В настоящее время этот проект продолжается.

В России в последние годы также наблюдается снижение распространенности курения, особенно среди мужчин, которое можно связать с принятием ФЗ № 15 по борьбе с курением в 2013г [19]. В 1993г было зарегистрировано 69,8 и 9,1% курящих мужчин и женщин, соответственно, а спустя 20 лет, по данным исследования ЭССЕ-РФ, курили всего 39,0 мужчин, но 13,6% женщин ($p < 0,0005$) [20]. Возможно, более низкая частота курения в Москве объясняется более высоким образовательным уровнем населения, чем в целом по России [13].

Вторым важнейшим поведенческим ФР является пагубное потребление алкоголя. В московском исследовании среднее потребление этанола в неделю среди пьющих составило 53 г среди мужчин и 17,3 г среди женщин, а среди всех обследуемых 33,8 и 9,4 г/нед., соответственно. Во всем мире употребляющие алкоголь выпивают ~32,8 г чистого спирта в день (15,1 л чистого спирта в год), что соответствует Американскому региону (Север-

ная и Южная Америка), но ниже, чем в Восточном Средиземноморье (46 г/сут.), Африканском регионе (40,0 г/сут.) и Европе (37,4 г/сут.) и выше, чем в Юго-Восточной Азии (26,3 г/сут.) и Западно-Тихоокеанском регионе (30 г/сут.). Общее потребление алкоголя на душу населения возросло во всем мире с 5,5 л в 2005г до 6,4 л в 2010-2016гг. Однако в разных регионах мира наблюдаются различные тенденции. Надо отметить, что в РФ, как и в некоторых странах Европы, отмечается существенное снижение потребления алкоголя с 18,7 л в 2005г до 11,7 л в 2016г. По данным исследования ЭГИДА-Москва избыточно потребляли алкоголь 6,7% мужчин и 4,4% женщин [21].

Неправильное питание — важнейший показатель, который оказывает влияние на заболеваемость и смертность населения. Низкий уровень потребления фруктов/овощей входит в десятку ведущих ФР высокой глобальной смертности. По оценкам ВОЗ, низкий уровень потребления фруктов/овощей является причиной смерти ~19% случаев желудочно-кишечного рака, 31% случаев ИБС и 11% случаев инсульта в мире. Около 85% глобального бремени болезней, вызываемых низким уровнем потребления фруктов/овощей, приходится на ССЗ, 15% — на раковые заболевания. Благодаря достаточному потреблению фруктов/овощей ежегодно сохраняется до 1,7 млн жизней. Нынешние уровни потребления фруктов и овощей в мире значительно варьируются от <100 г/день в менее развитых странах до ~450 г/день в Западной Европе [22]. По данным исследования PURE (Prospective Urban and Rural Epidemiological Study, “Проспективное городское и сельское эпидемиологическое исследование”, $n=143305$), среднее потребление фруктов/овощей составило 3,76 порций (95% ДИ 3,66-3,86) в день. В странах с низким уровнем дохода, среднесуточное потребление фруктов/овощей составило 2,14 порций (1,93-2,36), ниже-средним — 3,17 порций (2,99-3,35), выше-средним — 4,31 (4,09-4,53) и с высоким уровнем дохода — 5,42 порции (5,13-5,71). Причем доступность фруктов/овощей была выше в городах, чем в сельской местности. Авторы делают вывод, что низкое потребление фруктов/овощей связано с высокими ценами на них и, соответственно, низкой доступностью для населения [23]. Исследование ЭССЕ-РФ (2012-2013гг), выявило недостаточное потребление овощей/фруктов в 41,9% случаев. По данным этого же исследования избыточно (>5 г/сут.) потребляли соль 49,9% обследованных [8]. По данным московского исследования ~2/3 мужчин и 42% женщин потребляют избыточное количество соли и ~ каждый третий недостаточно употребляет овощи/фрукты.

НФА по вкладу в заболеваемость (СД — 27%, ИБС — 30%, рак молочной железы 21% и т.д.) и смертность (6%) является 4-м глобальным ФР.

В целом 28% взрослых (1,4 млрд чел.) не уделяют ФА достаточно времени. По данным ВОЗ, в 2010г ~23% взрослых в возрасте ≥ 18 лет были недостаточно физически активны (20% мужчин и 27% женщин). В странах с высоким уровнем дохода распространённость НФА выше (26% мужчин и 35% женщин) по сравнению с низким уровнем дохода (12% мужчин и 24% женщин). В период 2001-2016гг в странах с высоким уровнем дохода распространённость НФА выросла на 5%. Наивысший уровень распространённости НФА среди мужчин и женщин отмечается в странах Латинской Америки и Карибского бассейна (34 и 44%, соответственно), а также в Западных странах с высоким уровнем дохода (31 и 42%, соответственно). Снижение уровней ФА отчасти связано с пассивностью во время досуга и сидячим образом жизни на работе и дома. По данным исследования ЭГИДА-Москва распространённость НФА среди мужчин (27,8%) и женщин (29,3%) существенно не различалась, но НФА на работе и во время досуга у женщин была существенно выше по сравнению с мужчинами. Средние показатели НФА в исследовании ЭГИДА были выше, чем в Центральной и Восточной Европе, а в московской мужской когорте выше среднего показателя в мире. В высоко-развитых странах и в быстро растущих больших городах развивающихся стран НФА является серьёзной проблемой. Анализ результатов различных исследований показал, что распространённость поведенческих ФР среди мужчин и женщин неодинакова и зависит от региона проживания, от образования населения, что определяет различный подход при разработке профилактических программ [24].

ЗОЖ — комплекс принятых индивидуумом поведенческих установок, стратегий и ценностных норм, на который влияет как социальная среда, так и уровень образованности, в т.ч. медицинской. Приверженность ЗОЖ независимо от возраста имеет многочисленные преимущества для здоровья, поскольку доказано, что она снижает риск ССЗ, частоту ожирения и СД, риск злокачественных новообразований, психических расстройств и когнитивных дисфункций. Рекомендации в области профилактической сердечно-сосудистой медицины содержат важнейшие правила физической подготовки, здорового питания и т.п. В мире существует множество индикаторов, оценивающих ЗОЖ (индекс здорового питания, оценка средиземноморской диеты, индекс ЗОЖ и др.), в которые входят различные показатели, но роль качества питания, ФА и курения в снижении заболеваемости и смертности остается ключевой и становится все более важной [25]. В РФ Шальной С.А. и др. (2018) был разработан ИП ЗОЖ, в который вошли 5 составляющих (фрукты/овощи, физическая нагрузка, курение, алкоголь

и соль) [9]. По данным ЭССЕ-РФ-2 низкая приверженность ЗОЖ отмечалась у 54,0% мужчин и у 36,8% женщин, высокая — у 16,4% мужчин и 25,4% женщин [10]. Данные московского исследования несколько отличаются от данных ЭССЕ. По данным ЭГИДА-Москва, неудовлетворительная приверженность ЗОЖ была ниже и у мужчин (47,1%) и у женщин (30,7%). Высокая приверженность ЗОЖ существенно не отличалась (мужчины — 17,1% и женщины — 27,7%).

Проведенные исследования показывают, что очень немногие соблюдают критерии ЗОЖ. Исследование, опубликованное в 2009г, показало, что только 3% взрослых американцев выполняют 4 критерия ЗОЖ (питание, физическая активность, курение, индекс массы тела < 30 кг/м²), 13,8% соответствовали 3-м и 34,2% — только 2-м критериям. Европейское проспективное исследование (EPIC-Potsdam study, 1994-1998гг) продемонстрировало, что большинство участников имели от 1 до 3 из этих факторов здоровья, $< 4\%$ имели нулевую оценку ЗОЖ и 9% имели все 4 фактора. В среднем, за 7,8 года наблюдения у 2006 участников появились новые случаи СД (3,7%), стенокардии (0,9%), инсульта (0,8%) или рака (3,8%) [26]. В ходе 26-летнего наблюдения было выявлено, что без вмешательства в образ жизни, у 4,7% женщин развился инсульт. При отказе от курения ежедневных физических упражнениях и потере веса снизился риск общего инсульта на 25% и ишемического на 36%. Соблюдение правильного питания сопровождалось снижением риска инсульта на 23% [27].

В исследовании эффективности здравоохранения в крупных городах, в отличие от разработанного Шальной С.А. и др. (2018) ИП ЗОЖ, интегральный индекс рассчитывался как сумма индексов по двум основным направлениям: качеству окружающей среды и поведенческим факторам риска (ФА и курение), влияющим на ЗОЖ. Лидером в рейтинге ЗОЖ явился Сингапур, второе место занял Гонконг, третье — Лондон. Последующие места в рейтинге ЗОЖ разделили следующие столицы — Сидней, Нью-Йорк, Дели, Мехико, Стамбул, Париж, Шанхай и Москва (12 место) [28].

Заключение

По данным исследования ЭГИДА-Москва, распространённость курения, избыточного потребления алкоголя и соли среди мужчин была существенно выше по сравнению с женщинами. По распространённости НФА существенных различий между мужчинами и женщинами не обнаружено. НФА на работе и во время досуга у женщин была существенно выше по сравнению с мужчинами, тогда как у последних во время передвижения, что,

вероятно, связано с более частым передвижением мужчин на автомобиле. Почти половина московских мужчин (47,1%) и 1/3 женщин (30,7%) имеют неудовлетворительный ИП ЗОЖ.

Литература/References

- Cardiovascular disease. Geneva. World Health Organization. (In Russ.) Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень 17.05.2017. Женева. Всемирная организация здравоохранения. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (11 августа 2020).
- The top 10 causes of death. Geneva. World Health Organization. (In Russ.) 10 ведущих причин смерти в мире. Информационный бюллетень 24.05.2018. Женева. Всемирная организация здравоохранения. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (11 августа 2020).
- Disability and health. Geneva. World Health Organization. (In Russ.) Инвалидность и здоровье. Информационный бюллетень 16.01.2018. Женева. Всемирная организация здравоохранения. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/disability-and-health> (11 августа 2020).
- Population morbidity by major classes of diseases 2000-2018. Moscow. Rosstat. (In Russ.) Заболеваемость населения по основным классам болезней 2000-2018гг. Москва. Росстат 28.11.2019. <https://www.gks.ru/folder/13721> (28 июля 2020).
- Social status and standard of living of the Russian population. М.:Rosstat. 2019. p. 352. (In Russ.) Социальное положение и уровень жизни населения России. Статистический сборник. М.:Росстат. 2019. с. 352. ISBN: 978-5-89476-441-2. <http://www.demoscope.ru/weekly/2020/0847/biblio04.php>.
- NHANES — National Health and Nutrition Examination Survey. Непер-аге <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm> (11 августа 2020).
- Zohoori N, Mroz TA, Popkin B, et al. Monitoring the economic transition in the Russian Federation and its implications for the demographic crisis — the Russian Longitudinal Monitoring Survey. World Development. 1998;26(11):1977-93. doi:10.1016/S0305-750X(98)00099-0.
- Balanova YuA, Kontsevaya AV, Shalnova SA, et al. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. Profilakticheskaya Meditsina. 2014;17(5):42-52. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина. 2014;17(5):42-52.
- Shalnova SA, Balanova YuA, Deev AD, et al. Integrated assessment of adherence to a healthy lifestyle as a way of monitoring the effectiveness of preventive measures. Profilakticheskaya Meditsina. 2018;4:65-72. (In Russ.) Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д. и др. Интегральная оценка приверженности здоровому образу жизни как способ мониторинга эффективности профилактических мер. Профилактическая медицина. 2018;4:65-72. doi:10.17116/profmed201821465.
- Shalnova SA, Maksimov SA, Balanova YuA, et al. Adherence healthy lifestyle of the Russian population depending on the socio-demographics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(2):2452. (In Russ.) Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А. и др. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):2452. doi:10.15829/1728-88002020-2452.
- Order No. 181 of 29.03.2019 On approval of the methodology for calculating the indicator "Percentage of citizens leading a healthy lifestyle (percentage)". Laws, codes, and regulations of the Russian Federation. (In Russ.) Приказ №181 от 29.03.2019 Об утверждении методики расчета показателя "Доля граждан, ведущих здоровый образ жизни (процент)". Законы, кодексы и нормативно-правовые акты Российской Федерации. <https://legalacts.ru/doc/prikaz-rosstata-ot-29032019-n-181-ob-utverzhdenii-metodiki/> (10 августа 2020).
- Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov V, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). BMC Public Health. 2009;9:293. doi:10.1186/1471-2458-9-293.
- Drapkina OM, Shalnova SA, Nikonov EL, et al. On behalf of the participants of the EGIDA-study. Epidemiological monitoring of risk factors and health in megapolis (EGIDA-Moscow). Rationale and socio-demographic characteristics of the population. Profilakticheskaya Meditsina. 2020;23(1):69-76. (In Russ.) Драпкина О.М., Шальнова С.А., Никонов Е.Л. и др. от имени участников исследования ЭГИДА-Москва. Эпидемиологический мониторинг факторов риска и здоровья в мегаполисе (ЭГИДА-Москва). Социально-демографические характеристики населения Профилактическая медицина. 2020;23(1):69-76. doi:10.17116/profmed20202301169.
- Kish L. Survey Sampling. New York: John Wiley and Sons. 1965. ISBN:0-471-48900 X.
- The WHO STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance (STEPS). Geneva, 2014. World Health Organization. <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/en/> (17 августа 2020).
- Bull F.C., Maslin T.S., Armstrong T. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ): Nine Country Reliability and Validity Study. J. of Physical Activity and Health. 2009;6:790-804. doi:10.1123/jpah.6.6.790.
- Russia and the countries — members of the European Union. М.:Rosstat, 2019. p. 265. (In Russ.) Россия и страны — члены Европейского союза. М.:Росстат, 2019. С. 265. ISBN 978-5-89476-480-1.
- Moscow city agglomeration is the largest in Europe. Moscow. (In Russ.) Московская городская агломерация крупнейшая в Европе. <https://www.mos.ru/mayor/themes/16299/3891050/> (27 июля 2020).
- Federal law of 23.02.2013 N 15-FZ "On protection of citizens' health from the effects of ambient tobacco smoke and the consequences of tobacco consumption" Source of publication "Official Internet-portal of law information". (In Russ.) Федеральный закон от 23.02.2013 N 15-ФЗ "Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака". Источник публи-

- кации "Официальный интернет-портал правовой информации". www.pravo.gov.ru (26 октября 2020).
20. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Smoking prevalence in Russia. What has changed over 20 years? *Profilakticheskaya Meditsina*. 2015;18(6):647-52. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? *Профилактическая медицина*. 2015;18(6):647-52. doi:10.17116/profmed201518647-52.
21. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization, 2018. p. 450. ISBN 978-92-4-156563-9.
22. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series, No. 916. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (29 июля 2020).
23. Mente A, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Assessment of Dietary Sodium and Potassium in Canadians Using 24-Hour Urinary Collection. *Can J Cardiol*. 2016;32(3):319-26. doi:10.1016/j.cjca.2015.06.020.
24. The physical activity 2018. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity> (27 июля 2020).
25. Gil A, de Victoria EM, Olza J Indicators for the Evaluation of Diet Quality. *Nutr Hosp*. 2015;31(3):128-44. doi:10.3305/nh.2015.31.sup3.8761.
26. Ford ES, Bergmann MM, Kroger J, et al. Healthy Living Is the Best Revenge: Findings From the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(15):1355-62. doi:10.1001/archinternmed.2009.237.
27. Jain P, Suemoto CK, Rexrode K, et al. Hypothetical Lifestyle Strategies in Middle-Aged Women and the Long-Term Risk of Stroke. *Stroke*. 2020;51(5):1381-1387. doi:10.1161/STROKEAHA.119.026761.
28. Healthcare in major global cities. 18.07.2018. (In Russ.) Исследование эффективности здравоохранения в городах мира. Июль 2018. <https://www.pwc.ru> (26 октября 2020).

Систематизация эффективных мер популяционной профилактики в условиях неопределённости: онтологический подход

Суворова Е. И., Концевая А. В., Рыжов А. П., Мырзаматова А. О., Муканеева Д. К., Худяков М. Б., Драпкина О. М.

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

Процесс принятия эффективных управленческих решений в сфере охраны здоровья и профилактики заболеваний требует системного, целостного и научно обоснованного подхода. Однако в такой трудно формализуемой сфере деятельности, как профилактическая медицина, существует проблема фрагментарности и недостаточности данных.

Цель. Разработать подходы к моделированию популяционных профилактических мер в России, применимых в условиях недостаточности данных.

Материал и методы. На первом этапе отобрали основные хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), ассоциированные с высокой заболеваемостью и смертностью в России, в отношении которых есть эффективные меры профилактики. На следующем этапе, на основании анализа литературы отобрали факторы риска, ассоциированные с увеличением вероятности развития данных ХНИЗ. На следующем этапе проведен отбор мер популяционной профилактики. Рассматривались следующие меры популяционной профилактики: экономические меры, налоги, субсидии; информационные кампании в средствах массовой информации и образование населения; изменение среды, инфраструктуры; маркировка и информация для потребителя, запрет и другие законодательные меры.

Результаты. Построена онтологическая модель, имеющая вид графика. Процесс моделирования социально-экономического эффекта популяционных мер профилактики начинается с выбора профилактической меры с доказанным эффектом, реализация которой может опосредовано, через снижение распространенности факто-

ров риска, привести к предотвращению новых случаев ХНИЗ среди населения России и снизить ассоциированные с ними затраты в будущем.

Заключение. Онтологический анализ позволил выявить функциональную структуру популяционной профилактики (объекты и их связи) и определить ее поведение (сценарии) в условиях недостаточности данных. Развитие онтологий способствует целенаправленному получению дополнительных средств доступа к имеющейся в мировом научном пространстве информации, необходимой для принятия научно обоснованных управленческих решений и эффективного распределения ограниченных ресурсов.

Ключевые слова: моделирование, популяционные меры, популяционная профилактика, факторы риска, онтологический подход.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/03-2020

Получена рецензия 17/08-2020

Принята к публикации 01/09-2020



Для цитирования: Суворова Е. И., Концевая А. В., Рыжов А. П., Мырзаматова А. О., Муканеева Д. К., Худяков М. Б., Драпкина О. М. Систематизация эффективных мер популяционной профилактики в условиях неопределённости: онтологический подход. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2505. doi:10.15829/1728-8800-2020-2505

Systematization of effective population-based preventive measures under uncertainty: an ontological approach

Suvorova E. I., Kontsevaya A. V., Ryzhov A. P., Myrзаматова A. O., Mukaneeva D. K., Khudyakov M. B., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Effective management decisions in the field of health care and preventive medicine requires a systematic, holistic and scientifically based approach. However, there is a problem of fragmentation and insufficient data.

Aim. To develop approaches to modeling population-based preventive measures in Russia, applicable under uncertainty.

Material and methods. At the first stage, we selected the central chronic noncommunicable diseases (NCDs) associated with high morbidity and mortality in Russia, for which there are effective preventive

measures. At the next stage, based on the literature analysis, we selected risk factors of these NCDs. Further, population-based preventive measures were selected. The following population-based preventive measures were considered: economic measures, taxes, subsidies; information campaigns in the media and public education; changing the environment, infrastructure; labeling, information for the consumer, prohibition, and other legislative measures.

Results. An ontological model in the form of a graph was created. Modeling the socio-economic effect of population-based strategies

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: azaliya89@list.ru

Тел.: +7 (966) 377-39-93

[Суворова Е. И. — м.н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-0981-7036, Концевая А. В. — д.м.н., заместитель директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Рыжов А. П. — д.т.н., профессор отдела организационно-методического управления и анализа оказания медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-7022-5166, Мырзаматова А. О. — к.м.н., н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0001-8064-7215, Муканеева Д. К. — м.н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2682-7914, Худяков М. Б. — ведущий инженер отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0002-7869-2030, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

begins with the choice of a preventive measure with a proven effect, which can indirectly, through a decrease in the risk factors' prevalence, preclude new cases of chronic diseases among the population of Russia and reduce the related costs in the future.

Conclusion. Ontological analysis made it possible to identify the functional structure of population-based prevention and its action under uncertainty. The development of ontology provides an additional means of access to the available research data, which is necessary for evidence-based management decision-making.

Key words: modeling, population-based measures, population-based prevention, risk factors, ontological approach.

Relationships and Activities: none.

Suvorova E.I. ORCID: 0000-0003-0981-7036, Kontsevaya A.V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Ryzhov A.P. ORCID: 0000-0001-7022-5166,

Myrzamatova A.O.* ORCID: 0000-0001-8064-7215, Mukaneeva D.K. ORCID: 0000-0003-2682-7914, Khudyakov M.B. ORCID: 0000-0002-7869-2030, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: azaliya89@list.ru

Received: 14/03-2020

Revision Received: 17/08-2020

Accepted: 01/09-2020

For citation: Suvorova E.I., Kontsevaya A.V., Ryzhov A.P., Myrzamatova A.O., Mukaneeva D.K., Khudyakov M.B., Drapkina O.M. Systematization of effective population-based preventive measures under uncertainty: an ontological approach. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2505. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2505

СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Моделирование — общепринятый подход построения прогноза состояния здоровья популяции для оценки влияния тех или иных профилактических мер или программ в средне- и долгосрочной перспективе. Это распространенный подход к прогнозированию не только здоровья популяции, но и социально-экономического бремени болезней, что служит важным аргументом для принятия решений в сфере укрепления здоровья [1].

Популяционное моделирование необходимо для планирования стратегий профилактики с учетом экономической целесообразности их внедрения. Метод позволяет качественно и количественно описать вероятную последовательность наступления возможных событий в популяции, исходя из ситуации, которая сложилась в настоящее время, и рассчитать их экономический эффект с учетом временных оценок.

Во многих странах осознали важность использования научного подхода и моделей для совершенствования процесса принятия обоснованных и объективных решений в сфере охраны здоровья и профилактики заболеваний. Существует ряд публикаций по результатам моделирования эффективности популяционных мер профилактики. Например, в Великобритании показана возможность экономии 100 млн фунтов стерлингов в системе здравоохранения за счет значительного сокращения заболеваемости и смертности при полной элиминации промышленных транс-жиров из продуктов питания [2]. Тем временем, в модели Thow AM, et al. спрогнозировано снижение смертности от ишемической болезни сердца на 1,8-2,6% при повышении налога на добавленную стоимость на основные источники насыщенных жиров [3]. В США по результатам моделирования показано, что субсидия в размере 10%, направленная на снижение стоимости овощей и фруктов, может предотвра-

тить 150500 смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. Mozaffarian D, et al. предложили сценарий субсидирования покупки овощей и фруктов за счет использования дохода от налогообложения менее полезных продуктов питания, что, вероятно, приведет к предотвращению ~6 тыс. случаев смерти от ССЗ и онкологических заболеваний ежегодно [5].

Однако зарубежные модели не всегда могут быть применимы в России, а их адаптация ассоциирована с очень большим количеством допущений, что снижает их прогностическую ценность. В России также обсуждалась необходимость моделирования социально-экономического эффекта популяционных мер для принятия управленческих решений в области профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [1], однако в настоящий момент публикаций с результатами такого моделирования нет.

Таким образом, в настоящее время существует необходимость разработки подходов к моделированию популяционной профилактики поведенческих факторов риска (ФР) ХНИЗ с учетом национальной специфики и доступности данных в РФ.

Цель работы: разработать подходы к моделированию популяционных мер в России, применимых в условиях недостаточности данных.

Материал и методы

Построение онтологической модели популяционных мер профилактики включало ряд этапов, отображенных на рисунке 1. На первом этапе отобрали основные ХНИЗ, ассоциированные с высокой заболеваемостью и смертностью в России, в отношении которых разработаны эффективные меры профилактики. К таким заболеваниям, как во всем мире, так и в РФ относятся ССЗ, рак, сахарный диабет (СД) 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которые ассоциированы со значительным экономическим ущербом в РФ [6].

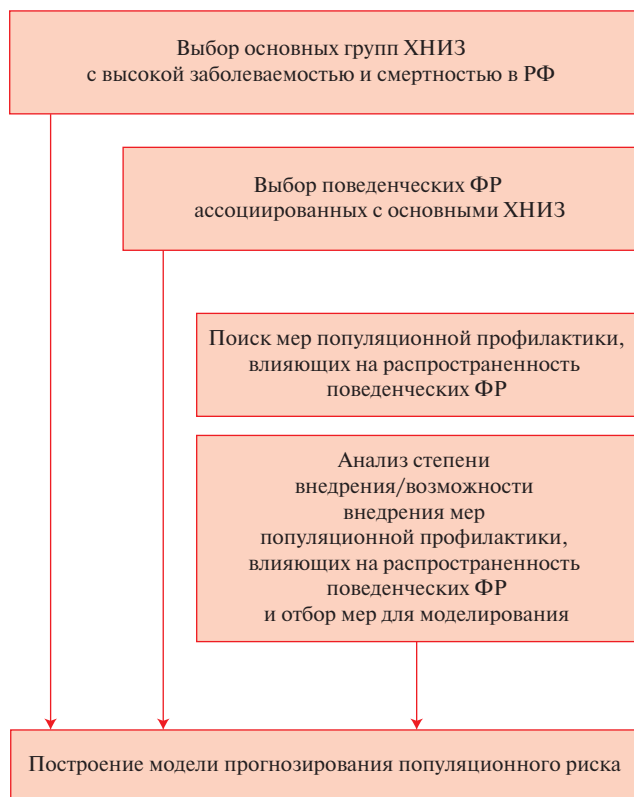


Рис. 1 Схема моделирования мер популяционной профилактики ФР ХНИЗ.

Примечание: РФ — Российская Федерация, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

На следующем этапе, на основании анализа литературы отобрали ФР, ассоциированные с увеличением риска развития данных ХНИЗ, т.е. факторы, которые, вероятно, определяют количественные изменения эпидемиологических и демографических показателей в популяции. Предложена гипотеза относительно возможных причин изменения поведения кривой распространенности ФР, заболеваемости и смертности в России. Отбор ФР проведен и описан ранее [7]. К таким факторам относили курение, избыточное потребление алкоголя, элементы нерационального питания и низкую физическую активность. В процессе анализа поведенческих ФР онкологические заболевания были сокращены до 10 локализаций, в отношении которых существуют доказательные данные их ассоциации с поведенческими ФР [8].

На следующем этапе проведен отбор мер популяционной профилактики, который осуществляли экспертным путем на основании анализа литературы. Эксперты предлагали перечень категорий профилактических мер, которые, по данным литературы, оказывают влияние на изучаемые ФР ХНИЗ и имеют потенциал внедрения в России. Экспертами являлись сотрудники ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, которые ведут научную и методическую работу по укреплению общественного здоровья, направленную на коррекцию поведенческих ФР: курение, избыточное потребление алкоголя, нерациональное питание и низкую физическую активность.

Рассматривались следующие категории мер популяционной профилактики: экономические меры (налоги, субсидии), информационно-коммуникационные кампании; изменение инфраструктуры и среды обитания человека; маркировка продуктов питания, табачной и алкогольной продукции и информация для их потребителей, ограничительные меры. Данные подходы доказали свою эффективность в отношении улучшения популяционного здоровья [9–11].

Проведен аналитический обзор исследований по оценке эффективности реализации отобранных мер на популяционном уровне с целью выделения мер с доказанной эффективностью, в т.ч. рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения, с потенциалом внедрения в России. На этом этапе был исключен такой ФР, как физическая активность, в связи с недостаточным количеством исследований по изучению эффективности мер популяционной профилактики.

В результате был накоплен достаточно большой объем научных знаний об эффективности популяционных мер профилактики в разных странах [2–5], однако полученная из различных источников информация оказалась фрагментарной, разноуровневой и с разной степенью надежности, что существенно усложняло процесс построения модели и полностью исключало возможность применения таких математических инструментов, как статистические методы моделирования.

Онтологический подход к систематизации эффективных мер популяционной профилактики. Одним из решений проблемы универсального представления, структурирования и систематизации концептуальных знаний может быть применение онтологического подхода к моделированию. Онтология — это разновидность модели исследуемой системы, содержащая формальные описания концептуальных понятий и отношений между ними. Сущность данного подхода к моделированию заключается в том, что такая трудно формализуемая сфера деятельности, как популяционная профилактика, рассматривается как сложная система, состоящая из компонентов (объектов), которые взаимодействуют между собой, и могут управляться алгоритмически изнутри, либо пользователем на уровне изменения набора данных или состава компонентов. Основным преимуществом онтологического подхода является целостный подход, в результате которого системное и единообразное представление знаний позволяет восстановить недостающие логические связи.

Методика разработки онтологии была основана на стандарте онтологического моделирования IDEF (I-CAM DEFinition или Integrated DEFinition), методология которого определяет процесс построения модели в обобщенном виде [12]. В результате адаптации стандарта IDEF к задачам настоящего исследования были выделены следующие этапы разработки онтологии:

1. Анализ задачи, которую предполагалось решать с помощью данной онтологии.
2. Разработка онтологии, описывающей в обобщенном виде основные компоненты и их взаимосвязи.
3. Разработка конкретизированной онтологической модели.

Каждый этап состоит из большого количества шагов; в процессе его выполнения происходило постоянное дополнение и уточнение как описания компонентов модели, так и их связей. На первом этапе анализ задачи по-

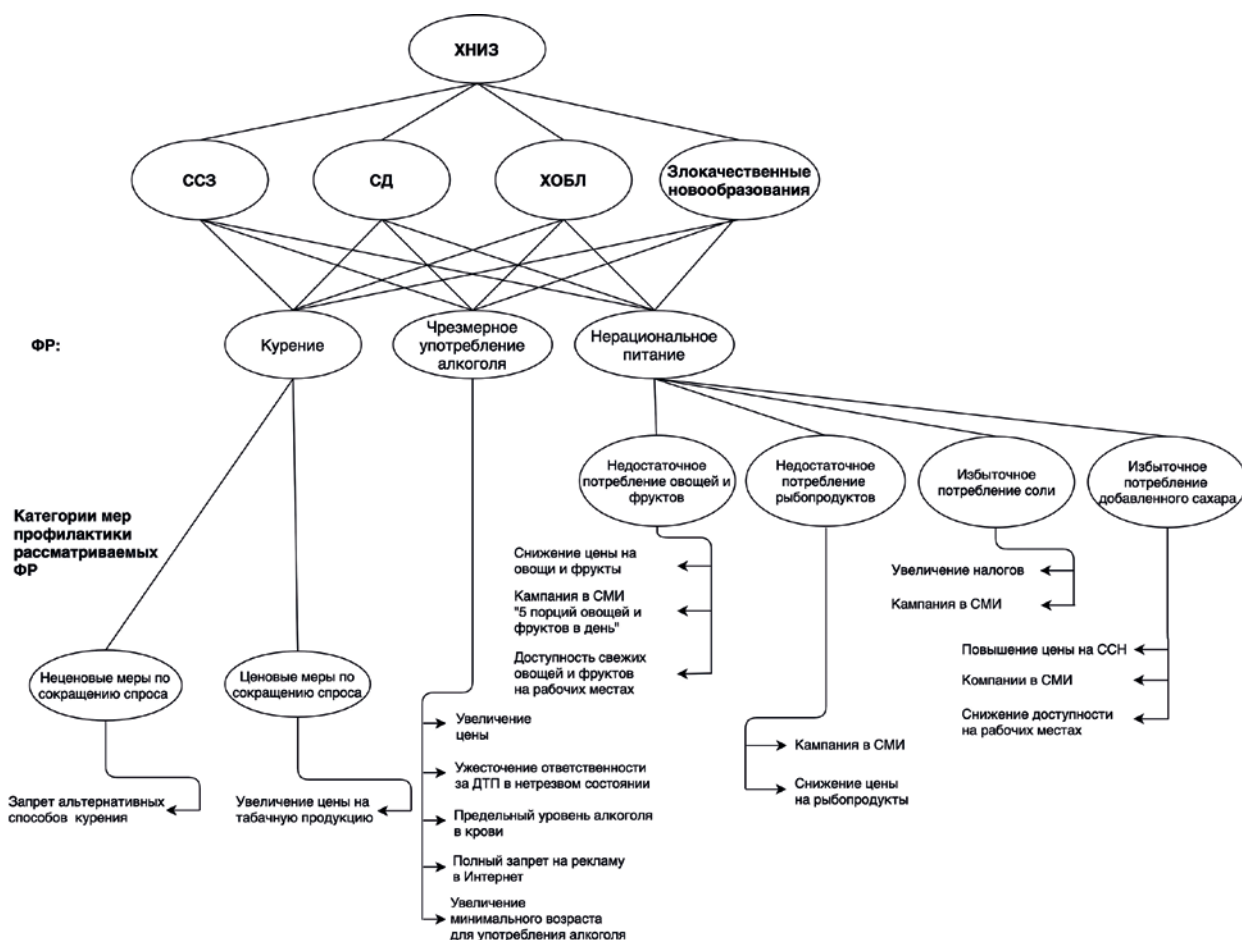


Рис. 2 Систематизация эффективных мер популяционной профилактики.

Примечание: СМИ — средства массовой информации, ССН — сахаросодержащие напитки, ДТП — дорожно-транспортное происшествие.

зволюил сформировать состав основных компонентов модели (объектов): поведенческие ФР (курение, потребление алкоголя, нерациональное питание) и ассоциированных с ними основных ХНИЗ (ССЗ, ХОБЛ, СД, онкологические заболевания 10 локализаций), а также перечень популяционных мер профилактики. Затем были определены связи между ФР ХНИЗ и мерами популяционной профилактики и построена обобщенная онтология, после чего на последнем этапе разработана конкретизированная модель популяционной профилактики для каждого из изучаемых ФР. В качестве основных источников данных были использованы результаты аналитического обзора литературы и данные исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) [13].

Наиболее подходящим способом изображения онтологической модели с учетом поставленной задачи был граф. Под графом понимается набор вершин и соединяющих их ребер. Графическое представление онтологии позволило наглядно отобразить все компоненты модели и их связи в виде семантической сети. Такой граф определяет структуру модели. Кроме того, для определения возможных сценариев поведения системы были сформулированы продукционные правила в виде «Если ..., то ...». Такие правила определяют поведение модели.

Таким образом, онтологический анализ позволил выявить функциональную структуру системы (объекты и их связи) и определить ее поведение (сценарии).

Результаты и обсуждение

Построена онтологическая модель, имеющая вид графика (рисунок 2).

Процесс моделирования социально-экономического эффекта популяционных мер профилактики начинается с выбора профилактической меры с доказанным эффектом, реализация которой может опосредовано через снижение распространённости ФР привести к предотвращению новых случаев ХНИЗ среди населения России и снизить ассоциированные с ними затраты в будущем.

Каждая вершина графа связана с другими узлами посредством дуг, совокупность которых составляет путь на рисунке 2. В зависимости от выбранной меры профилактики возможны различные варианты пути, для описания которых была использована матрица смежности. Матрица смежности — это квадратная матрица, в которой элемент равен единице, если вершины смежные и в графе есть ребро, а нулю, соответственно, если такого ребра нет [5].

В условиях недостаточности и фрагментарности информации оценку популяционных мер профилактики целесообразно проводить с помощью методов моделирования. Построение модели проводилось с соблюдением фундаментальных прин-

ципов. Онтологический подход используется в исследованиях в области медицины, в частности для синтеза, гармонизации и систематизированного представления результатов исследований по вопросам питания [14, 15]. Кроме того, онтология является фундаментом для построения систем поддержки принятия врачом решения в рамках проектов, направленных на изменение поведения человека, что может стать ключом к решению проблем, связанных со здоровьем и благополучием, а также стимулировать развитие поведенческих наук [16, 17]. В Италии реализован проект по использованию онтологического подхода для персонализированного ведения пациентов с хроническими заболеваниями, который позволил обеспечить поддержку принятия врачом решения [18].

Построенная онтологическая модель популяционных мер профилактики изначально включала весь объем полученных знаний о предметной области. Однако ключевым требованием к модели было не только адекватное и полное отражение характеристик изучаемого объекта, но и ее простота и наглядность. В связи с этим была создана упрощенная, идеализированная схема. Основопологающие параметры для модели были определены на основе критерия независимости, который подразумевает, что они не выводимы друг из друга дедуктивно, математически и логически. Тем не менее, разнородный информационный образ объекта моделирования требовал проведения спецификации для каждого ФР в отдельности с соблюдением принципа делимости.

Необходимо понимать, что объективность модели и соответствие научных выводов реальным условиям имеет ряд ограничений из-за использования результатов исследований, проведенных в странах с условиями, отличающимися от российских реалий. Кроме того, данная модель построена на предположении о независимости параметров, т.к. информация, необходимая для оценки модели, получена из разных источников, что затрудняет оценку корреляций между ними.

Разработанная модель может служить основополагающей базой для построения интеллектуальной системы поддержки принятия решений с помощью технологий гибридного интеллекта (augmented intelligence). Исследования в области гибридного интеллекта занимают одно из ведущих мест в информатике и в развитии информационных технологий, в т.ч. в медицине [19, 20]. Национальный научный фонд (США) в начале 2019г объявил о новой инициативе — Программе национальных исследовательских институтов искусственного интеллекта (The National Artificial Intelligence Research Institutes), которая позволит значительно продви-

нуть исследования в области искусственного интеллекта и ускорить развитие инноваций на его основе, обеспечивая исследователям возможность сосредоточиться на более масштабных и долгосрочных проектах. Использование гибридных интеллектуальных систем особенно эффективно в отраслях, где приходится иметь дело как с четкими, так и с нечеткими знаниями. Гибридные интеллектуальные системы позволяют более эффективно соединять формализуемые и неформализуемые знания за счет интеграции общей теории управления и средств искусственного интеллекта, тем самым, компенсируя их недостатки.

Впервые в РФ для моделирования популяционной профилактики использовались онтологические подходы. Ранее проведенных в России исследований по прогнозированию мер, направленных на коррекцию ФР, в масштабе популяции не найдено, вероятно, вследствие дефицита данных и необходимости поиска нестандартных подходов к моделированию, отличающихся от статистических. Построенная авторами ранее модель прогнозирования сердечно-сосудистых исходов оказалась неприменима для прогнозирования мер популяционной профилактики вследствие дефицита данных по динамике ряда параметров [1]. Ещё одно ранее проведённое моделирование также основывалось на динамике таких ФР, как уровень артериального давления и курения в определённой произвольно выбранной величине, без привязки к конкретным мерам популяционной профилактики [21].

Заключение

Основным итогом работы явилось построение онтологии для мер популяционной профилактики, направленных на коррекцию поведенческих ФР и способных снизить заболеваемость и смертность от основных ХНИЗ. Разработана модель популяционной профилактики ХНИЗ, которая позволила увязать в единую систему меры популяционной профилактики, направленные на коррекцию ФР, поведенческие ФР и ХНИЗ, ассоциированные с данными факторами. Онтологический анализ позволил выявить функциональную структуру системы (объекты и их связи) и определить ее поведение (сценарии).

Онтологический подход — одно из перспективных направлений решения проблемы моделирования мер в сфере охраны здоровья и, прежде всего, популяционной профилактики заболеваний в условиях значительной неопределенности данных.

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

Литература/References

- Kontsevaya AV, Shalnova SA, Suvorova EI, et al. The Prediction Model of Cardiovascular Events Among the Russian Population: Methodological Aspects. *Kardiologiia*. 2016;12:54-62. (In Russ.) Концевая А. В., Шальнова С. А., Суворова Е. И. и др. Модель прогнозирования сердечно-сосудистых событий в российской популяции: методологические аспекты. *Кардиология*. 2016;12:54-62. doi:10.18565/cardio.2016.12.54-62.
- Pearson-Stuttard J, Hooton W, Critchley J, et al. Cost-effectiveness analysis of eliminating industrial and all trans fats in England and Wales: modelling study. *Public Health (Oxf)*. 2017;39(3):574-82. doi:10.1093/pubmed/ftw095.
- Thow AM, Jan S, Leeder S, Swinburn B. The effect of fiscal policy on diet, obesity and chronic disease: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2010;88:609-14. doi:10.2471/BLT.09.070987.
- Pearson-Stuttard J, Bandosz P, Rehm CD, et al. Reducing US cardiovascular disease burden and disparities through national and targeted dietary policies: A modelling study. *PLoS Med*. 2017;14(6):e1002311. doi:10.1371/journal.pmed.1002311.
- Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, et al. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:1514-63. doi:10.1161/CIR.0b013e318260a20b.
- Kontsevaya AV, Myrzammatova AO, Mukaneeva DK, et al. Economic damage from major chronic non-communicable diseases in the Russian Federation in 2016. *Preventive medicine*. 2019;22(6):18-23. (In Russ.) Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Муканеева Д. К. и др. Экономический ущерб от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Профилактическая медицина*. 2019;22(6):18-23. doi:10.17116/profmed20192206118.
- Myrzammatova AO, Kontsevaya AV, Balanova YuA, Mukaneeva DK. Analytical review of the association of behavioral risk factors with chronic noncommunicable diseases. *Preventive medicine*. 2019;22(5):117-23. (In Russ.) Мырзаматова А. О., Концевая А. В., Баланова Ю. А., Муканеева Д. К. Аналитический обзор ассоциации поведенческих факторов риска с хроническими неинфекционными заболеваниями. *Профилактическая медицина*. 2019;22(5):117-23. doi:10.17116/profmed201922051136.
- Kontsevaya AV, Balanova YuA, Myrzammatova AO, et al. Economic damage of oncological diseases associated with modifiable risk factors. *Health risk analysis*. 2020;1:133-41. (In Russ.) Концевая А. В., Баланова Ю. А., Мырзаматова А. О. и др. Экономический ущерб онкологических заболеваний, ассоциированных с модифицируемыми факторами риска. *Анализ риска здоровью*. 2020;1:133-41. doi:10.21668/health.risk/2020.1.15.
- Lim S, Vos T, Flaxman A, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):222-60. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
- Rehm J, Mathers C, Popova S, et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009;373(9682):2223-33. doi:10.1016/S0140-6736(09)60746-7.
- Evans CE, Christian MS, Cleghorn CL, et al. Systematic review and meta-analysis of school-based interventions to improve daily fruit and vegetable intake in children aged 5 to 12. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:889-901. doi:10.3945/ajcn.111.030270.
- Iqbal R, Masrah M, Mustapha A, et al. An Analysis of Ontology Engineering Methodologies: A Literature Review. *Res J Appl Sci Eng Tech*. 2013;6(16):2993-3000. doi:10.19026/rjaset.6.3684.
- Balanova YuA, Kontsevaya AV, Shalnova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population according to the results of the ESSE-RF study. *Preventive medicine*. 2014;17(5):42-52. (In Russ.) Баланова Ю. А., Концевая А. В., Шальнова С. А., и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014;17(5):42-52.
- Yang C, Ambayo H, De Baets B, et al. An Ontology to Standardize Research Output of Nutritional Epidemiology: From Paper-Based Standards to Linked Content. *Nutrients* 2019;11:1300. doi:10.3390/nu11061300.
- Vitali F, Lombardo R, Rivero D, et al. ONS: an ontology for a standardized description of interventions and observational studies in nutrition. *Genes Nutr*. 2018;13:12. doi:10.1186/s12263-018-0601-y.
- Michie S, Thomas J, Johnston M, et al. The Human Behaviour-Change Project: harnessing the power of artificial intelligence and machine learning for evidence synthesis and interpretation. *Implement Sci*. 2017;12(1):121. doi:10.1186/s13012-017-0641-5.
- Norris E, Finnerty AN, Hastings J, et al. A scoping review of ontologies related to human behaviour change. *Nat Hum Behav*. 2019;3(2):164-72. doi:10.1038/s41562-018-0511-4.
- Riaño D, Real F, López-Vallverdú JA, et al. An ontology-based personalization of health-care knowledge to support clinical decisions for chronically ill patients. *J Biomed Inform*. 2012;45(3):429-46. doi:10.1016/j.jbi.2011.12.008.
- Golding L, Nicola G. A Business Case for Artificial Intelligence Tools: The Currency of Improved Quality and Reduced Cost. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(9 Pt B):1357-61. doi:10.1016/j.jacr.2019.05.004.
- Liyanage H, Liaw S, Jonnagaddala J. Artificial Intelligence in Primary Health Care: Perceptions, Issues, and Challenges. *Yearb Med Inform*. 2019;28(1):41-6. doi:10.1055/s-0039-1677901.
- Boytsov SA, Shalnova SA, Kontsevaya AV, et al. Trends in simulated 10-year mortality rates and the evaluation of the socioeconomic efficiency of different scenarios of prevention. *The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2016;19(3):12-8. (In Russ.) Бойцов С. А., Шальнова С. А., Концевая А. В. и др. Динамика моделированной 10-летней смертности и оценка социально-экономической эффективности различных сценариев профилактики. *Профилактическая медицина*. 2016;19(3):12-8. doi:10.17116/profmed201619312-18.

Резолюция экспертного совета “Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации”

Драпкина О. М., Мартынов А. И., Байда А. П., Балан В. Е., Баранов И. И., Власова Е. Е., Воробьев П. А., Волкова С. А., Гайдук И. Ю., Горностаева Ж. А., Григорьева Н. Ю., Доброхотова Ю. Э., Дворецкий Л. И., Дикке Г. Б., Долгушина В. Ф., Дуничева О. В., Елисеева Е. В., Иванова Э. В., Корягина Н. А., Куняева Т. А., Купаев В. И., Митина Т. А., Можейко М. Е., Обоскалова Т. А., Орлова С. В., Пестрикова Т. Ю., Санина Н. П., Сас Е. И., Сафуанова Г. Ш., Соколова Т. М., Стуклов Н. И., Тов Н. Л., Трибунцева Л. В., Умарова З. А., Фаткуллина Л. С., Фендрикова А. В., Хлынова О. В., Шавкута Г. В., Шарапова Ю. А., Ших Е. В., Шепель Р. Н., Кабурова А. Н.

Известно, что дефицит железа является негативным фактором для наступления беременности,отягощает ее течение,увеличивая риск развития преэклампсии, плацентарной недостаточности, слабости родовой деятельности, преждевременных родов, кровотечения

и гипогалактии. Данное состояние способствует увеличению риска неблагоприятных исходов для плода, развитию железодефицитной анемии у ребенка, задержке его психического и умственного развития. Повышение осведомленности женщин репродуктивного возраста

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: r.n.shepel@mail.ru

Тел.: +7 (915) 078-77-54

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России, главный внештатный специалист-терапевт Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4453-8430; Мартынов А. И. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО “МГМСУ им. А. И. Евдокимова” Минздрава России, академик РАН, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, Москва, ORCID: 0000-0003-1786-0456; Байда А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО “Ставропольский государственный медицинский университет” Минздрава России, Ставрополь, ORCID: 0000-0002-7974-7689; Балан В. Е. — д.м.н., профессор, руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО “Московский областной НИИ акушерства и гинекологии”, президент Российской ассоциации “Менопауза”, Москва, ORCID: 0000-0002-2364-6838; Баранов И. И. — д.м.н., профессор, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, зав. отделом научно-образовательных программ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова” Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-9813-2823; Власова Е. Е. — зав. ГБУЗ “Городская поликлиника” № 10, главный внештатный терапевт Пензенской области, Пенза, ORCID: 0000-0001-9316-5864; Воробьев П. А. — д.м.н., профессор, председатель правления Московского городского научного общества терапевтов, президент МО “Общество фармакоэкономических исследований”, председатель Форумного комитета, председатель Технического комитета по стандартизации “Медицинские Технологии” Ростехрегулирования, член Президиума Исполкома Пироговского движения врачей России, Москва, ORCID: 0000-0002-3888-4468; Волкова С. А. — к.м.н., главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Нижегородской области, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО “Приволжский исследовательский медицинский университет” Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-6476-7281; Гайдук И. Ю. — главный врач ГАУЗ “Клиническая поликлиника № 3”, Волгоград, ORCID: 0000-0002-1146-3700; Горностаева Ж. А. — консультант отдела охраны здоровья населения и лекарственного обеспечения департамента здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-7883-6938; Григорьева Н. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО “Приволжский исследовательский медицинский университет” Минздрава России, председатель Нижегородского отделения Евразийской ассоциации терапевтов, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0001-6795-7884; Доброхотова Ю. Э. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО “РНИМУ им. Н. И. Пирогова” Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-7830-2290; Дворецкий Л. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-3186-0102; Дикке Г. Б. — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО “Академия медицинского образования им. Ф. И. Иоаннидиса”, Временный советник ВОЗ по проблеме профилактики вируса иммунодефицита человека, инфекциям, передаваемым половым путем, и нежеланной беременности, Эксперт РАН, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-9524-8962; Долгушина В. Ф. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ “Южно-Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России, главный внештатный гинеколог детского возраста Минздрава Челябинской области и Уральского федерального округа, Челябинск, ORCID: 0000-0002-3929-7708; Дуничева О. В. — зам. главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ НСО “Государственная Новосибирская областная клиническая больница”, Новосибирск, ORCID: 0000-0002-6830-1374; Елисеева Е. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО “Тихоокеанский государственный медицинский университет” Минздрава России, главный внештатный клинический фармаколог Дальневосточного федерального округа, Владивосток, ORCID: 0000-0001-6126-1253; Иванова Э. В. — зам. главного врача по терапии БУ “Республиканская клиническая больница”, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава Чувашии, Чебоксары ORCID: 0000-0002-6919-7003; Корягина Н. А. — д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО “Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера” Минздрава России, Пермь, ORCID: 0000-0001-5980-2364; Куняева Т. А. — к.м.н., зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ РМ “Мордовская республиканская центральная клиническая больница”, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии с курсом общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО “Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева”, Саранск, ORCID: 0000-0003-4245-4265; Купаев В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины Института профессионального образования ФГБОУ ВО “Самарский государственный медицинский университет” Минздрава России, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Приволжского федерального округа, член профильной комиссии экспертного совета Минздрава России по общей врачебной практике (семейной медицине), Самара, ORCID: 0000-0003-2639-0003; Митина Т. А. — д.м.н., профессор курса клинической трансфизиологии при кафедре анестезиологии и реанимации факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского”, главный внештатный специалист гематолог Минздрава Московской области, Москва, ORCID: 0000-0001-7493-0030; Можейко М. Е. — д.м.н., зав. кардиологическим отделением ГБУЗ здравоохранения Ярославской области “Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн”, главный терапевт департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, Ярославль, ORCID: 0000-0002-3139-8109; Обоскалова Т. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России, Екатеринбург, ORCID: 0000-0003-0711-7869; Орлова С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Москва, ORCID: 0000-0002-4689-3591; Пестрикова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО “Дальневосточный государственный медицинский университет” Минздрава России, Владивосток, ORCID: 0000-0002-1120-846X; Санина Н. П. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского”, главный внештатный терапевт Минздрава Московской области, Москва, ORCID: 0000-0002-0335-1899; Сас Е. И. — д.м.н., профессор 2-ой кафедры терапии (усовершенствования врачей) ФГБОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова” Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-8445-8363; Сафуанова Г. Ш. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО “Башкирский государственный медицинский университет” Минздрава России, Уфа, ORCID: 0000-0003-2627-0626; Соколова Т. М. — д.м.н., профессор, кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, Новосибирск, ORCID: 0000-0003-3435-3536; Стуклов Н. И. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Москва, ORCID: 0000-0002-4546-1578; Тов Н. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, Президент Региональной общественной организации “Новосибирское общество терапевтов”, Новосибирск, ORCID: 0000-0002-9734-1826; Трибунцева Л. В. — к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) и медицинской экспертизы ФГБОУ ВО “Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко” Минздрава России, главный внештатный специалист по общей врачебной практике департамента здравоохранения Воронежской области, Воронеж, ORCID: 0000-0002-3617-8578; Умарова З. А. — главный специалист эксперт отдела по оказанию лечебно-профилактической помощи населению Минздрава Чеченской Республики, главный терапевт Минздрава Чеченской Республики, Грозный, ORCID: 0000-0002-3732-2025; Фаткуллина Л. С. — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. В. С. Груздева ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” Минздрава России, главный специалист акушерско-гинекологической службы перинатального центра Республиканской клинической больницы, Казань, ORCID: 0000-0003-0361-2785; Фендрикова А. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО “Кубанский государственный медицинский университет” Минздрава России, Краснодар, ORCID: 0000-0002-4323-0813; Хлынова О. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО “Пермского государственного медицинского университета” им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, ORCID: 0000-0003-4860-0112; Шавкута Г. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики семейной медицины с курсами гериатрии и физиотерапии ФГБОУ ВО “Ростовский государственный медицинский университет” Минздрава России, Ростов-на-Дону, ORCID: 0000-0003-4160-8154; Шарапова Ю. А. — к.м.н., ведущий советник отдела специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи Департамента здравоохранения Воронежской области, главный внештатный терапевт департамента здравоохранения Воронежской области, Воронеж, ORCID: 0000-0002-4269-2143; Ших Е. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования ФГАОУ ВО “Первый МГМУ им. И. М. Сеченова” Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0001-6589-7654; Шепель Р. Н. — помощник директора по региональному развитию, руководитель отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-8984-9056; Кабурова А. Н. — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0001-7717-1455].

ста и настороженности врачей в отношении проблемы железодефицитной анемии и латентного дефицита железа может способствовать своевременному обращению к врачу и обследованию с использованием адекватных и информативных методов. На проведенном в июне 2020 г. экспертном совете “Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации” были обсуждены аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения данного состояния, а также предложены перспективные направления совершенствования ситуации.

Ключевые слова: анемия, дефицит железа, ферритин.

Отношения и деятельность. Резолюция опубликована для расширения читательской аудитории: специалистов врачей-кардиологов. Первая публикация: *Терапия.* 2020;5(39):10-19. doi:10.18565/therapy.2020.5.10-19.

Поступила 02/09-2020

Получена рецензия 04/09-2020

Принята к публикации 09/09-2020



Resolution of the expert council “Relevant issues of iron deficiency in the Russian Federation”

Drapkina O. M., Martynov A. I., Baida A. P., Balan V. E., Baranov I. I., Vlasova E. E., Vorobiev P. A., Volkova S. A., Gaiduk I. Yu., Gornostaeva Zh. A., Grigorieva N. Yu., Dobrokhotova Yu. E., Dvoretzkiy L. I., Dikke G. B., Dolgushina V. F., Dunicheva O. V., Eliseeva E. V., Ivanova E. V., Koryagina N. A., Kunyayeva T. A., Kupaev V. I., Mitina T. A., Mozheiko M. E., Oboskalova T. A., Orlova S. V., Pestrikova T. Yu., Sanina N. P., Sas E. I., Safuanova G. Sh., Sokolova T. M., Stuklov N. I., Tov N. L., Tribuntseva L. V., Umarova Z. A., Fatkullina L. S., Fendrikova A. V., Khlynova O. V., Shavkuta G. V., Sharapova Yu. A., Shikh E. V., Shepel R. N., Kaburova A. N.

It is known that iron deficiency is a negative factor for the onset of pregnancy. It aggravates its course, increasing the risk of preeclampsia, placental insufficiency, uterine inertia, premature birth, bleeding and hypogalactia. This condition increases the risk of unfavorable outcomes, iron deficiency anemia and cognitive delay in a child. Raising the awareness of women of reproductive age and the clinical suspicion of physicians regarding the iron deficiency anemia and latent iron deficiency can facilitate timely visit a doctor. At the expert council “Relevant issues of iron deficiency in the Russian Federation” held in June 2020, aspects of the epidemiology, diagnosis and treatment of this condition were discussed, and promising directions for improving the situation were proposed.

Key words: anemia, iron deficiency, ferritin.

Relationships and Activities: The Resolution was published to expand the readership of specialists in cardiology. First publication: *Therapy.* 2020;5(39):10-19. doi:10.18565/therapy.2020.5.10-19.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Martynov A. I. ORCID: 0000-0003-1786-0456, Baida A. P. ORCID: 0000-0002-7974-7689, Balan V. E. ORCID: 0000-0002-2364-6838, Baranov I. I. ORCID: 0000-0002-9813-2823, Vlasova E. E. ORCID: 0000-0001-9316-5864, Vorobiev P. A. ORCID: 0000-0002-3888-4468, Volkova S. A. ORCID: 0000-0002-6476-7281, Gaiduk I. Yu. ORCID: 0000-0002-1146-3700, Gornostaeva Zh. A. ORCID: 0000-0002-7883-6938, Grigorieva N. Yu. ORCID: 0000-0001-6795-7884, Dobrokhotova Yu. E. ORCID: 0000-0002-7830-2290, Dvoretzkiy L. I. ORCID: 0000-0003-3186-0102, Dikke G. B. ORCID: 0000-0001-9524-8962, Dolgushina V. F. ORCID: 0000-0002-3929-7708, Dunicheva O. V. ORCID: 0000-0002-6830-1374, Eliseeva E. V. ORCID: 0000-0001-6126-1253, Ivanova E. V. ORCID: 0000-0002-6919-7003, Koryagina N. A. ORCID: 0000-0001-5980-2364, Kunyayeva T. A. ORCID: 0000-0003-4245-4265, Kupaev V. I. ORCID: 0000-0003-2639-0003, Mitina T. A. ORCID: 0000-0001-7493-0030, Mozheiko M. E. ORCID: 0000-0002-3139-8109, Oboskalova T. A. ORCID:

Для цитирования: Драпкина О. М., Мартынов А. И., Байда А. П., Балан В. Е., Баранов И. И., Власова Е. Е., Воробьев П. А., Волкова С. А., Гайдук И. Ю., Горностаева Ж. А., Григорьева Н. Ю., Доброхотова Ю. Э., Дворецкий Л. И., Дикке Г. Б., Долгушина В. Ф., Дуничева О. В., Елисеева Е. В., Иванова Э. В., Корягина Н. А., Куняева Т. А., Купаев В. И., Митина Т. А., Можейко М. Е., Обоскалова Т. А., Орлова С. В., Пестрикова Т. Ю., Санина Н. П., Сас Е. И., Сафуанова Г. Ш., Соколова Т. М., Стуклов Н. И., Тов Н. Л., Трибунцева Л. В., Умарова З. А., Фаткуллина Л. С., Фендрикова А. В., Хлынова О. В., Шавкута Г. В., Шаропова Ю. А., Ших Е. В., Шепель Р. Н., Кабурова А. Н. Резолюция экспертного совета “Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации”. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(5):2700. doi:10.15829/1728-8800-2020-2700

0000-0003-0711-7869, Orlova S. V. ORCID: 0000-0002-4689-3591, Pestrikova T. Yu. ORCID: 0000-0002-1120-846X, Sanina N. P. ORCID: 0000-0002-0335-1899, Sas E. I. ORCID: 0000-0002-8445-8363, Safuanova G. Sh. ORCID: 0000-0003-2627-0626, Sokolova T. M. ORCID: 0000-0003-3435-3536, Stuklov N. I. ORCID: 0000-0002-4546-1578, Tov N. L. ORCID: 0000-0002-9734-1826, Tribuntseva L. V. ORCID: 0000-0002-3617-8578, Umarova Z. A. ORCID: 0000-0002-3732-2025, Fatkullina L. S. ORCID: 0000-0003-0361-2785, Fendrikova A. V. ORCID: 0000-0002-4323-0813, Khlynova O. V. ORCID: 0000-0003-4860-0112, Shavkuta G. V. ORCID: 0000-0003-4160-8154, Sharapova Yu. A. ORCID: 0000-0002-4269-2143, Shikh E. V. ORCID: 0000-0001-6589-7654, Shepel R. N.* ORCID: 0000-0002-8984-9056, Kaburova A. N. ORCID: 0000-0001-7717-1455.

*Corresponding author: r.n.shepel@mail.ru

Received: 02/09-2020

Revision Received: 04/09-2020

Accepted: 09/09-2020

For citation: Drapkina O. M., Martynov A. I., Baida A. P., Balan V. E., Baranov I. I., Vlasova E. E., Vorobiev P. A., Volkova S. A., Gaiduk I. Yu., Gornostaeva Zh. A., Grigorieva N. Yu., Dobrokhotova Yu. E., Dvoretzkiy L. I., Dikke G. B., Dolgushina V. F., Dunicheva O. V., Eliseeva E. V., Ivanova E. V., Koryagina N. A., Kunyayeva T. A., Kupaev V. I., Mitina T. A., Mozheiko M. E., Oboskalova T. A., Orlova S. V., Pestrikova T. Yu., Sanina N. P., Sas E. I., Safuanova G. Sh., Sokolova T. M., Stuklov N. I., Tov N. L., Tribuntseva L. V., Umarova Z. A., Fatkullina L. S., Fenrikova A. V., Khlynova O. V., Shavkuta G. V., Sharapova Yu. A., Shikh E. V., Shepel R. N., Kaburova A. N. Resolution of the expert council “Relevant issues of iron deficiency in the Russian Federation”. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(5):2700. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2700

Анализ литературы последних лет (2017–2020гг) демонстрирует отсутствие актуальных сведений о распространенности железодефицитной анемии (ЖДА) в России, а тематические публикации опираются преимущественно на данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1]. Согласно этим данным, каждая пятая небеременная женщина репродуктивного возраста имеет ЖДА. По данным Росстата за 2019г анемия зарегистрирована у 1617,7 тыс. человек [2]. В России существуют объективные сложности сбора статистических данных по частоте анемии в целом и ЖДА и дефицита железа (ДЖ) в частности. Данные анализа >8 тыс. взрослых пациентов, обратившихся для прохождения диспансеризации или за первичной медицинской помощью, показали, что анемия у женщин была выявлена в 12–13% случаев, а в возрасте 40–49 лет до 21–22% [3]. У мужчин частота выявления анемии при диспансеризации составила 2,8%, а при обращении за медицинской помощью — 5,1% с пиком до 21% в возрасте 60–69 лет [3].

С 9 по 23 июня 2020г под сопредседательством главного внештатного терапевта Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН О.М. Драпкиной и президента Российского научного медицинского общества терапевтов, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН А.И. Мартынова проходила работа экспертного совета “Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации”. В состав совета вошли 40 экспертов, среди которых было 2 член-корреспондента РАН, 23 профессора и доктора медицинских наук, 8 кандидатов медицинских наук из 15 ВУЗов страны и 20 городов России, которые представляли такие специальности, как терапия, гематология, акушерство и гинекология и клиническая фармакология. В результате объединения усилий была подготовлена резолюция, отражающая междисциплинарное мнение экспертов по различным аспектам обсуждаемой проблемы, и сформулированы предложения.

Вопросы эпидемиологии

По мнению экспертов, высокой распространенности ЖДА в России способствуют:

- низкий социально-экономический статус большей доли населения, связанный с недостаточным потреблением продуктов питания, богатых железом;
- низкая осведомленность населения о проблеме ДЖ;
- высокое распространение редуцированных диет с целью контроля массы тела среди женщин фертильного возраста;
- отсутствие подготовки к беременности с позиций диагностики и устранения ДЖ;
- низкая приверженность к лечению ЖДА и латентному ДЖ (ЛДЖ).

Проблема диагностики ЖДА и ЛДЖ в России

Диагностика ЖДА и ЛДЖ в РФ экспертами признана недостаточной в связи с неспецифическими проявлениями данных состояний, что ограничивает своевременное обращение за медицинской помощью. Немаловажно, что врачи первичного звена имеют образовательные пробелы в диагностике и лечении ЖДА и ЛДЖ, в связи с чем отсутствует настороженность по поводу этой патологии. В клинических рекомендациях отмечается недостаточно структурированный подход к выделению групп риска для скрининга и диагностики ЖДА. Кроме того, отсутствуют рекомендации по эффективной маршрутизации пациентов с ЖДА и ЛДЖ.

Профилактический прием препаратов железа женщинами репродуктивного возраста

Большинство экспертов считают рекомендованный ВОЗ [4] стандартный подход к профилактике ЖДА у женщин репродуктивного возраста в виде приема препаратов железа 3 мес. в году оправданным вследствие высокой распространенности железодефицитных состояний, а также их недостаточной диагностики и лечения в России. Однако ряд экспертов считает популяционную стратегию профилактики излишней, связанной с большими расходами и более серьезными последствиями, вызванными полипрагмазией и потенциальными нежелательными эффектами препаратов. Поэтому предлагаемый ВОЗ профилактический прием препаратов железа рекомендуют менструирующим женщинам в выделенных группах риска:

- с обильными менструальными кровопотерями;
- с аномальными маточными кровотечениями;
- у многорожавших женщин;
- с недостаточным питанием или использующим вегетарианскую диету.

Предлагается дополнить наблюдение в группах риска проведением теста на ферритин сыворотки (ФС) и принимать решение о профилактическом приеме препаратов железа индивидуально: при доказанном абсолютном ДЖ, отсутствии других причин, приводящих к развитию анемии, исключении противопоказаний для назначения препаратов железа (высокий уровень запасов железа в организме), а также оценке возможности побочных эффектов.

Алгоритмы диагностики и скрининга

Одним из параметров для определения ДЖ является исследование ФС крови. Снижение его уровня свидетельствует об истощении запасов железа [5]. При подозрении на ЛДЖ и нормальных показателях гемоглобина и сывороточного железа целесообразно оценивать уровень ФС. Кроме того, ФС — объективный критерий оценки эффективности лечения препаратами железа внутрь и критерий для принятия решения о применении внутривенных

препаратов железа. Вместе с тем, требуют согласования диагностические уровни ФС для разных категорий пациентов (например, как в Рекомендациях ВОЗ, 2020) [5]. Включение исследования ФС в клинические рекомендации для пациентов с анемией или в группах риска развития ДЖ позволит увеличить частоту выявления ЖДА и ЛДЖ в реальной врачебной практике, качество и своевременность их коррекции, а также снизить риски во время беременности и после рождения ребенка, улучшить диагностику состояний, связанных с избытком железа, при которых использование ферротерапии противопоказано. Ряд экспертов считают, что определение ФС должно комбинироваться с другими тестами, такими как общий анализ крови, эритроцитарные индексы. При установлении анемии, помимо основных исследований возможно расширение обследования, что включает определение сывороточного железа, трансферрина, процента насыщения трансферрина железом, а в неясных случаях может дополняться определением общей железосвязывающей способности сыворотки, растворимых рецепторов к трансферрину, коэффициента растворимый рецептор трансферрина/ферритин, С-реактивного белка.

Алгоритмы выявления ЖДА и ЛДЖ

Обобщенный и наиболее часто используемый алгоритм диагностики дефицита железа в практике терапевта и гинеколога состоит из нескольких этапов.

1 этап включает оценку жалоб, сбор анамнеза с целью выявления факторов риска ДЖ по принадлежности к группе риска или наличию симптомов, оценку внешнего вида пациента, состояния его органов и систем. Для оценки групп риска возможно использование критериев из Канадских рекомендаций 2019г [6], согласно которым среди факторов риска ДЖ выделяют:

- повышенную кровопотерю (желудочно-кишечные, маточные, носовые, почечные кровотечения, донорство);
- нарушение всасывания поступающего с пищей железа в кишечнике (энтериты, резекция тонкого кишечника, бариатрическая хирургия, синдром недостаточного всасывания);
- повышенную потребность в железе (беременность, лактация, усиленный рост и т.д.);
- снижение потребления железа (недостаточное питание, анорексия различного происхождения, вегетарианство и т.д.).

Использование опросника “Экспресс-диагностика — диагностика дефицита железа” в реальной клинической практике может быть рекомендовано для идентификации групп риска и оценки симптомов, подозрительных на ДЖ [7].

При каждом визите к врачу или раз в год при более частых визитах у всех женщин репродуктив-

ного возраста обязательно уточняют следующую информацию:

- интервалы между родами;
- период времени с момента окончания последней беременности, закончившейся родами;
- анамнез кровотечения в родах, ручного обследования полости матки;
- способ родоразрешения: естественный или Кесарево сечение (при оперативном кровопотеря более значительна);
- аномальные маточные кровотечения, обусловленные миомой матки, дисфункцией яичников, эндометриозом, или наличие перечисленных заболеваний;
- способ контрацепции (негормональные внутриматочные средства увеличивают объем кровопотери);
- характер питания;
- наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, связанных с нарушением всасывания железа или хронической кровопотерей.

При наличии хотя бы одного фактора, предрасполагающего к наличию ДЖ, необходимо относить данного пациента к группе риска по развитию ЛДЖ или ЖДА с составлением плана необходимых профилактических мероприятий.

2 этап предусматривает проведение общего анализа крови и оценку его результатов, которые должны проводиться ежегодно. Для диагностики анемии важным является выявление уровня гемоглобина <110 г/л у беременных, <120 г/л у небеременных женщин и <130 г/л у мужчин, а также выявление микроцитоза и гипохромии эритроцитов (средний объем эритроцита — $MCV <80$ фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците — $MCH <28$ пг).

На **3 этапе** следует проводить лабораторное подтверждение ДЖ с помощью оценки уровня ферритина. У женщин фертильного возраста при наличии факторов риска ДЖ при концентрации гемоглобина <120 г/л (<110 г/л у беременных женщин), $MCV <80$ или 80-100 фл (микроцитарная или нормоцитарная анемия) [8], $MCH <28$ или 28-32 (гипохромная или нормохромная анемия) и уровне ФС крови <30 мкг/л ставится диагноз ЖДА. Особенностью этого алгоритма является простота и возможность быстрого принятия решения в рамках большого потока пациентов [9].

В случае если нет очевидных причин ДЖ при наличии анемии, для уточнения состояния обмена железа необходимо определение уровней сывороточного железа, трансферрина, насыщения трансферрина железом, общей железосвязывающей способности сыворотки [10]. Следует отметить, что поскольку уровни ФС, трансферрина, сывороточного железа могут меняться при воспалении, их определение должно проводиться при относитель-

ном благополучии пациента, отсутствии проявлений инфекционного заболевания, а при невозможности — сочетаться с оценкой уровня С-реактивного белка.

На 4 этапе проводится диагностический поиск, направленный на выявление причины ЖДА. Выявление причины ЖДА должно быть обязательным условием установления диагноза ЖДА. Дополнительное обследование для менструирующих женщин (в отличие от пациентов мужского пола) требуется только в случае отсутствия явных, анамnestических причин ДЖ или наличия симптомов заболеваний желудочно-кишечного тракта. В зависимости от жалоб и данных анамнеза возможно более детальное обследование: консультация гинеколога, хирурга, проведение фиброгастродуоденоскопии и колоноскопии.

Наличие доказанных ЛДЖ или ЖДА требует обязательного лечения препаратами железа в зависимости от тяжести анемии и причин, вызвавших данную патологию. При этом существенное внимание должно быть уделено устранению факторов, вызвавших ДЖ, и проведению профилактических мероприятий, направленных на предотвращение рецидива ДЖ.

В ходе дискуссионной сессии экспертного совета было высказано предложение о ежегодном, а не каждые 5-10 лет, как указано в российских клинических рекомендациях по ЖДА, проведении клинического анализа крови и ФС у всех небеременных женщин, начиная с подросткового возраста, в течение всего детородного возраста [11]. Такой же интервал следует использовать у всех пациентов, имеющих факторы риска развития ЖДА или предшествующий диагноз ЖДА.

Недостатки существующей нормативной базы Минздрава России в отношении диагностики и лечения ЖДА у женщин репродуктивного возраста

Порядок оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (Приказ Минздрава РФ от 1 ноября 2012г № 572н) [12] на практике является основным нормативным документом в принятии решения о назначении или не назначении исследований и лекарственных средств для акушера-гинеколога. Согласно данному Приказу, в начале каждого триместра беременным женщинам проводится общий анализ крови, а при развитии анемии, осложняющей беременность, в родах и послеродовой период проводится клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, подсчетом ретикулоцитов и тромбоцитов 1 раз/мес., назначаются препараты, содержащие железо. При ухудшении состояния беременной женщины, отсутствии эффекта от амбулаторного лечения данным Приказом предусмотрена плановая госпитализация для родоразрешения на сроке

38-39 нед. Стоит отметить, что положения приказа выполняются частично и, в основном, в отношении гематологических параметров, тогда как феррокинетическим параметрам достаточного внимания не уделяется. Очевидны недостатки регламентации по диагностике анемии у небеременных женщин с гинекологическими заболеваниями. Среди них следует отметить тот факт, что общий анализ крови не входит в базовый спектр обследования, а проводится только для пациентов в период предоперационной подготовки.

Практические рекомендации совета экспертов и мероприятия для актуализации темы ЛДЖ в России

По итогам встречи экспертами было предложено:

- Организовать проведение качественных эпидемиологических исследований с целью определения распространенности ЛДЖ и масштаба этой проблемы в России и ее отдельных субъектах (со стратификацией по полу, возрасту и социально-экономическому положению), влияния лечения ЛДЖ на здоровье небеременных женщин, будущих матерей и их детей. Инициировать создание общенациональной исследовательской программы лабораторной диагностики железодефицитных состояний.
- Внедрить по назначению врача возможность определения ФС широкому кругу пациентов.
- Создать федеральный регистр пациентов или описать эпидемиологическое состояние, связанное с ЛДЖ разного профиля (терапевтического, гинекологического, кардиологического и т.д.), с выделением отдельных категорий пациентов (мужчины и женщины, женщины репродуктивного возраста, пациенты пожилого и старческого возраста), поскольку в этих когортах имеют место разные причины ДЖ и последствия несвоевременной диагностики. В рамках регистра следует провести анкетирование различных групп населения (детей, женщин репродуктивного возраста, менопаузы, беременных, кормящих, вегетарианок).
- Подготовить клинические рекомендации и действенные алгоритмы диагностики ДЖ для врачей общей практики, терапевтов, акушеров-гинекологов и педиатров.
- Совершенствовать профессиональные навыки в рамках образовательных программ повышения квалификации врачей указанных специальностей, обсуждений на конференциях, “круглых столах”, в публикациях медицинских научных изданий.
- Способствовать продолжению работы Минздрава России по совершенствованию нормативных документов, посвященных проблемам ЛДЖ и ЖДА.
- Систематически проводить работу по привлечению внимания населения через обсуждение проблемы ЛДЖ и ЖДА в средствах массовой ин-

формации с целью повышения информированности групп риска. Подготовить статьи о значимости ДЖ для публикации в средствах массовой информации.

Отношения и деятельность. Резолюция опубликована для расширения читательской аудитории: специалистов врачей-кардиологов. Первая публикация: Терапия. 2020;5(39):10-19. doi:10.18565/therapy.2020.5.10-19.

Литература/References

1. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization. 2015. https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global_prevalence_anaemia_2011/en/.
2. Federal state statistic service. Healthcare in Russia. Moscow.: Rosstat, Росстат, 2019. 170 p. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. Москва.: Росстат, 2019. 170 с. ISBN 978-5-89476-470-2.
3. Volkova SA, Mayansky NA, Borovkov NN, et al. Complete blood count results in working adults. *Gematologia i transfuziologia*. 2008;53(1):21-7. (In Russ.) Волкова С. А., Маянский Н. А., Боровков Н. Н. и др. Показатели гемограммы у взрослого работающего населения. *Гематология и трансфузиология*. 2008;53(1):21-7.
4. WHO. Guideline: Intermittent iron and folic acid supplementation in menstruating women. Geneva, World Health Organization, 2012. (In Russ.) ВОЗ. Руководство: Интермиттирующий режим приема менструирующими женщинами препаратов железа и фолиевой кислоты. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2012. https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/guideline_iron_folicacid_suppl_women/ru/.
5. World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. — 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331505/9789240000124-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
6. BCGuidelines.ca. Iron Deficiency — Diagnosis and Management. 2019. <https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/iron-deficiency.pdf>.
7. Kochneva EV, Kralevska MV. Iron deficiency conditions and their express diagnostics in routine clinical practice. *Nutrition*. 2017;7(2):58-63. (In Russ.) Кочнева Е. В., Кралеvsка М. В. Железодефицитные состояния и их экспресс-диагностика в повседневной клинической практике. *Вопросы диетологии*. 2017;7(2):58-63. doi:10.20953/2224-5448-2017-2-58-63.
8. Wintrobe MM. Anemia: classification and treatment on the basis of differences in the average volume and hemoglobin content of red corpuscles. *Arch Intern Med (Chic)*. 1934;54(2):256-80. doi:10.1001/archinte.1934.00160140099006.
9. Volkova SA, Borovkov NN. Basics of clinical haematology: students book. N. Novgorod.: Izdatelstvo Nizhegorodsky gos. Medicinskoj akademii, 2013. p. 400. (In Russ.) Волкова С. А., Боровков Н. Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. Н. Новгород.: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. p. 400. ISBN 978-5-7032-0882-3.
10. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2013;87(2):98-104.
11. Rumyantsev AG, Maschan AA, Chernov VM, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia. 2015. (In Russ.) Румянцев А. Г., Масчан А. А., Чернов В. М. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. 2015. <http://nodgo.org/sites/default/files/%D0%96%D0%94%D0%90%20%D0%B8%D1%81%D0%BF%D1%80.%29.pdf>
12. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 1, 2012 No. 572n "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)". <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70252632>.

Возможности оптической когерентной томографии в дифференциальной диагностике морфологии рестеноза и неоатеросклероза стента

Фомин В. Н.¹, Руденко Б. А.², Шаноян А. С.², Васильев Д. К.², Драпкина О. М.²

¹ГБУЗ города Москвы "Государственная клиническая больница им. С. П. Боткина" ДЗМ. Москва;

²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины"

Минздрава России. Москва, Россия

Несмотря на значительный прогресс в развитии эндоваскулярных технологий лечения ишемической болезни сердца, одним из главных недостатков этого вида лечения остается высокая частота рецидива симптомов стенокардии после вмешательства. Рецидив клиники ишемической болезни сердца в первый год после вмешательства чаще всего обусловлен развитием рестеноза стента — процессом, который преимущественно наблюдается после имплантации стентов без лекарственного покрытия. Имплантация стента с лекарственным покрытием эффективно подавляет пролиферативную реакцию гладкомышечных клеток, лежащую в основе развития рестеноза. Тем не менее, в отдаленные сроки стенты с лекарственным покрытием могут становиться местом развития неоатеросклероза вследствие воспалительных и аллергических реакций. Провести дифференциальную диагностику этих морфологических процессов с помощью традиционной коронарной ангиографии затруднительно. Новые методы внутрисосудистой визуализации, в частности оптическая когерентная томография, открывают новые

возможности для прижизненной визуализации патологических процессов в стенке, что иллюстрирует представленный клинический случай.

Ключевые слова: неоатеросклероз, рестеноз в стенке, оптическая когерентная томография.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/03-2020

Получена рецензия 09/09-2020

Принята к публикации 16/09-2020



Для цитирования: Фомин В. Н., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Васильев Д. К., Драпкина О. М. Возможности оптической когерентной томографии в дифференциальной диагностике морфологии рестеноза и неоатеросклероза стента. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2501. doi:10.15829/1728-8800-2020-2501

Optical coherence tomography in differential diagnosis of the morphology of in-stent restenosis and neoaterosclerosis

Fomin V. N.¹, Rudenko B. A.², Shanoyan A. S.², Vasiliev D. K.², Drapkina O. M.²

¹S.P. Botkin State Clinical Hospital. Moscow; ²National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

In spite of widespread use of coronary stents for the treatment of coronary artery disease (CAD), the recurrence of ischemia in the long-term period is still serious limitation of percutaneous coronary interventions. Recurrence of the CAD symptoms in the first year after the intervention is most often due to in-stent restenosis, which is mainly observed after implantation of bare-metal stents. The implantation of a drug-eluting stent effectively suppresses the smooth muscle proliferation underlying the restenosis. Nevertheless, drug-eluting stents can become a site for neoatherosclerosis in the long term due to inflammatory and allergic reactions. Differential diagnosis of these morphological processes using conventional coronary angiography is difficult. Novel methods of intravascular imaging, in particular, optical coherence tomography, provide intravital visualization of pathological processes in stent, which is presented in a current case report.

Key words: neoatherosclerosis, in-stent restenosis, optical coherence tomography.

Relationships and Activities: none.

Fomin V. N.* ORCID: 0000-0001-6988-579X, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-1927-7942, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
x-raysurgeon@mail.ru

Received: 19/03-2020

Revision Received: 09/09-2020

Accepted: 16/09-2020

For citation: Fomin V. N., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Vasiliev D. K., Drapkina O. M. Optical coherence tomography in differential diagnosis of the morphology of in-stent restenosis and neoaterosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2501. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2501

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: x-raysurgeon@mail.ru

Тел.: +7 (926) 622-98-41

[Фомин В. Н.* — врач рентгенолог, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-6988-579X, Руденко Б. А. — д. м. н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Шаноян А. С. — к. м. н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-1927-7942, Васильев Д. К. — м. н. с. отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Введение

В настоящее время эндоваскулярные методы заняли лидирующие позиции в лечении ишемической болезни сердца. Тем не менее, одним из главных недостатков эндоваскулярных вмешательств остается достаточно высокая частота повторных реваскуляризаций в зоне целевого сосуда, которая, по данным различных авторов, составляет от 5 до 15% [1]. В эпоху применения стентов без лекарственного покрытия подавляющее число повторных реваскуляризаций проводилось в первые полгода после первичного коронарного вмешательства, что было обусловлено развитием рестеноза стента, частота развития которого составляла от 15 до 40% в зависимости от особенностей поражения коронарного русла [2-4]. Морфологически развитие рестеноза было обусловлено пролиферативными процессами гладкомышечных элементов в области имплантации инородного тела. Появление в начале текущего столетия стентов с лекарственными покрытиями, подавляющими пролиферативные реакции, позволило существенно снизить уровень рестеноза и частоту повторных реваскуляризаций в течение первого года после вмешательства — по данным большинства исследователей эти показатели не превышают 10% [5-8]. Тем не менее, многие авторы отмечают тенденцию к увеличению числа повторных вмешательств в зоне целевого сосуда в более отдаленный срок (через 2 и 3 года) после имплантации стентов с лекарственным покрытием. Такую тенденцию многие исследователи объясняют более частым (по сравнению с непокрытыми эндопротезами) развитием неоатеросклероза в стенте. Провоцирующими факторами этого процесса признаются атерогенные свойства цитостатических препаратов и полимеров, используемых в качестве резервуара для лекарственного вещества. Прижизненная дифференциальная диагностика рестеноза и неоатеросклероза стента длительное время оставалась затруднительной вследствие ограничений традиционных методов визуализации — коронарной ангиографии (КАГ) и внутрисосудистого ультразвука. Появление методов с новыми принципами визуализации, в частности оптической когерентной томографии (ОКТ), позволяет выявить различия в морфологических процессах в имплантированном стенте, что демонстрирует приведенное ниже клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 50 лет, поступил в стационар в январе 2017 г в связи с тем, что после интенсивной физической нагрузки впервые в жизни отметил появление боли в грудной клетке. Пациент вызвал ско-

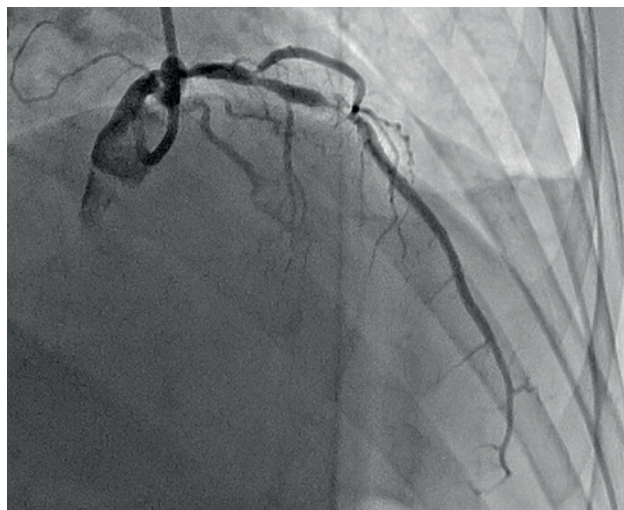


Рис. 1 Ангиография субтотального стеноза до стентирования.

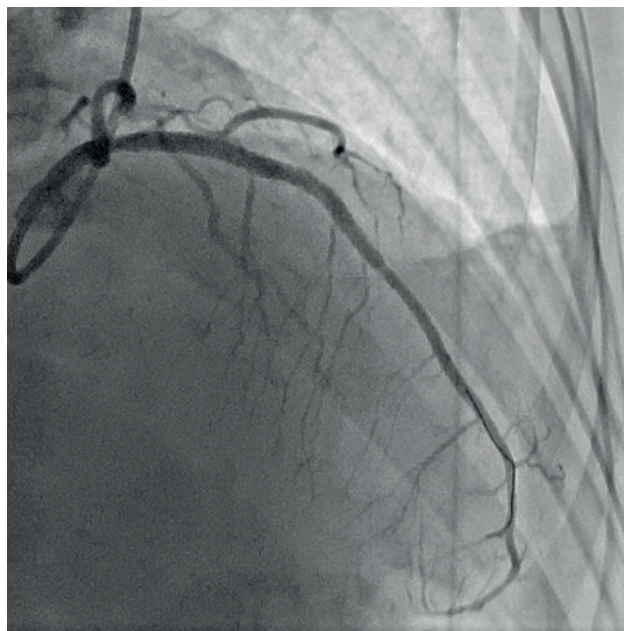


Рис. 2 Ангиография после стентирования.

рую медицинскую помощь, которая с направительным диагнозом “ишемическая болезнь сердца: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST” доставила пациента в отделение неотложной кардиологии. Выполнена диагностическая КАГ, которая выявила субтотальный (90%) стеноз передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) (рисунок 1).

Было проведено стентирование пораженного сегмента стентом без лекарственного покрытия размерами 3,5×23 мм (рисунок 2) с хорошим ангиографическим и клиническим эффектом: в госпиталь-



Рис. 3 Ангиография рестеноза ранее имплантированного голометаллического стента через 7 мес.

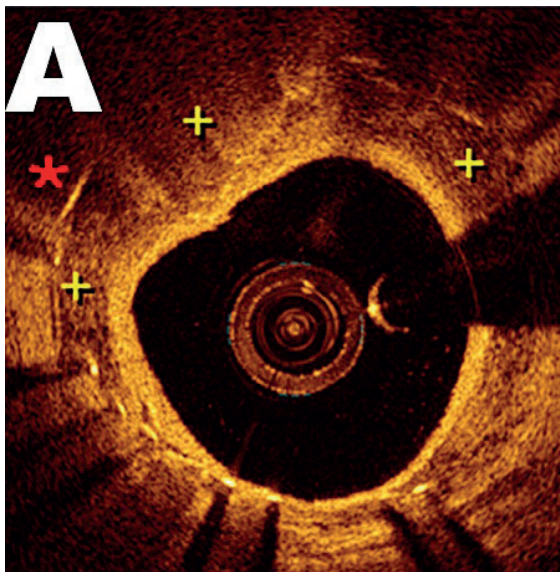


Рис. 4 ОКТ — картинка А.

ном периоде боли не рецидивировали, нарушений сократительной функции миокарда левого желудочка зарегистрировано не было. В течение полугода приступы стенокардии не беспокоили, пациент вел активный образ жизни. Однако через 7 мес. после выполненного вмешательства пациент отметил прогрессивное снижение толерантности к физической нагрузке, появление приступов стенокардии средних физических напряжений, а затем малых напряжений и покоя. Была выполнена плановая госпитализация в стационар, где после функционального обследования проведена КАГ. По данным КАГ был выявлен рестеноз 85-90% в месте имплантации

стента в ПМЖА (рисунок 3); для уточнения протяженности и степени стенозирования проведена дополнительная визуализация пораженного сегмента с помощью ОКТ. При анализе результатов ОКТ выявлено следующее: балки стента хорошо визуализируются (отмечены красным крестиком на рисунке 4), стент полностью расправлен, имеет правильную геометрию, в просвете имплантированного стента определяется высокоинтенсивный сигнал от интимальной оболочки (желтого цвета) и менее интенсивный сигнал (коричневого цвета) от гиперплазированных гладкомышечных элементов медиальной оболочки, занимающих в просвете имплантированного стента >50% площади поперечного сечения имплантированного эндопротеза.

Таким образом, клинический и ангиографический диагноз рестеноза стента был подтвержден и дополнительно выявлена его морфологическая составляющая — гиперплазированные гладкомышечные элементы (на рисунке отмечены крестиком желтого цвета). Учитывая наличие имплантированного стента без лекарственного покрытия, развитие клинически значимого рестеноза, сопровождающегося возвратом симптомов стенокардии, принято решение об имплантации стента с лекарственным покрытием. Для покрытия пораженного участка был имплантирован стент Xience (Abbott Vascular) 3,5×28 мм с хорошим клиническим и ангиографическим эффектом. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями регулярного функционального обследования 1 раз в полгода. В течение последующих 2 лет пациент не предъявлял жалоб, принимал рекомендованную антиагрегантную и холестеринснижающую терапию, проходил регулярные функциональные обследования, при которых признаки ишемии не выявлялись. Тем не менее, по истечении 2 лет пациент стал отмечать резкое снижение толерантности к физической нагрузке, появление затяжных приступов стенокардии, в связи с чем был госпитализирован в стационар с диагнозом нестабильная стенокардия. Проведенная КАГ выявила наличие повторного рестеноза (80%) в области ранее имплантированных стентов в ПМЖА, рентгенморфология которого визуально не отличалась от первичного рестеноза, развившегося 2 года назад (рисунок 5). Также было выявлено гемодинамически значимое поражение огибающей (стеноз 80%) и правой (стеноз 75%) коронарных артерий, пограничное поражение ствола левой коронарной артерии (стеноз 40%). Было принято решение о проведении ОКТ, которая выявила ряд существенных особенностей в области имплантированных стентов в ПМЖА (рисунок 6). Балки имплантированных стентов хорошо визуализируются (отмечены красным крестиком), а в их просвете визуализируются патологические массы различной степени окрашенности. Гиперплазированные

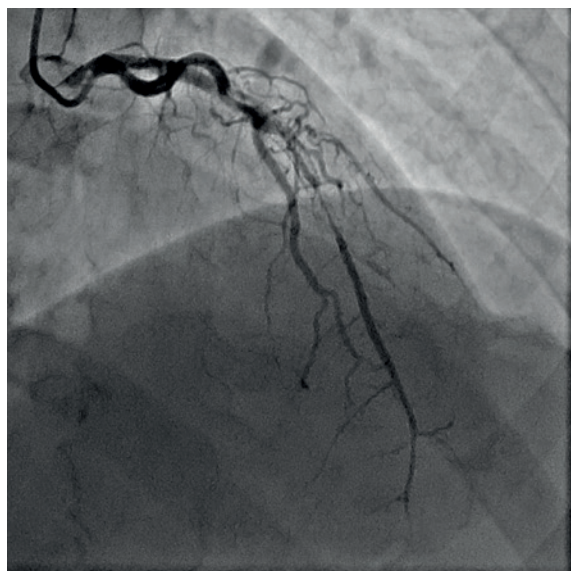


Рис. 5 Ангиография рестеноза ранее имплантированного стента с лекарственным покрытием через 24 мес.

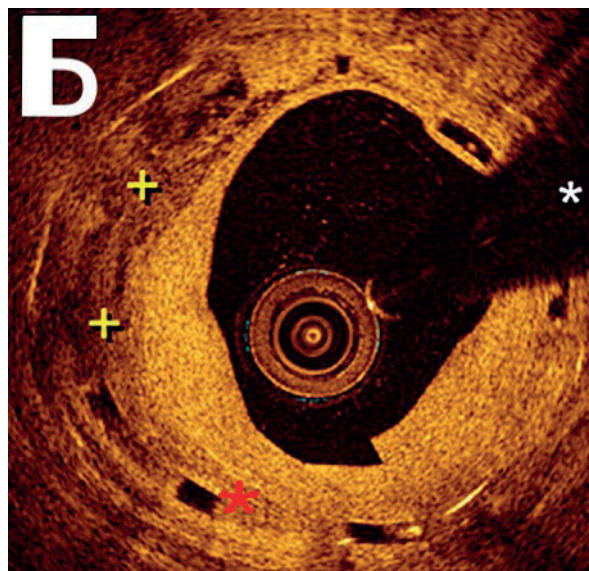


Рис. 6 ОКТ — картинка Б.

гладкомышечные элементы (отмечены желтым крестиком) занимают незначительную часть просвета сосуда, большая часть просвета занимает атеросклеротическая бляшка (АСБ) желтого цвета.

При этом капсула АСБ не визуализируется четко на всем протяжении, что может свидетельствовать о ее нестабильности и потенциальной клинической опасности. На возможную нестабильность АСБ также указывает ее эксцентрическая форма в отличие от концентрической формы гладкомышечной гиперплазии, наблюдаемой при развитии рестеноза в первый год после стентирования [9-12]. Тактика лечения пациента была выбрана следующая: учитывая наличие многососудистого поражения, высокий Syntax Score, было принято решение направить пациента на проведение операции аортокоронарного шунтирования.

Заключение

Таким образом, данные внутрисосудистой визуализации, полученные с помощью ОКТ, свидетельствуют о существенных различиях в морфологических процессах, протекающих в различные сроки после имплантации стентов. В течение первого года после имплантации стента патологическим процессом, приводящим к потере просвета стента, является гиперплазия гладкомышечных эле-

ментов. В более поздние сроки (через 1 год после имплантации стентов и позднее) происходит эндотелизация просвета стента — образование так называемой “неоинтимы”. Как показывают результаты нескольких последних клинических исследований, неоинтима также может стать местом развития “неоатеросклероза”, при этом неоатеросклероз может протекать агрессивно с наличием воспалительного компонента, истончением капсулы АСБ, что способствует повышенному риску ее разрыва [3, 5]. Представленный клинический случай с использованием современных методов визуализации доказывает, что наиболее вероятный механизм потери просвета и возврата стенокардии в позднем периоде после стентирования (≥ 1 год) — развитие неоатеросклероза стента с типичными признаками АСБ: эксцентрическая форма, характерная для АСБ световая гамма ОКТ-сигнала, наличие фиброзной капсулы). Выявляемые с помощью ОКТ различия в морфологии патологических процессов и времени их возникновения могут иметь существенное значение для прогностической значимости и выбора оптимальной тактики лечения таких пациентов.

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

Литература/References

1. Muramatsu T, Onuma Y, Zhang YJ, et al. Progress in treatment by percutaneous coronary intervention: the stent of the future. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66(6):483-96. doi:10.1016/j.rec.2012.12.009.
2. Nakamura D, Yasumura K, Nakamura H, et al. Different neoatherosclerosis patterns in drug-eluting- and bare-metal stent restenosis — optical coherence tomography study. *Circ J.* 2019;83(2):313-9. doi:10.1253/circj.CJ-18-0701.
3. Yahagi K, Kolodgie FD, Otsuka F, et al. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:79-98. doi:10.1038/nrcardio.2015.164.
4. Mazin I, Paul G, Asher E. Neoatherosclerosis — From basic concept to clinical implication. *Thromb Res.* 2019;178:12-6. doi:10.1016/j.thromres.2019.03.016.
5. Shlofmitz E, Iantorno M, Waksman R. Restenosis of drug-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12:e007023. doi:10.1161/circinterventions.118.007023.
6. Cui Y, Liu Y, Zhao F, et al. Neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation: roles and mechanisms. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:5924234. doi:10.1155/2016/5924234.
7. Park SJ, Kang SJ, Virmani R, et al. In-stent Neoatherosclerosis. A final common pathway of late stent failure. *JACC* 2012;59(23):2051. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.909.
8. Komiyama H, Takano M, Hata N, et al. Neoatherosclerosis: Coronary stents seal atherosclerotic lesions but result in making a new problem of atherosclerosis. *World J Cardiol.* 2015;7(11):776-83. doi:10.4330/wjc.v7i11.776.
9. Xhepa E, Byrne RA, Rivero F, et al. Qualitative and quantitative neointimal characterization by optical coherence tomography in patients presenting with in-stent restenosis. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(9):1059-68. doi:10.1007/s00392-019-01439-5.
10. Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *Eur Heart J.* 2015;36(32):2147-59. doi:10.1093/eurheartj/ehv205.
11. Buccheri D, Piraino D, Andolina G, et al. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J Thorac Dis.* 2016;8(10):E1150-62. doi:10.21037/jtd.2016.10.93.
12. Komkov AA, Mazaev VP, Ryazanova SV. Neoatherosclerosis in the stent. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(6):626-33. (In Russ.) Комков А.А., Мазаев В.П., Рязанова С.В. Неоатеросклероз в стенте. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(6):626-33. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-6-626-633.

Семейная гиперхолестеринемия: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь

Близнюк С. А.¹, Бубнова М. Г.¹, Ежов М. В.²

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России. Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России. Москва, Россия

Семейная гиперхолестеринемия является наиболее распространенным наследственным заболеванием, характеризующимся повышением концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности и преждевременным развитием сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Диагностика и лечение таких больных сопряжены с определенными трудностями. В данном обзоре приведены данные о распространенности семейной гиперхолестеринемии, рассмотрены особенности выявления больных с подобным диагнозом, профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, обсуждены вопросы назначения гиполипидемической терапии.

Ключевые слова: гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, холестерин липопротеинов низкой плотности, гиполипидемическая терапия, статины.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/04-2020

Получена рецензия 26/04-2020

Принята к публикации 18/05-2020



Для цитирования: Близнюк С. А., Бубнова М. Г., Ежов М. В. Семейная гиперхолестеринемия: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2532. doi:10.15829/1728-8800-2020-2532

Familial hypercholesterolemia: current status of the problem, treatment, and prevention

Bliznyuk S. A.¹, Bubnova M. G.¹, Ezhov M. V.²

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

Familial hypercholesterolemia is the most common hereditary disease characterized by an increase in low density lipoprotein cholesterol levels and the premature development of atherosclerosis-related cardiovascular diseases. Diagnosis and treatment of such patients are associated with certain difficulties. This review presents data on the prevalence of familial hypercholesterolemia, identification of patients with such a diagnosis, prevention of adverse cardiovascular events, and also discusses the appointment of lipid-lowering therapy.

Key words: heterozygous familial hypercholesterolemia, low density lipoprotein cholesterol, lipid-lowering therapy, statins.

Bliznyuk S. A.* ORCID: 0000-0002-2619-1592, Bubnova M. G. ORCID: 0000-0003-2250-5942, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552.

*Corresponding author: sabliznyuk@mail.ru

Received: 08/04-2020

Revision Received: 26/04-2020

Accepted: 18/05-2020

For citation: Bliznyuk S. A., Bubnova M. G., Ezhov M. V. Familial hypercholesterolemia: current status of the problem, treatment, and prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2532. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2532

Relationships and Activities: none.

апо — апобелок, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин(а), ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — протеин конвертаза субтилизин-кexсинового типа 9.

Распространенность семейной гиперхолестеринемии (СГХС)

Распространенность гетерозиготной СГХС в популяции, как считалось ранее, составляла 1 на 500 человек [1]. Данные, полученные в последние годы,

указывают на большую распространенность СГХС до 1:250 человек [2]. На основании результатов исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации) среди жителей Тюменской и Кемеров-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sabliznyuk@mail.ru

Тел.: +7 (906) 794-72-74

[Близнюк С. А.* — м.н.с. отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-2619-1592, Бубнова М. Г. — руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Ежов М. В. — г.н.с. отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552].

ской областей распространенность определенной СГХС составила 1:407 человек, а вероятной СГХС — 1:148 [3]. Расчеты показывают, что >90% больных с СГХС в мире не выявлены, а значит не получают должного лечения [1, 4].

Этиология и патогенез СГХС

В зависимости от пути наследования выделяют гетерозиготную СГХС, при которой дефектный ген передается от одного из родителей, и гомозиготную СГХС, при которой дефектный ген наследуется от обоих родителей. По типу наследования различают аутосомно-доминантную и аутосомно-рецессивную СГХС, которая встречается крайне редко. Аутосомно-доминантная СГХС связана с возникновением мутаций в генах *LDLR* [5], *APOB* [6] и *PCSK9* [7]. Это означает, что в семьях, где один из родителей имеет доминантный мутантный аллель, вероятность наследования патологического аллеля составляет 50%. Мутации гена *LDLRAP1* — белка-адаптера рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛНП), унаследованные от обоих родителей, приводят к развитию аутосомно-рецессивной СГХС [8]. У больных с гомозиготной формой СГХС, связанной с мутациями гена *LDLRAP1*, наблюдаются в крови очень высокий уровень холестерина ЛНП (ХС ЛНП) и массивные ксантомы. Однако, в отличие от гомозиготной формы СГХС с аутосомно-доминантным путем наследования, у родителей гиперхолестеринемия (ГХС) отсутствует [9]. Наиболее распространенное генетическое нарушение при СГХС связано с мутацией гена *LDLR*, локализованного в коротком плече 19 хромосомы [10]. Нуклеотидная цепь гена ЛНП-рецептора состоит из >45 тыс. нуклеотидов. Наиболее частая причина СГХС — это мутации потери функции (loss-of-function) в гене *LDLR*, имеющие кодоминантный аутосомный тип наследования [11].

Апобелок (апо) В действует как лиганд для рецептора ЛНП. АпоВ существует в виде двух изоформ: апоВ48 и апоВ100 и контролируется геном *APOB*. Ген, кодирующий апоВ100, локализуется во второй хромосоме. Мутации гена *APOB* (“семейный дефект апоВ”) приводят к нарушению связывания частиц ЛНП с рецептором ЛНП, что способствует повышению концентрации ХС ЛНП в крови [6]. Этот тип мутации чаще встречается в странах Западной Европы.

Около 1-2% случаев СГХС связано с мутациями гена *PCSK9*, кодирующего синтез пропротеин конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (*PCSK9*), участвующей в деградации рецепторов к ЛНП и, тем самым, регулирующей их количество [1, 7]. Мутации усиления функции (gain-of-function) гена *PCSK9* приводят к уменьшению рецепторов ЛНП. У пациентов, имеющих данную мутацию, наблюдается высокий уровень ХС ЛНП; риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) у таких пациентов выше, чем у больных с мутацией гена

LDLR [12]. При наследовании двух мутантных аллелей возникает компаундная гетерозигота, клинически трудно отличимая от гомозиготной формы СГХС, но чаще имеющая более низкий уровень ХС ЛНП [13].

Клинические особенности СГХС

В большинстве случаев концентрация общего ХС при гетерозиготной СГХС колеблется от 8 до 15 ммоль/л, при гомозиготной СГХС — от 12 до 30 ммоль/л [1]. В результате выраженной ГХС развивается атеросклеротическое поражение сосудов, в первую очередь коронарных, приводящее к раннему возникновению ИБС. Избыток ХС откладывается в коже и сухожилиях, формируя ксантомы, локализующиеся, как правило, в области сухожильных разгибателей пальцев рук и ахилловых сухожилий [13]. Ксантелазмы более характерны для гетерозиготной СГХС, хотя могут встречаться и при гомозиготной форме СГХС [14], а также у лиц с нормальным уровнем ХС [15].

Накопление ХС в радужке глаза формирует липоидную дугу роговицы. Наличие липоидной дуги роговицы — это патогномоничный признак СГХС только в случае ее выявления в возрасте до 45 лет.

В исследовании Копенгагенской популяции (Copenhagen General Population Study) в 2016г были получены данные по анализу 46200 больных с известным уровнем липопротеина(а) (Лп(а)) и полиморфизмом гена *LPA*, к которым применялись критерии диагностики СГХС. Доказано, что гиперлипопротеидемия(а) может обуславливать 25% диагностированных случаев СГХС. При этом подтверждена прямая связь между уровнем Лп(а) и риском возникновения инфаркта миокарда у больных с СГХС [16].

Лп(а) представляет собой частицу ЛНП, в которой апоВ100 соединен ковалентной дисульфидной связью с апо(а). Лп(а) обладает выраженным атерогенным потенциалом и проявляет протромботические и провоспалительные свойства [13, 14]. Плазменная концентрация Лп(а) детерминирована генетически и находится под контролем гена *LPA*. Гиперлипопротеидемия(а) — независимый фактор риска развития ИБС, инфаркта миокарда, ишемического инсульта и атеросклеротического поражения периферических артерий [17-19].

В метаанализе 27 исследований (n=41831; 16% участников имели сердечно-сосудистые заболевания — ССЗ), посвященном изучению влияния различных факторов риска на развитие ССЗ у больных СГХС, была выявлена ассоциация наличия ССЗ с возрастом (отношение шансов (ОШ) 1,7 при 95% доверительном интервале (ДИ): 1,03-1,1), мужским полом (ОШ 1,95 при 95% ДИ: 1,68-2,23), артериальной гипертензией (ОШ 2,11 при 95% ДИ: 1,64-2,58), сахарным диабетом (ОШ 1,95 при 95% ДИ: 1,33-2,57), индексом массы тела (ОШ 1,04 при 95% ДИ:

1,03-1,05), курением (ОШ 1,71 при 95% ДИ: 1,30-2,12), концентрацией Лп(а) (ОШ 1,9 при 95% ДИ: 1,1-2,71), уровнем ХС липопротеинов высокой плотности (ОШ 1,39 при 95% ДИ: 1,24-1,53) и отягощенной наследственностью по раннему развитию ССЗ (ОШ 1,83 при 95% ДИ: 1,58-2,07) [20].

По данным регистрового исследования SAFE-HEART (SpAnish Familial hypercholesterolaemia cohort study) (2404 больных с генетически подтвержденным диагнозом СГХС, средний период наблюдения — 5,5 лет, зарегистрировано 12 фатальных и 122 нефатальных сердечно-сосудистых событий) были выявлены предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: возраст, мужской пол, атеросклеротическое ССЗ, артериальная гипертония, ожирение, активное курение, высокая концентрация ХС ЛНП и Лп(а). Полученные результаты легли в основу Шкалы расчета 5-летнего риска развития атеросклеротических ССЗ у больных с СГХС — SAFEHEART-RE (SAFEHEART risk-equation) [21].

Диагностика СГХС

Для установления диагноза гетерозиготной СГХС используются диагностические критерии, разработанные в Великобритании в рамках регистра Simon Broome [22], в Нидерландах — критерии DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) [23] и в США — критерии MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths) [24]. Чаще в клинической практике применяют критерии DLCN, учитывающие раннее развитие ИБС или значимое атеросклеротическое поражение периферических артерий, наличие липоидной дуги роговицы у лиц моложе 45 лет, сухожильных ксантом, высокого уровня ХС ЛНП, раннее развитие ССЗ и ГХС у близких родственников. Итоговая сумма баллов позволяет выставить “определенный”, “вероятный” или “возможный” диагноз СГХС. У 20-30% пациентов с клиническим диагнозом СГХС дислипидемия имеет полигенный характер [25]. Для подтверждения диагноза гетерозиготной СГХС выполняется молекулярно-генетическое исследование, направленное на обнаружение патогенных или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* [26].

Наиболее рациональным подходом к выявлению новых случаев СГХС является каскадный скрининг, включающий обследование родственников пробанда [26, 27]. Реализация программ каскадного скрининга в Нидерландах привела к выявлению >28 тыс. новых случаев СГХС [1]. Каскадный скрининг может быть фенотипическим и базироваться на клинических проявлениях СГХС, либо генетическим — с выполнением молекулярно-генетического исследования и поиском мутации, выявленной у пробанда. Фенотипический каскадный скрининг проводится с использованием британских биохимических критериев СГХС для родственников

NICE (National Institute for Clinical Excellence). Выявление патологического варианта аллелей, даже при нормальном уровне липидов, позволяет выставить диагноз СГХС [26].

Лечение СГХС

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза, целевые уровни ХС ЛНП зависят от категории сердечно-сосудистого риска [28]. Больных с атеросклеротическими ССЗ относят к категории очень высокого риска. Целью гиполипидемической терапии у таких больных является снижение концентрации ХС ЛНП не менее чем на 50% от исходной и <1,4 ммоль/л (класс рекомендаций I; уровень доказательств C). При отсутствии атеросклеротического ССЗ или значимого фактора риска пациенты с СГХС относятся к категории высокого риска с целевым уровнем ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (класс I; уровень C).

Статины — первая линия медикаментозной гиполипидемической терапии больных с СГХС. Механизм действия этих препаратов основан на конкурентном ингибировании 3-гидрокси-3-метилглютарил коэнзим-А редуктазы, катализирующей синтез эндогенного ХС в организме. Лечение следует начинать с высокоинтенсивной терапии статинами (уровень I; класс A), что предполагает назначение аторвастатина в дозе 40-80 мг или розувастатина — 20-40 мг [28].

Несмотря на раннее начало лечения и прием высоких доз статинов, у части больных с СГХС не удается добиться оптимального снижения уровня ХС ЛНП и стабилизации атеросклеротического процесса [29]. При недостижении целевого уровня ХС ЛНП рекомендовано добавление эзетимиба (класс I; уровень C). Эзетимиб — ингибитор абсорбции холестерина, механизм действия препарата связан с воздействием на белок, подобный белку Ниманн-Пика С1 (NPC1L1), расположенного в клеточной мембране энтероцитов тонкого кишечника протеина и ответственного за первичное всасывание ХС [30].

В настоящее время появился новый класс лекарственных средств — человеческие моноклональные антитела, ингибирующие белок PCSK9. В результате снижения уровня свободной PCSK9 увеличивается количество рецепторов к ЛНП и уменьшается содержание ХС ЛНП в плазме крови [31]. Ингибиторы PCSK9 рекомендованы больным СГХС, относящимся к категории очень высокого ССЗ риска, при недостижении целевого уровня ХС ЛНП на фоне приема максимально переносимых доз статинов в сочетании с эзетимибом или при их непереносимости (класс I; уровень C).

Эффективность двойной или тройной гиполипидемической терапии изучали в многочисленных исследованиях. Так, в рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование RUTHERFORD-2

(The RedUction of LDL-C with PCSK9 InhibiTiOn in HEteRozygous Familial HyperchOlesteRolemia Disorder-2) включались пациенты (n=331) с гетерозиготной СГХС, принимавшие максимально переносимую гиполипидемическую терапию с уровнем ХС ЛНП $>2,6$ ммоль/л. В группе терапии эволокумабом в дозе 140 и 420 мг по сравнению с группой плацебо было отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 60-68% и Лп(а) на 32% [32].

Эффективность назначения алирокумаба больным с гетерозиготной СГХС оценивалась в четырех 78-недельных плацебо-контролируемых исследованиях (ODYSSEY FH I, FH II, LONG TERM и HIGH-FH). При этом пациенты получали максимально переносимую терапию статинами, а часть — комбинированную гиполипидемическую терапию. В исследовании ODYSSEY FH I-II (Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy) участвовали больные (n=735) с атеросклеротическими ССЗ и уровнем ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л, а также лица без ССЗ с ХС ЛНП $\geq 2,6$ ммоль/л; в исследованиях ODYSSEY HIGH FH и LONG TERM — лица (n=522) с исходным уровнем ХС ЛНП $\geq 4,1$ и $\geq 1,8$ ммоль/л, соответственно. В этих исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность алирокумаба: на 24 нед. лечения снижение уровня ХС ЛНП составило 48,8% при введении 75 или 150 мг алирокумаба и на 55% — при введении 150 мг алирокумаба. На терапии алирокумабом отмечено значимое снижение уровня апоВ, ХС, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, и Лп(а) по сравнению с плацебо [33-36].

Тем не менее, у части больных с СГХС прием гиполипидемической терапии не позволяет добиться снижения уровня ХС ЛНП до целевых значений. Применение афереза липопротеинов показано больным с гетерозиготной СГХС при наличии ССЗ атеросклеротического генеза и недостаточной эффективности максимально переносимой гиполипидемической терапии (класс I, уровень А): при уровне ХС ЛНП $\geq 4,1$ ммоль/л; при прогрессировании атеросклеротического процесса, несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛНП. Аферез также рекомендован больным с гетерозиготной СГХС, имеющим ССЗ, при повышении концентрации Лп(а) >60 мг/дл (класс I, уровень В) [37].

Результаты регистра Simon Broome показали, что в отсутствие лечения больные с СГХС имеют 100-кратное увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений в возрасте 20-39 лет и 4-кратное в возрасте 40-59 лет [38]. Но даже на терапии статинами у пациентов с СГХС сохраняется 2-кратное увеличение риска ИБС в сравнении с их здоровыми родственниками [39].

В настоящее время на территории РФ проводится многоцентровое регистрационное исследование

РЕНЕССАНС (Регистр пациенТов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недоСтаточной эффективНоСТЬю проводимой гиполипидемической терапии), в которое включено 1208 больных с СГХС. При включении средний уровень общего ХС составил $9,4 \pm 2,3$ ммоль/л, ХС ЛНП — $6,6 \pm 2,1$ ммоль/л, ИБС была диагностирована у 45% лиц, гиперлипопротеинемия(а) (Лп(а) ≥ 30 мг/дл) выявлена у 42% лиц. На момент включения в регистр лишь 27% больных СГХС принимали статины, в т.ч. 3% лиц находились на комбинированной гиполипидемической терапии. По данным на декабрь 2018г, 873 (72%) пациента с СГХС принимали статины, в т.ч. в высокоинтенсивном режиме — 61%, умеренно-интенсивном режиме — 39%, эзетимиб в комбинации к статинам — 11%, ингибиторы PCSK9 — 27 (2,2%) человек [40]. В небольшом наблюдательном исследовании больных с гетерозиготной СГХС (n=247), включенных в ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России, в течение 2 лет наблюдения было зарегистрировано 12 (5%) нефатальных сердечно-сосудистых событий. С их развитием ассоциировались ИБС — относительный риск (ОР) 9,01; 95% ДИ: 2,44-33,29 ($p=0,0001$), атеросклероз сонных артерий со стенозированием просвета $>30\%$ — ОР 9,37; 95% ДИ: 3,01-29,17 ($p=0,008$) и концентрация Лп(а) ≥ 50 мг/дл — ОР 4,02; 95% ДИ: 1,96-13,39 ($p=0,013$). Среди 114 больных с СГХС, принимающих статины, целевого уровня ХС ЛНП $<2,6$ ммоль/л, соответствующего категории высокого риска, достигли 13% пациентов, уровня ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л — 6% больных очень высокого сердечно-сосудистого риска [41].

Дальнейшие перспективы

К настоящему времени опубликованы результаты первого клинического исследования, посвященного применению нового инъекционного лекарственного препарата инклизиран, механизм действия которого связан с подавлением синтеза PCSK9 путем воздействия на малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту [42]. Продemonстрировано устойчивое снижение уровня ХС ЛНП на 53% через 180 дней после двух инъекций препарата. Данные, полученные в последующих исследованиях, показали, что введение препарата 2 раза в год с интервалом в 6 мес. позволяет добиться устойчивого снижения уровня ХС ЛНП до 50% у больных с ССЗ атеросклеротического генеза на фоне приема максимальной гиполипидемической терапии [43].

Бемпедоевая кислота представляет собой новый лекарственный препарат, механизм действия которого связан с ингибированием фермента адензинтрифосфат цитратлиазы, катализирующей превращение цитрата в ацетилкоэнзим А в цикле реакций синтеза ХС. Бемпедоевая кислота не ак-

тивна в скелетных мышцах и потому представляется перспективной для использования у больных с непереносимостью статинов. В третьей фазе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CLEAR (Cholesterol Lowering via BEmpedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen) Serenity, в которое были включены 345 больных с непереносимостью статинов, показано, что на фоне приема препарата в дозе 180 мг уровень ХС ЛНП снизился на 21,4% — 95% ДИ: от -25,1% до -17,7% ($p < 0,001$) через 12 нед., концентрация высокочувствительного С-реактивного белка уменьшилась на 24,3% ($p < 0,001$). Профиль безопасности и переносимости бемпедоевой кислоты был сопоставим с плацебо [44]. В исследовании CLEAR Harmony ($n=2230$) бемпедоевая кислота назначалась пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза и/или гетерозиготной СГХС, у которых максимальная терапия статинами не приводила к достижению целевых уровней ХС ЛНП. Назначение бемпедоевой кислоты сопровождалось значимым снижением концентрации ХС ЛНП на 16,5% в сравнении с группой плацебо [45].

Литература/References

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90. doi:10.1093/eurheartj/ehd273.
2. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;9(7):e016461. doi:10.1136/bmjopen-2017-016461.
3. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. 2017;12(7):e0181148. doi:10.1371/journal.pone.0181148.
4. Nordestgaard BG, Benn M. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? *Eur Heart J*. 2017;38(20):1580-3. doi:10.1093/eurheartj/ehx136.
5. Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem*. 1974;249(16):5153-62.
6. Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 1993;104(1-2):1-18. doi:10.1016/0021-9150(93)90171-p.
7. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-6. doi:10.1038/ng1161.
8. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):407-20. doi:10.1093/aje/kwh236.
9. Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, et al. Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2541-7. doi:10.1210/jc.2002-021487.
10. Yamamoto T, Davis CG, Brown MS, et al. The human LDL receptor: a cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell*. 1984;39(1):27-38. doi:10.1016/0092-8674(84)90188-0.
11. Soutar AK, Naoumova R.P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(4):214-25. doi:10.1038/ncpcardio0836.
12. Hopkins PN, Defesche J, Fouchier SW, et al. Characterization of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Caused by PCSK9 Gain of Function Mutations and Its Specific Treatment With Alirocumab, a PCSK9 Monoclonal Antibody. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(6):823-31. doi:10.1161/CIRCGENETICS.115.001129.
13. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:2863-913. ISBN 978-0-071-36321-1.
14. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):844-53. doi:10.1093/eurheartj/ehq386.
15. Kwiterovich PO, Fredrickson DS, Levy RI. Familial hypercholesterolemia (one form of familial type II hyperlipoproteinemia). A study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood. *J Clin Invest*. 1974;53(5):1237-49. doi:10.1172/JCI107670.
16. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(7):577-87. doi:10.1016/S2213-8587(16)30042-0.
17. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2518-28. doi:10.1056/NEJMoa0902604.
18. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2160-7. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.080.
19. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of

Заключение

Несмотря на многочисленные скрининговые программы, направленные на раннее выявление СГХС, проблема ее несвоевременной диагностики по-прежнему актуальна во всем мире. Отдельное место занимает отсутствие или низкая эффективность гиполипидемической терапии у лиц с уже диагностированной СГХС. Большую проблему представляет и низкая приверженность гиполипидемической терапии, обусловленная, главным образом, боязнью побочных эффектов статинов, а также отсутствием клинических проявлений ГХС. Комбинированная гиполипидемическая терапия с применением статинов, эзетимиба, ингибиторов PCSK9 позволяет у существенного количества больных добиваться целевого уровня ХС ЛНП. В особо тяжелых случаях возможно назначение афереза липопротеинов.

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

- Myocardial Infarction. JAMA. 2009;301(22):2331-9. doi:10.1001/jama.2009.801.
20. Akioyamen LE, Genest J, Chu A, et al. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. J Clin Lipidol. 2019;13(1):15-30. doi:10.1016/j.jacl.2018.10.012.
21. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). Circulation. 2017;135(11):2133-2144. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541.
22. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ 1991;303(6807):893-6. doi:10.1136/bmj.303.6807.893.
23. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. Lancet. 2001;357(9251):165-8. doi:10.1016/S0140-6736(00)03587-X.
24. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am J Cardiol. 1993;72(2):171-6.
25. Wang J, Dron JS, Ban MR, et al. Polygenic versus monogenic causes of hypercholesterolemia ascertained clinically. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(12):2439-45. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308027.
26. Hopkins PN, Lane SR. Genotype-guided diagnosis in familial hypercholesterolemia: clinical management and concerns. Curr Opin Lipidol. 2017;28(2):144-51. doi:10.1097/MOL.0000000000000397.
27. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, et al. Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2000;4(29):1-123. doi:10.3310/hta4290.
28. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
29. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, et al. Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients With Familial Hypercholesterolemia: 5-Year SAFEHEART Registry Follow-Up. J Am Coll Cardiol. 2016;67(11):1278-85. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.008.
30. Garcia-Calvo M, Lisnock HG, Bull BE, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) Proc Natl Acad Sci. 2005;102(23):8132-7. doi:10.1073/pnas.0500269102.
31. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2014;54:273-93. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025.
32. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385(9965):331-40. doi:10.1016/S0140-6736(14)61399-4.
33. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. Cardiovasc Drugs Ther. 2016;30(5):473-83. doi:10.1007/s10557-016-6685-y.
34. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 2015;36(43):2996-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehv370.
35. Kastelein JJ, Hovingh GK, Langslet G, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2017;11(1):195-203. doi:10.1016/j.jacl.2016.12.004.
36. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372(16):1489-99. doi:10.1056/NEJMoa1501031.
37. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquil N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J Clin Apher. 2016;31(3):149-62. doi:10.1002/jca.21470.
38. Neil A, Cooper J, Betteridge J, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. Eur Heart J. 2008;29(21):2625-33. doi:10.1093/eurheartj/ehn422.
39. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, et al. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. J Am Coll Cardiol. 2016;68(3):252-60. doi:10.1016/j.jacc.2016.04.054.
40. Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). Russian Journal of Cardiology. 2019;(5):7-13. (In Russ.) Езов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Российский кардиологический журнал. 2019;(5):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
41. Bliznyuk SA, Rozhkova TA, Ezhov MV, et al. Lipid-lowering Therapy and Predictors of Outcomes in Patients with heterozygous Familial Hypercholesterolemia. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2019;37(4):36-45. (In Russ.) Близняк С.А., Рожкова Т.А., Езов М.В., и др. Особенности гиполипидемической терапии и предикторы исходов у больных с семейной гиперхолестеринемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2019;37(4):36-45. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0004.
42. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med. 2017;376:1430-40. doi:10.1056/NEJMoa1615758.
43. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of 1 or 2 Doses of Inclisiran on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: One-Year Follow-up of the ORION-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2019;4(11):1067-75. doi:10.1001/jamacardio.2019.3502.
44. Jia X, Virani SS. CLEAR Serenity Trial: More Clarity for the Future of Bempedoic Acid in Patients Unable to Take Statins? J Am Heart Assoc. 2019;8(7):e012352. doi:10.1161/JAHA.119.012352.
45. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2019;380(11):1022-32. doi:10.1056/NEJMoa1803917.

Прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах

Драпкина О. М., Джигоева О. Н.

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

Частота осложнений, связанных с оперативным вмешательством, за последние 30 лет существенно снизилась, однако последствия после хирургических манипуляций все еще являются серьезной клинической проблемой. Выявление интра- и послеоперационного повреждения миокарда является сложной задачей, поскольку почти половина всех осложнений отмечается у пациентов, исходно не входящих в группу высокого риска без заболеваний сердца в анамнезе. В настоящее время несколько крупных исследований и мета-анализов, результаты которых были опубликованы за последние 5 лет, рекомендуют использование определения мозговых натрийуретических пептидов для стратификации риска у всех пациентов, готовящихся к плановой внесердечной хирургической операции, с целью улучшения послеоперационного исхода. Мониторинг уровня натрийуретических пептидов у пациентов в течение всего периоперационного периода может способствовать лучшему пониманию патофизиологии развития кардиальных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. Внедрение новых критериев позволит качественно улучшить оказание помощи комор-

бидным пациентам, снизить количество послеоперационных осложнений и улучшить междисциплинарные взаимодействия специалистов в рамках командной работы.

Ключевые слова: внесердечные хирургические вмешательства, мозговой натрийуретический пептид, стратификация сердечно-сосудистого риска, прогноз послеоперационных осложнений.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/04-2020

Получена рецензия 23/04-2020

Принята к публикации 04/06-2020



Для цитирования: Драпкина О. М., Джигоева О. Н. Прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2558. doi:10.15829/1728-8800-2020-2558

Predictive value of brain natriuretic peptide for cardiovascular risk assessment in non-cardiac surgery

Drapkina O. M., Dzhiyeva O. N.

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

The incidence of postoperative complications has decreased significantly over the past 30 years, but the consequences after surgery are still a serious clinical problem. Identifying intra- and postoperative myocardial injury is a challenging task, since almost half of all complications occur in patients who were not initially at high risk without a history of heart disease. Currently, several large studies and meta-analyses over the past 5 years recommend the determining brain natriuretic peptide (BNP) levels for risk stratification in all patients scheduled for elective non-cardiac surgery in order to improve the postoperative outcome. Monitoring of BNP level during the entire perioperative period can contribute to a better understanding of the pathophysiology of cardiac complications in non-cardiac surgery. The introduction of new criteria will qualitatively improve care to patients with comorbidities, reduce the number of postoperative complications and improve interdisciplinary interactions of specialists.

Key words: non-cardiac surgery, brain natriuretic peptide, cardiovascular risk stratification, prognosis of postoperative complications.

Relationships and Activities: none.

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

*Corresponding author: dzhiyevaon@gmail.com

Received: 17/04-2020

Revision Received: 23/04-2020

Accepted: 04/06-2020

For citation: Drapkina O. M., Dzhiyeva O. N. Predictive value of brain natriuretic peptide for cardiovascular risk assessment in non-cardiac surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2558. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2558

ДИ — доверительный интервал, ОП — относительный риск, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, RCRI — Revised Cardiac Risk Index (пересмотренный индекс сердечного риска).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dzhiyevaon@gmail.com

Тел.: +7 (916) 614-18-21

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

Введение

Особенности ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) при внесердечных хирургических вмешательствах остаются темой профессиональных дебатов среди специалистов хирургического, терапевтического и анестезиологического профиля. В последние годы общая тенденция в профессиональных обществах заключалась в том, как максимально точно выявлять до операции пациентов с высоким риском осложнений после оперативных вмешательств. Важной и дискуссионной остается проблема целесообразности тех или иных методов предоперационного обследования. Несмотря на то, что частота осложнений, связанных с оперативным вмешательством, за последние 30 лет существенно снизилась, последствия после хирургических манипуляций все еще являются серьезной клинической проблемой. Выявление интра- и послеоперационного повреждения миокарда является сложной задачей, поскольку почти половина всех осложнений отмечается у пациентов, исходно не входящих в группу высокого риска без заболеваний сердца в анамнезе.

В последнее время в качестве новых чувствительных и специфических маркеров международные рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) после хирургических вмешательств предлагают использовать мозговой натрийуретический пептид (BNP) или N-концевой фрагмент proBNP (NT-proBNP), особенно у пациентов с высоким риском, подвергающихся внесердечным оперативным вмешательствам [1-3]. Однако в рекомендациях различных профессиональных сообществ также есть противоречия: некоторые специалисты предлагают использование определения натрийуретических пептидов В-типа для стратификации риска у всех пациентов, готовящихся к плановой операции, вне зависимости от степени риска, с целью улучшения послеоперационного исхода, тогда как другие специалисты предлагают использовать этот маркер исключительно у пациентов с предполагаемым высоким риском ССО [3, 4].

Современные рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска и ведению пациентов хирургического профиля традиционно основаны на исключении активных или латентных заболеваний сердца, определении риска операции, функциональных возможностей пациента и наличия факторов риска ССЗ. За последние два десятилетия получены новые доказательства, продемонстрировавшие связь между специфическими биомаркерами и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, что открывает новые перспективы в периоперационной профилактической медицине. В настоящее время биомаркеры повреждения миокарда являются одним из основных диагностических критериев сердечной недостаточности (СН). Тем не

менее, согласно руководствам Американского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов, они пока имеют второстепенное значение при периоперационной оценке сердечно-сосудистого риска [1, 2]. Канадским обществом кардиологов был предложен алгоритм, включающий определение концентрации лабораторных показателей, обозначив предоперационную оценку BNP или NT-proBNP как основной критерий в системе стратификации риска [3]. Европейское общество анестезиологов также рекомендует использовать натрийуретический пептид В-типа для независимого послеоперационного прогноза у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, подвергающихся внесердечным хирургическим вмешательствам [4]. Как BNP, так и NT-proBNP образуются из proBNP, который синтезируется кардиомиоцитами и фибробластами в ответ на повышение давления наполнения желудочков. Впоследствии этот пептид разрушается ферментом эндопептидазой с периодом полураспада 5-10 мин [5]. BNP обладает симпатингибирующим действием и снижает секрецию ренина, ангиотензина и альдостерона. BNP также снижает артериальное давление, увеличивает диурез и обладает вазодилатирующим эффектом. Мозговой натрийуретический пептид был признан лучшим среди всех биомаркеров, используемых для оценки риска ССЗ у пациентов с ранее не диагностированными заболеваниями сердца [6, 7]. У хирургических пациентов натрийуретический пептид давно включен в диагностические алгоритмы и используется, в основном, для диагностики и оценки тяжести СН [5]. Возможность применения этого маркера у пациентов перед внесердечными операциями стала рассматриваться после анализа результатов исследования VISION (Vascular events In noncardiac Surgery patients Cohort evaluation), в котором участвовало >10 тыс. пациентов и в котором была показана сильная корреляционная связь между уровнями BNP и NT-proBNP до операции с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в послеоперационном периоде [3]. Предоперационная диагностическая ценность BNP в качестве мощного независимого предиктора краткосрочных ССО при внесердечных операциях в последующем была подтверждена в двух крупных метаанализах [8, 9]. Повышенный уровень BNP у пациентов, определенный перед оперативным вмешательством, был сопряжен с увеличением относительного риска в 17 раз в модели прогнозирования ССО [10]. При попытке обобщения данных проведенных исследований оптимальное пороговое значение для BNP и NT-proBNP у хирургических пациентов из-за большого различия между исследованиями окончательно определить не удалось [8, 9]. Предполагается, что пороговое значение BNP для прогнозирования сердечной смерти и нефатального инфаркта

миокарда в течение 30 сут. после внесердечной операции составляет 30 пг/мл с чувствительностью 95% и специфичностью 44% [11]. Эти данные вполне согласуются с результатами большинства исследований, в которых изучалась возможность оценки BNP для прогнозирования сердечно-сосудистых событий у бессимптомных пациентов. По пороговому уровню NT-proBNP также нет однозначного мнения, поскольку уровень этого маркера тесно связан с возрастом пациентов. Примечательно, что в продолжающемся исследовании POISE-3 (Peri-Operative ISchemic Evaluation-3) предложено к использованию предоперационное значение NT-proBNP ≥ 200 нг/л в качестве одного из критериев включения, указывающих на риск ССО [12]. На основании всех имеющихся данных по проблеме в 2018г был опубликован «Швейцарский алгоритм» от имени Швейцарского общества анестезиологии и реанимации [13]. В соответствии с этим согласительным документом, если подразумевается высокий риск хирургической манипуляции, у пациента выявлены низкие функциональные резервы и определено наличие дополнительных соматических факторов риска, определение уровня BNP целесообразно для дальнейшей прогностической оценки и определения тактики ведения пациента. Пациентам с уровнями биомаркера в пределах нормы хирургическое вмешательство проводится без дополнительного тестирования, в то время как пациентам с повышенным уровнем BNP или NT-proBNP целесообразно провести дополнительное кардиовизуализирующее и функциональное обследование [13].

Согласно современным международным позициям, однократно выявленный повышенный уровень BNP до операции уже является предиктором потенциальных послеоперационных ССО [14]. BNP является мощным прогностическим критерием неблагоприятных исходов у пациентов с любой формой СН [15–19]. У пациентов с диагностированной СН, вне зависимости от фракции выброса (ФВ), увеличение концентрации натрийуретических пептидов на каждые 100 пг/мл было связано с 35%-ным увеличением относительного риска смерти [19]. Результаты больших проспективных когортных исследований показывают, что уже незначительное повышение BNP может отражать ранние бессимптомные стадии патологических процессов [20]. Вероятно, повышение BNP позволяет выявить пациентов с бессимптомными нарушениями миокардиальной функции, которые входят в группу риска при эндо-трахеальной анестезии и крупных хирургических вмешательствах. И чувствительность, и специфичность натрийуретических пептидов в прогнозировании ССО при внесердечных операциях составили 87% [21]. Стандартно используемый пересмотренный индекс сердечного риска Revised Cardiac Risk Index (RCRI), который включает ишемическую бо-

лезнь сердца, СН, сахарный диабет на инсулине, цереброваскулярную болезнь, почечную недостаточность с уровнем креатинина >2 мг/дл в качестве 5 независимых предикторов с оценкой от 0 до 5 на основе оценки числа факторов риска, обладал чувствительностью 64% и специфичностью 70% [22]. Согласно данным нескольких сравнительных исследований по определению BNP или NT-proBNP и RCRI, предоперационная оценка BNP показала лучшую чувствительность, чем RCRI, в прогнозировании периоперационных ССО [23, 24]. Поскольку было показано, что чувствительность и специфичность BNP лучше, чем у RCRI, было бы целесообразно использовать у предоперационных пациентов оба метода, поскольку клиническую шкалу дополнил бы прогностически значимый лабораторный маркер [25–27]. На основании полученных результатов можно сказать, что в настоящий момент BNP предоставляет максимально точную прогностическую информацию о неблагоприятных исходах вследствие ССО. В то же время, NT-proBNP не является предиктором смерти или сердечно-сосудистых событий у пациентов без традиционных клинических факторов риска ССЗ и эхокардиографических признаков ремоделирования сердца [28]. Определение уровня BNP вряд ли будет экономически эффективным у пациентов с RCRI, равным нулю, в аспекте исходного низкого риска у этих пациентов. Поскольку стоимость теста BNP в США сопоставима со стоимостью выполнения и интерпретации электрокардиограммы (ЭКГ), анализ BNP в этой стране рассматривается как альтернатива инструментальным методам [8]. Средняя стоимость лабораторной оценки натрийуретических пептидов в России в 5 раз превышает стоимость ЭКГ, поэтому широкое внедрение этого метода ограничено экономической составляющей, а рутинное его использование у всех пациентов перед внесердечным оперативным вмешательством дискуссионно.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма, и, хотя сама по себе эта аритмия не является жизнеугрожающей, она увеличивает риск ишемического инсульта у пациента в 5 раз [30]. ФП в послеоперационном периоде связана как с наличием ССЗ, так и с внесердечными факторами, обусловленными хирургическим стрессом [31]. Очень часто выявление ФП у пациентов после оперативного вмешательства связано с непрерывным стационарным мониторингом сердечного ритма, а сама по себе аритмия является бессимптомной [32]. Однако появляется все больше данных о том, что даже короткие эпизоды послеоперационной ФП (ПОФП) являются значимыми факторами сердечно-сосудистого риска после внесердечных оперативных вмешательств. [33, 34]. ПОФП имеет множество негативных последствий, включая гемодинамическую

нестабильность и острую СН, а также тромбоэмболические осложнения [35].

Существует несколько потенциальных биомаркеров, позволяющих прогнозировать риск развития ПОФП [36]. Например, маркеры синтеза коллагена (семейство проколлагена), ремоделирования внеклеточного матрикса, воспаления и профибротические медиаторы (интерлейкины) являются перспективными для стратификации потенциального риска развития аритмии. В частности, вариации уровней этих маркеров, как сообщается в литературе, могут отражать различия в методологии исследований, в характеристиках обследуемых групп, типе ФП, наличии дисфункции левого желудочка, а также последствия медикаментозной терапии. В настоящее время натрийуретические пептиды активно изучаются в качестве маркеров ПОФП [36-39]. Недавний систематический обзор оценил, являются ли предоперационные повышение BNP независимым предиктором ФП после операции на грудной клетке [36]. Были проанализированы результаты 5 наблюдательных исследований, которые в последующем были объединены в метаанализ. Повышенные предоперационные уровни BNP были связаны с повышением риска развития ПОФП (относительный риск (ОР) 3,13; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,38-7,12) [37]. Данные другого метаанализа показали, что определение BNP и NT-proBNP у пациентов после операции существенно повышает чувствительность шкалы оценки риска по сравнению с определением только до операции. Cardinale D, et al. показали, что повышенный после операции уровень NT-proBNP предсказывал ПОФП у пациентов, перенесших операцию на легких [38]. Как дооперационные, так и послеоперационные значения NT-proBNP были независимыми предикторами ФП при многофакторном анализе (ОР 27,9; 95% ДИ: 13,2-58,9; $p < 0,001$ для предоперационного повышения NT-proBNP; ОР 20,1; 95% ДИ: 5,8-69,4; $p < 0,001$ для послеоперационного повышения NT-proBNP). Эти результаты были подтверждены в рандомизированном исследовании, проведенном той же группой ученых [29]. В это исследование были включены пациенты с высоким значением NT-proBNP ($n=1116$). Профилактическая стратегия с использованием медикаментозной терапии (метопролола или лозартана) у пациентов с повышенной концентрацией NT-proBNP снижала частоту возникновения ПОФП [39]. Более низкая частота развития ПОФП подразумевала сокращение продолжительности госпитализации и связанное с этим меньшее количество послеоперационных нежелательных явлений. Многие опубликованные данные иллюстрируют дополнительную прогностическую роль и важное значение определения уровня BNP в качестве предиктора ПОФП, как в кардиохирургической практике, так и в экстракардиальной хирургии [40-44].

У лиц без значимых ССЗ в анамнезе, повышенный уровень натрийуретических пептидов также является предиктором развития ПОФП [43]. Таким образом, остается открытым вопрос: может ли ФП возникать у пациентов без сердечно-сосудистой патологии на фоне исключительно хирургического стресса, или же повышение концентрации натрийуретического пептида, как маркера доклинической стадии повреждения миокарда, свидетельствует об обратном. В этом аспекте важно упомянуть о трудностях диагностики СН у пациентов с сохраненной ФВ (СНсФВ). Несмотря на то, что определение концентрации натрийуретических пептидов является обязательным для постановки диагноза СН, точная роль BNP и NT-proBNP в клиническом фенотипировании при СНсФВ изучена меньше, чем в группах пациентов с СН с промежуточной и низкой ФВ. Это отчасти связано с несоответствиями, ассоциированными с разными диагностическими инструментальными подходами у таких больных, а также с тем фактом, что конечное диастолическое напряжение в стенке, как пусковой механизм для высвобождения BNP/NT-proBNP, ниже при СНсФВ, чем у пациентов с низкой ФВ. Кроме того, СНсФВ является гетерогенным клиническим синдромом, который характеризуется сердечно-сосудистыми, метаболическими и провоспалительными изменениями. Поэтому, именно в группе пациентов с сохраненной ФВ возникает неопределенность в отношении роли натрийуретических пептидов в патофизиологии СН. Именно поэтому, у пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам, важно проводить оценку концентрации биомаркера как в предоперационном периоде, так и после хирургического вмешательства. Мониторинг уровня натрийуретических пептидов у пациентов в течение всего периоперационного периода может способствовать лучшему пониманию патофизиологии развития ССО при внесердечных хирургических вмешательствах.

В настоящее время рутинный мониторинг уровня натрийуретических пептидов в течение периоперационного периода у пациентов при внесердечных хирургических вмешательствах не включен в алгоритмы действий междисциплинарной врачебной команды. Однако данные все большего числа исследований подтверждают прогностическую ценность этого маркера относительно риска развития ССО, таких как острая СН или ФП, даже у пациентов без предшествующего анамнеза ССЗ. Необходимо проведение большего количества исследований среди пациентов, которым предстоит внесердечное хирургическое вмешательство, по изучению дополнительных диагностических и прогностических значений натрийуретических пептидов. Определение новых критериев позволит оптимизировать междисциплинарные взаимодействия специалистов

в рамках командной работы, снизить количество послеоперационных осложнений и качественно улучшить оказание помощи коморбидным пациентам.

Литература/References

1. 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:10.1016/j.jacc.2014.07.944.
2. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35:2383-431. doi:10.1097/EJA.000000000000150.
3. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17-32. doi:10.1016/j.cjca.2016.09.008.
4. De Hert S, Staender S, Fritsch G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35:407-65. doi:10.1097/EJA.0000000000000817.
5. Porapakham P, Porapakham P, Zimmet H, et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010;170(6):507-14. doi:10.1001/archinternmed.2010.35.
6. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation*. 2010;121:2388-97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901413.
7. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006;355:2631-9. doi:10.1007/s12170-009-0021-z.
8. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1599-606. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1630.
9. Ryding AD, Kumar S, Worthington AM, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiol*. 2009;111:311-19. doi:10.1097/ALN.0b013e3181aaeb11.
10. Rodseth RN, Padayachee L, Biccard BM. A meta-analysis of the utility of pre-operative brain natriuretic peptide in predicting early and intermediate-term mortality and major adverse cardiac events in vascular surgical patients. *Anaesthesia*. 2008;63:1226-33. doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05574.x.
11. Rodseth RN, Lurati Buse GA, Bolliger D, et al. The predictive ability of pre-operative B-type natriuretic peptide in vascular patients for major adverse cardiac events: an individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:522-9. doi:10.1016/j.jacc.2011.04.018.
12. Perioperative ISchemic Evaluation-3 Trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505723>.
13. Filipovic M, Kindler CH, Walder B. Anästhesiologie und Reanimation: Perioperative kardiale Abklärung und Therapie im Vorfeld nicht-herzchirurgischer Eingriffe. *Swiss Med. Forum Schweiz. Med*. 2018;18:1078-80. doi:10.4414/smf.2018.03440.
14. Biccard BM, Naidoo P, De Vasconcellos K. What is the best pre-operative risk stratification tool for major adverse cardiac events following elective vascular surgery? A prospective observational cohort study evaluating pre-operative myocardial ischaemia monitoring and biomarker analysis. *Anaesthesia*. 2012;67:389-95. doi:10.1111/j.1365-2044.2011.07020.x.
15. Shimizu Y, Nishinaga M, Takata J, et al. B-type natriuretic peptide is predictive of hospitalization in community-dwelling elderly without heart diseases. *Geriatr Gerontol Int*. 2009;9:148-54. doi:10.1186/2049-6958-9-59.
16. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350:655-63. doi:10.1056/NEJMoa031994.
17. Witham MD, Gillespie ND, Hutcheon SD, et al. B-type natriuretic peptide is associated with mortality in older functionally impaired patients. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1991-5. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.071.
18. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, et al. Prognostic value of B-Type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:205-14. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.038.
19. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005;330:625. doi:10.1136/bmj.330.7492.625.
20. Shang C. B-type natriuretic peptide-guided therapy for perioperative medicine? *Open Heart* 2014;1:e000105. doi:10.1136/openhrt-2014-000105.
21. Gibson SC, Payne CJ, Byrne DS, et al. B-type natriuretic peptide predicts cardiac morbidity and mortality after major surgery. *Br J Surg*. 2007;94. doi:903-910.1002/bjs.5690.
22. Ford MK, Beattie WS, Wijesundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med*. 2010;152:26-35. doi:10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00007.
23. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, et al. Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and perioperative cardiovascular risk in elderly patients. *Circ J*. 2008;72:195-9. doi:10.1253/circj.72.195.
24. Choi JH, Cho DK, Song YB, et al. Preoperative NT-proBNP and CRP predict perioperative major cardiovascular events in non-cardiac surgery. *Heart*. 2010;96:56-62. doi:10.1136/hrt.2009.181388.
25. Toscano FV, Apinis A, Leff JD. Pre-operative Risk Stratification Update for Cardiac and Major Vascular Surgery. *Curr Anesthesiol Rep*. 2015;5:445-51. doi:10.1007/s40140-015-0136-3.
26. Cuthbertson BH, Amiri AR, Croal BL, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting perioperative cardiac events in patients undergoing major non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2007;99:170-6. doi:10.1093/bja/aem158.

27. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA*. 2005;293:1609-16. doi:10.1001/jama.293.13.1609.
28. McKie PM, Cataliotti A, Lahr BD, et al. The prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for death and cardiovascular events in healthy normal and stage A/B heart failure subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2140-7. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.031.
29. Daniels LB. Natriuretic peptides and assessment of cardiovascular disease risk in asymptomatic persons. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2010;4:120-7. doi:10.1007/s12170-010-0078-8.
30. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:e13-8. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.010.
31. Wolf PA, Abott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. *Arch Intern Med*. 1987;147:1561-4.
32. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2018;378:2191-201. doi:10.1056/NEJMc1809065.
33. McIntyre WF, Connolly SJ, Healey JS. Atrial fibrillation occurring transiently with stress. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(1):58-65. doi:10.1097/HCO.0000000000000475.
34. McIntyre WF, Healey JS. Stroke prevention for patients with atrial fibrillation: beyond the guidelines. *J Atr Fibrillation*. 2017;9(6):1-7. doi:10.4022/jafib.1475.
35. Gialdini G, Nearing K, Bhavé PD, et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA*. 2014;312(6):616-22. doi:10.1001/jama.2014.9143.
36. Simmers D, Potgieter D, Ryan L, et al. The use of preoperative B-type natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation after thoracic surgery: systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29:389-95. doi:10.1053/j.jvca.2014.05.015.
37. Rodseth RN, Biccadd BM, Chu R, et al. Postoperative B-type natriuretic peptide for prediction of major cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: Systematic review and individual patient meta-analysis. *Anesthesiology*. 2013;119:270-83. doi:10.1097/ALN.0b013e31829083f1.
38. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Increased perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer. *Circulation*. 2007;115:1339-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.647008.
39. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prevention of Atrial Fibrillation in High-risk Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: The PRESAGE Trial. *Ann Surg*. 2016;264:244-51. doi:10.1097/SLA.0000000000001626.
40. Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*. 2004;110:124-7. doi:10.1161/01.CIR.0000134481.24511.BC.
41. Nojiri T, Maeda H, Takeuchi Y, et al. Predictive value of B-type natriuretic peptide for postoperative atrial fibrillation following pulmonary resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:787-91. doi:10.1016/j.ejcts.2009.09.043.
42. Yoshimura M, Mizuno Y, Nakayama M, et al. B-type natriuretic peptide as a marker of the effects of enalapril in patients with heart failure. *Am J Med*. 2002;112:716-20. doi:10.1016/S0002-9343(02)01121-X.
43. Cai GL, Chen J, Hu CB, et al. Value of plasma brain natriuretic peptide levels for predicting postoperative atrial fibrillation: A systemic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2014;38:51-9. doi:10.1007/s00268-013-2284-2.
44. Fabiani I, Colombo A, Bacchiani G, et al. Incidence, Management, Prevention and Outcome of Post-Operative Atrial Fibrillation in Thoracic Surgical Oncology. *J Clin Med*. 2019;9(1):37. doi:10.3390/jcm9010037.

Эффективная антигипертензивная терапия: фокус на управление приверженностью

Бунова С.С.¹, Жернакова Н.И.¹, Федорин М.М.², Скирденко Ю.П.², Осипова О.А.¹

¹ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет

(НИУ "БелГУ"). Белгород, Россия; ²ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. Омск, Россия

Приверженность лечению является необходимым условием для достижения целей при лечении больных артериальной гипертензией (АГ). Выявлен низкий уровень приверженности у большинства пациентов с АГ, что диктует необходимость принятия дополнительных решений, связанных с недостаточной приверженностью. В настоящем обзоре описаны факторы, влияющие на уровень приверженности, способы ее оценки и проанализированы методы повышения приверженности лечению пациентов с АГ. Обращается внимание на отсутствие публикаций, описывающих эффективность методов повышения приверженности пациентов с АГ в долгосрочной перспективе (≥ 2 лет). При достаточно широкой изученности приверженности лекарственной терапии, исследования, оценивающие приверженность модификации образа жизни и медицинскому сопровождению единичны. В обзоре также описан малоизученный способ индивидуализированного подхода, заключающийся в выборе схемы терапии, основанной на уровнях приверженности лекар-

ственной терапии, медицинскому сопровождению и модификации образа жизни пациента.

Ключевые слова: приверженность, антигипертензивная терапия, артериальная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/08-2020

Получена рецензия 24/08-2020

Принята к публикации 14/09-2020



Для цитирования: Бунова С.С., Жернакова Н.И., Федорин М.М., Скирденко Ю.П., Осипова О.А. Эффективная антигипертензивная терапия: фокус на управление приверженностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2663. doi:10.15829/1728-8800-2020-2663

Effective antihypertensive therapy: focus on adherence management

Bunova S.S.¹, Zhernakova N.I.¹, Fedorin M.M.², Skirdenko Yu.P.², Osipova O.A.¹

¹National Research University "Belgorod State University" (BelSU). Belgorod; ²Omsk State Medical University. Omsk, Russia

High medical adherence is a prerequisite for achieving goals in the treatment of hypertension (HTN). The majority of patients with HTN showed low adherence to treatment, which requires finding ways to solve this problem. This review describes the factors influencing adherence, ways of its assessment, and analyzes methods of increasing medical adherence in hypertensive patients. Noteworthy is the lack of publications describing the effectiveness of methods for increasing long-term (≥ 2 years) adherence in hypertensive patients. The review also describes a not fully clear individualized approach, which consists in choosing a therapy regimen based on levels of medical adherence, medical follow-up and lifestyle modification.

Key words: adherence, antihypertensive therapy, hypertension.

Relationships and Activities: none.

Bunova S.S.* ORCID: 0000-0001-8430-6215, Zhernakova N.I. ORCID: 0000-0001-7648-0774, Fedorin M.M. ORCID: 0000-0002-0238-4664, Skirdenko Yu.P. ORCID: 0000-0002-6225-2444, Osipova O.A. ORCID: 0000-0002-7321-6529.

*Corresponding author: ssbunova@mail.ru

Received: 05/08-2020

Revision Received: 24/08-2020

Accepted: 14/09-2020

For citation: Bunova S.S., Zhernakova N.I., Fedorin M.M., Skirdenko Yu.P., Osipova O.A. Effective antihypertensive therapy: focus on adherence management. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2663. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2663

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, Опросник "КОП-25" — опросник количественной оценки приверженности, РНМОТ — Российское научное медицинское общество терапевтов, СКАД — самоконтроль АД, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ssbunova@mail.ru

Тел.: +7 (917) 590-24-94

[Бунова С.С.* — д.м.н., профессор кафедры семейной медицины, ORCID: 0000-0001-8430-6215, Жернакова Н.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины, ORCID: 0000-0001-7648-0774, Федорин М.М. — инспектор управления по развитию регионального здравоохранения и медицинской деятельности, ORCID: 0000-0002-0238-4664, Скирденко Ю.П. — ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6225-2444, Осипова О.А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7321-6529].

Введение

На протяжении десятилетий артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения остаются одними из ведущих причин смерти [1]. По данным отечественного 27-летнего проспективного исследования с участием >1500 пациентов, АГ увеличивает риск смерти от всех причин более чем в 2 раза, а от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — более чем в 3 раза [1]. Так, за год АГ приводит к 10 млн смертей и к 200 млн случаев инвалидности в мире [2]. При этом цели лечения полностью достигают лишь 17,5% женщин и 5,7% мужчин, что свидетельствует о недостаточной эффективности терапии [3], несмотря на большой арсенал антигипертензивных препаратов. Поиск путей повышения эффективности терапии больных АГ не теряет актуальности.

Недостаточная результативность антигипертензивной терапии (АГТ) может быть связана с неточной диагностикой, неверной стратификацией рисков [4], погрешностями измерения артериального давления (АД), резистентностью к терапии [5]. Одной из наиболее распространенных причин неэффективности лечения является несоблюдение рекомендаций по лекарственной терапии и коррекции образа жизни, что, зачастую, остается не выявленным [6, 7]. В актуальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ был значительно расширен раздел, касающийся методов повышения приверженности лечению, а низкая приверженность названа одним из главных факторов неэффективности АГТ [2, 8]. Известно, что более половины случаев “резистентных” АГ связаны именно с недостаточной приверженностью [7, 9].

Уровень приверженности лечению при АГ

Известно, что пациенты с хроническими малосимптомными заболеваниями, к которым относится АГ, чаще других недостаточно привержены лечению [10, 11]. Так, около половины пациентов с АГ не соблюдают режим назначенной АГТ [12, 13]. Согласно результатам российского исследования РЕЛИФ (РЕгулярное Лечение И проФИлактика) более половины пациентов принимают препараты только при повышении АД, при этом большинство делает это не каждый день [14]. По результатам отечественного исследования, наибольшая частота отказов от АГТ наблюдается в течение первого года от начала лечения [15]. По данным крупного метаанализа (2012г), который включил в себя 376162 пациента, каждый третий больной ССЗ частично или полностью прекращает прием препаратов уже через полгода после назначения, а каждый второй — через год [16]. Среди пациентов, выполняющих рекомендации в первый год, еще половина прекращает лечение

в последующие 2 года [17]. Авторы настоящего обзора заключают, что для оценки долгосрочной эффективности методов повышения приверженности, контроль целесообразно осуществлять в течение не <3 лет.

Приверженность лечению ухудшается при отсутствии семьи, высоком уровне стресса, низком уровне образования и дохода, молодом возрасте и ранних стадиях АГ [15, 18, 19].

Методы оценки приверженности

В настоящее время существует большое количество методов оценки индивидуального уровня приверженности. Прямые методы, определяющие концентрацию препаратов или их метаболитов в биологических жидкостях, весьма сложно применимы в рутинной врачебной практике. Косвенные методы включают в себя анкетирование, опрос пациента, подсчет принятых доз и даже использование микросенсоров [10, 20]. Оптимальным методом диагностики приверженности в практической врачебной деятельности является анкетирование [21, 22]. Наиболее известными и широко используемыми вопросниками для оценки приверженности являются MMAS (Morisky Medication Adherence Scale)-4 и MMAS-8, [21]. Однако в ряде исследований высокие показатели чувствительности, специфичности и надежности вопросников, заявленные авторами теста, не были подтверждены [22]. В 2019г Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ) одобрило для оценки приверженности тест количественной оценки приверженности “КОП-25”, который обладает достаточной специфичностью (78%), чувствительностью (93%) и воспроизводимостью (94%) и позволяет количественно (в условных процентах) оценить приверженность пациента как лечению в целом, так и по отдельным ее показателям (приверженность медицинскому сопровождению, модификации образа жизни, лекарственной терапии) [21, 23–25].

Своевременное и регулярное посещение врача, контроль лабораторных и инструментальных параметров (осуществимые только при достаточной приверженности медицинскому сопровождению), как и коррекция диеты, физической активности (осуществимые только при достаточном уровне приверженности модификации образа жизни) являются важными компонентами лечения АГ, наряду с лекарственной терапией, и также требуют достаточного уровня приверженности. Существующие методы оценки приверженности лечению позволяют комплексно измерить эффективность как медицинских (в т.ч. нелекарственных) вмешательств, так и способов повышения приверженности лечению, в т.ч. с оценкой долговременности эффекта.

Методы повышения приверженности: образовательные программы

Одним из наиболее распространенных методов повышения приверженности является обучение больных. В отечественном исследовании 2015г группа пациентов прослушала часовую лекцию о самоконтроле АД и влиянии модификации образа жизни на течение заболевания. Через 3 мес. на контрольном приеме у данной группы больных было выявлено значимое снижение уровня АД и повышение уровня приверженности лечению, чего не наблюдалось у пациентов, не посещавших образовательную программу [26]. Стоит сказать, что контроль приверженности в течение 3 мес. не позволяет оценить долгосрочное влияние образовательных программ на уровень приверженности.

В отечественном исследовании 2014г 128 пациентам с АГ проведен курс занятий. В исследуемой группе выявлен рост приверженности, и сохранение достигнутого уровня спустя год после окончания посещения школы больных АГ [27]. В то же время без применения обучающих программ наибольшая доля отказов от АГТ наблюдалась именно в течение первого года от начала терапии [15, 16]. Однако образовательные программы не всегда позволяют долговременно сохранять высокий уровень мотивации к выполнению рекомендаций [28]. Так, Schroeder K, et al. в 2004г опубликовали систематический обзор, включивший в себя результаты исследования с 15519 пациентами из 9 стран мира. В обзоре показана безуспешность использования образовательных программ для повышения приверженности. Лишь в одном из шести включенных исследований зарегистрировано улучшение показателей приверженности. В этом исследовании применялось обучение группы пациентов из 15 человек в течение 90 мин и рассылкой информационных сообщений в конце первого, третьего и пятого месяцев [29].

Зарубежное рандомизированное исследование 2015г показало краткосрочную эффективность амбулаторного консультирования с целью повышения уровня соблюдения пациентами с АГ назначенной диеты [30]. В программу включалось сопровождение диетолога и обеспечение доступа к услугам кухни с низкосолевым питанием. Однако спустя 6 мес. после прекращения активного консультирования использованные методы повышения приверженности модификации диеты потеряли свою эффективность, что привело к возвращению на прежний уровень потребления соли [30].

При изучении вопроса о влиянии образовательных программ на приверженность лечению выявлено, что существует потребность в более длительном контроле уровня приверженности лекарственной терапии (не <3 лет), т.к. большая

доля нарушения режима лечения сохраняется на втором и третьем годах после начала лечения [17]. Недостаточно изученной остается приверженность модификации образа жизни, хотя работы в отношении приверженности соблюдению диеты существуют. Значимое влияние на формирование представлений медицинского сообщества об эффективности методов повышения приверженности может оказывать известная недостаточная публикационная активность ученых при получении отрицательных результатов в исследованиях, в т.ч. посвященных способам повышения приверженности [31].

Методы повышения приверженности: самоконтроль АД (СКАД)

Вовлечение больного в процесс лечения путем домашнего мониторинга АД может рассматриваться в качестве простого и эффективного метода повышения приверженности. Так, в 2014 и 2018гг были опубликованы результаты 2 зарубежных исследований, где показано повышение приверженности при регулярном СКАД. После 12 мес. самостоятельного измерения АД, у пациентов отмечается значимо более выраженное снижение цифр АД, чем в группе, не вовлеченной в процесс лечения [32, 33]. Однако для обеспечения СКАД необходим исходный достаточный уровень приверженности медицинскому сопровождению, оценка которого не проводилась.

Результаты изучения приверженности 374 пациентов с АГ в городе Баку продемонстрировали прямую связь уровня приверженности и частотой СКАД [34]. На основании данных обзора литературы складывается впечатление о необходимости изучения уровня приверженности медицинскому сопровождению (и готовности к СКАД как его части). Оценка эффективности СКАД при разном уровне приверженности медицинскому сопровождению и данные о влиянии СКАД (при условии достаточной приверженности медицинскому сопровождению) на приверженность лекарственной терапии авторами настоящего обзора не обнаружены.

Методы повышения приверженности: информационно-коммуникационные технологии

Эффективность повышения приверженности показана при использовании современных личных портативных устройств [35, 36], длительность сохранения достигнутых показателей не установлена. Зарубежные исследования демонстрируют высокую результативность рассылки текстовых сообщений на мобильные телефоны или писем по электронной почте [35, 36]. Эффективность использования автоматизированного телефонного дозвона в сочетании с ведением дневника самоконтроля была доказана

наблюдением в течение одного года за 604 пациентами. Установлено, что в группе больных, получавших автоматические телефонные звонки 1 раз в 21 день, определялись достоверно большая степень снижения АД и повышение приверженности лечению [37]. В 2016г было проведено исследование, продемонстрировавшее эффективность использования мультиканальных напоминаний (писем-предписаний) для модификации приверженности пациентов с АГ [38]. Высокая результативность повышения приверженности была достигнута при осуществлении регулярных плановых звонков от фармацевта пациентам [35]. В 2018г были опубликованы результаты российского пилотного проекта телевизионного мониторингирования АД и дистанционного консультирования больных АГ. Исследование показало значимое снижение АД, реализованное благодаря положительной коррекции уровня приверженности [12]. Результаты зарубежных исследований подтверждают положительный эффект информационно-коммуникационных технологий для коррекции уровня приверженности [39]. Хотя, по данным метаанализа 51 исследования (2015), показана эффективность цифровых медицинских вмешательств в коррекции других факторов риска, но не уровня АД [40].

Представленные исследования в целом демонстрируют пользу применения информационно-коммуникационных технологий для повышения приверженности пациента, однако их использование требует навыка у пациента. Авторами данного обзора не было обнаружено публикаций, описывающих долгосрочную эффективность применения информационно-коммуникационных технологий для коррекции приверженности. Требуют дальнейшего изучения вопросы о стабильности достигнутого влияния на уровень приверженности и о необходимости продолжительности их применения для обеспечения достаточного уровня приверженности лечению.

Методы повышения приверженности: коммуникационные навыки врача

Наиболее доступным методом повышения приверженности лечению является обеспечение достаточного уровня доверия пациента врачу [41, 42]. В 2009г был опубликован метаанализ >120 исследований, подтвердивший достоверную устойчивую связь между профессиональными и коммуникативными компетенциями врача, и уровнем приверженности его пациентов. Так, недостаточный уровень коммуникативных навыков доктора повышал вероятность низкой приверженности у пациентов на 20% [43]. В некоторых исследованиях показано, что получение врачами специальных навыков эффективной коммуникации значительно повышает приверженность, что сопровождается

снижением уровня АД и улучшением качества жизни пациентов с АГ [44]. Показано, что интенсивное динамическое врачебное наблюдение улучшает приверженность лекарственной терапии. Оптимальным временным интервалом между посещениями врача установлен 1 мес., что требует от пациента крайне высокой приверженности медицинскому сопровождению [45].

Методы повышения приверженности: упрощение лекарственной терапии

В настоящее время большое внимание уделяется вопросу упрощения АГТ. Так, американское ретроспективное исследование 2017г, включившее в себя 484493 пациентов с АГ, продемонстрировало достоверно более высокий уровень приверженности терапии при использовании фиксированных комбинаций препаратов в сравнении с монокомпонентной терапией [46]. Результаты отечественной наблюдательной программы ФОРСАЖ подтверждают эффективность лечения АГ с упрощением режима терапии путем использования полнодозовой фиксированной комбинации препаратов. Так, при замене свободных комбинаций препаратов на фиксированные уже через 3 мес. выявлено снижение систолического АД на 39,5 мм рт.ст., диастолического на 18,7 мм рт.ст., и значимое повышение частоты достижения целевых значений АД [47].

В 2004г был опубликован обзор с анализом результатов 38 исследований, продемонстрировавший повышение приверженности на 20% путем уменьшения количества приемов препарата в течение дня [29].

Влияние на приверженность пациентов лечению ССЗ может оказывать и способ приобретения препаратов. Так, в 2016г в США установлено, что доставка лекарственных препаратов на дом значительно повышает приверженность [48]. Следовательно, упрощение АГТ имеет доказательства эффективности повышения приверженности лечению и является одним из наименее затратных методов ее повышения.

Управление лечением в условиях установленной приверженности

В ежедневной практике почти не используются инструменты для индивидуализации терапии [49]. Реальный пациент, зачастую, это полиморбидный пациент, получающий лечение по поводу нескольких заболеваний, на приверженность которого невозможно повлиять, скорректировав лишь схему АГТ [50]. В 2017г были опубликованы результаты проспективного исследования с участием 1 тыс. полиморбидных больных АГ, лечение которым подбиралось с применением технологии интеллектуальной поддержки принятия врачебных решений [49]. Данная программа осуществляет

комплексную оценку результата лечения (рациональность терапии) с учетом приверженности, удовлетворенности пациента терапией, достижения целей терапии (цели терапии у врача и пациента могут не совпадать) [49]. Для индивидуализации терапии в условиях недостаточной приверженности (т.е. в большинстве случаев) требуется адаптация схемы лечения под имеющийся уровень приверженности, при невозможности стабильного и долговременного его повышения, что позволяет значительно повысить качество лечения.

Основные медицинские стратегии Консенсуса, по количественной оценке, приверженности (РНМОТ, 2018) направлены на достижение максимально возможного результата у конкретного пациента с учетом выявленных у него уровней приверженности. Индивидуальная стратегия ведения пациента выстраивается на основе его готовности к лечению и прогнозе эффективности медицинских вмешательств в условиях существующего уровня приверженности [24, 51]. Кроме того, тактика управления лечением на основе выявленного у пациента уровня приверженности становится особенно востребованной в связи с отсутствием единой стратегии эффективного повышения приверженности пациентов с АГ.

Заключение

Эффективное повышение приверженности, как и управление лечением с учетом приверженности, имеют важное значение в обеспечении достижения целей терапии. Несмотря на наличие большого количества зарубежных и отечественных ис-

следований по теме, авторы данного обзора столкнулись с отсутствием публикаций, описывающих изменение приверженности пациентов с АГ в течение ≥ 2 лет после использования того или иного метода повышения приверженности; вместе с тем показана высокая эффективность образовательных программ у пациентов с АГ в течение года. В связи с этим сохраняется необходимость проведения более длительных исследований для определения продолжительности сохранения эффекта образовательных программ. На данный момент подавляющее большинство исследователей, описывающих эффективность методов коррекции приверженности лечению, ограничиваются несколькими месяцами контроля ее уровня. Продолжительный контроль приверженности позволит либо установить необходимую периодичность и объем обучения пациентов, либо определить нецелесообразность проведения таких программ в долговременной перспективе.

При достаточно широкой изученности приверженности лекарственной терапии, исследования, оценивающие приверженность модификации образа жизни и медицинскому сопровождению у больных АГ единичны. Интересным, для дальнейшего изучения, представляется новый индивидуализированный подход к выбору стратегии медицинского вмешательства в зависимости от уровня приверженности конкретного пациента.

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

Литература/References

- Ivanova AY, Dolgalev IV. Impact of Arterial Hypertension on the Formation of the Risk of Mortality. Results of a 27-Year Prospective Study. *Kardiologiya*. 2018;58(9):5-11. (In Russ.) Иванова А.Ю., Долгалёв И.В. Влияние артериальной гипертензии на формирование риска смертности по результатам 27-летнего проспективного исследования. *Кардиология*. 2018;58(9):5-11. doi:10.18087/kardio.2018.9.10168.
- 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: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. [published correction appears in *J Hypertens*. 2019;37(1):226. doi: 10.1097/HJH.0000000000002017]. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Oganov RG. Vascular comorbidity: general approaches to prevention and treatment. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(1):4-7. (In Russ.) Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(1):4-7.
- Perepech NB, Shurygina VD, Tregubov AV. Doctors' Adherence to the Guidelines on the Diagnostics and Treatment of Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):502-9. (In Russ.) Перепеч Н.Б., Шурыгина В.Д., Трегубов А.В. Приверженность врачей рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):502-9. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-502-509.
- Timakova AY, Saydaeva MI, Skirdenko YuP. Pseudoresistant arterial hypertension: causes and difficulties of diagnosis. Scientific review. *Medical sciences*. 2020;(1):36-41. (In Russ.) Тимакова А.Ю., Сайдаева М.И., Скирденко Ю.П. Псевдорезистентная артериальная гипертензия: причины и трудности диагностики. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2020;(1):36-41.
- Machilskaya OV. The factors determining adherence to treatment in arterial hypertension patients (literature review). *Russian journal of cardiology and cardiovascular surgery*. 2016;9(3):55-65. (In Russ.) Мачильская О.В. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных артериальной гипертензией (обзор литературы). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016;9(3):55-65. doi:10.17116/kardio20169355-65.
- Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*. 2013;31:766-74. doi:10.1097/HJH.0b013e32835e2286.

8. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV. 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. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
9. Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. Heart. 2014;100(11):855-61. doi:10.1136/heartjnl-2013-305063.
10. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu. Treatment adherence: modern view on a well known issue. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):91-5. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):91-5. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-91-95.
11. Soboleva MS. The review of modern studys about the importance of compliance of patients to treatment of cardiovascular diseases. The Clinician. 2017;11(2):33-9. (In Russ.) Соболева М.С. Факторы приверженности к терапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным современных исследований. Клиницист. 2017;11(2):33-9. doi:10.17650/1818-8338-2017-11-2-33-39.
12. Ionov MV, Yudina YuS, Avdonina NG, et al. Patient-oriented assessment of blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients: a pilot project. Arterial Hypertension. 2018;24(1):15-28. (In Russ.) Ионов М.В., Юдина Ю.С., Авдонина Н.Г. и др. Пациент-ориентированный подход к оценке эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования при артериальной гипертензии: пилотный проект. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):15-28. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-15-28.
13. Khokhlov AL, Lisenkova LA, Rakov AA. Analiz faktorov, opredelayayushchikh priverzhennost' k antigipertenzivnoy terapii. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2003;(4):59-66. (In Russ.) Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. Качественная клиническая практика. 2003;(4):59-66.
14. Oganov RG, Pogoseva GV, Koltunov IE, et al. RELIPH — Regular treatment and prevention — the key to improvement of situation with cardiovascular diseases in Russia: results of a Russian multicenter study (Part III). Kardiologiya. 2008;48(4):46-53. (In Russ.) Оганов Р.Г., Погосова Г.В. Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ — Регулярное лечение и профилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III. Кардиология. 2008;48(4):46-53.
15. Victorova IA, Lisnyak MV, Trukhan DI. Influence of socio-demographic and psychological factors on commitment to antihypertensive therapy. Siberian medical review. 2014;5(89):75-8. (In Russ.) Викторова И.А., Лисняк М.В., Трухан Д.И. Влияние социально-демографических и психологических факторов на приверженность к антигипертензивной терапии. Сибирское медицинское обозрение. 2014;5(89):75-8.
16. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Meta-analysis on 376,162 patients. Am J Med. 2012;125(9):882-7. doi:10.1016/j.amjmed.2011.12.013.
17. Chukaeva II. Adherence and benefits of full-dose combination of antihypertensive drugs. Arterial Hypertension. 2012;18(1):46-51. (In Russ.) Чукаева И.И. Комплаентность и возможности полнодозовых комбинированных гипотензивных препаратов. Артериальная гипертензия. 2012;18(1):46-51. doi:10.18705/1607-419X-2012-18-1-46-51.
18. Alhaddad IA, Hamoui O, Hammoudeh A, et al. Treatment adherence and quality of life in patients on antihypertensive medications in a Middle Eastern population: adherence. Vasc Health Risk Manag. 2016;12:407-13. doi:10.2147/VHRM.S105921.
19. Skirdenko YuP, Nikolaev NA. Quantitative assessment of adherence to treatment in patients with atrial fibrillation in real clinical practice. Therapeutic archive. 2018;90(1):17-21. (In Russ.) Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Количественная оценка приверженности к лечению у больных фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики. Терапевтический архив. 2018;90(1):17-21. doi:10.17116/terarkh201890117-21.
20. Eisenberger U, Wüthrich RP, Bock A, et al. Medication adherence assessment: High accuracy of the new ingestible sensor system in kidney transplants. Transplantation. 2013;96(3):245-50. doi:10.1097/TP.0b013e31829b7571.
21. Nikolaev NA, Skirdenko YuP. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2018;27(1):74-8. (In Russ.) Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(1):74-8.
22. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Questionnaires and scores for assessing medication adherence — advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):232-9. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):232-9. doi:10.15829/1728-8800-2020-2562.
23. Nikolaev NA. Technology of the therapy with arterial hypertension focused on the patient. Modern problems of science and education. 2016;(1):23. (In Russ.) Николаев Н.А. Технология пациенториентированной терапии в лечении больных артериальной гипертензией. Современные проблемы науки и образования. 2016;(1):23.
24. Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP, et al. Management of treatment on the basis of adherence. Consensus document — Clinical recommendations. RSMISIM, SSGR, NATH, SEBN, GS RAS, RSH, RSP. Consilium Medicum. 2020;22(5):9-18. (In Russ.) Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и др. Управление лечением на основе приверженности. Согласительный документ — Междисциплинарные рекомендации РНМОТ, НОГР, НАТГ, ОДН, ГОРАН, РОО, РОФ. Consilium Medicum. 2020;22(5):9-18. doi:10.26442/20751753.2020.5.20.0078.
25. Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, et al. The first Russian expert consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence: pivotal issues, algorithms and recommendations. Medical news of North Caucasus. 2018;13(1-2):259-71. (In Russ.) Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения

- ния, алгоритмы и рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(1-2):259-71. doi:10.14300/mnnc.2018.13039.
26. Melekhov AV, Emelina EI, Andreeva OYu, et al. The effect of educational programs on effectiveness of treatment of arterial hypertension at out-patient stage of medical care rendering. Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal). 2016;22(4):207-12. (In Russ.) Мелехов А.В., Емелина Е.И., Андреева О.Ю. и др. Влияние образовательных программ на эффективность лечения артериальной гипертензии на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Российский медицинский журнал. 2016;22(4):207-12. doi:10.18821/0869-2106-2016-22-4-207-212.
 27. Chazova IE, Ageev FT, Fofanova TV, et al. Education and self-education of the patients is an important step towards increasing patients acceptance of therapy. Systemic Hypertension. 2014;11(3):7-10. (In Russ.) Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В. и др. Обучение и самообразование пациента — важный шаг на пути повышения приверженности пациента лечению. Системные гипертензии. 2014;11(3):7-10.
 28. Filippova YuM. Compliance of arterial hypertension patients and the ways of its improvement. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. 2012;1(11):63-7. (In Russ.) Филиппова Ю.М. Комплаентность больных артериальной гипертензией и пути ее улучшения. Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. 2012;1(11):63-7.
 29. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD004804. doi:10.1002/14651858.CD004804.
 30. Ruzicka M, Ramsay T, Bugeja A, et al. Does pragmatically structured outpatient dietary counselling reduce sodium intake in hypertensive patients? Study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015;16(1):1-7. doi:10.1186/s13063-015-0794-y
 31. Fanelli D. Negative results are disappearing from most disciplines and countries. Scientometrics. 2012;90(3):891-904. doi:10.1007/s11192-011-0494-7.
 32. McManus RJ, Mant J, Franssen M, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10124):949-59. doi:10.1016/S0140-6736(18)30309-X.
 33. McManus RJ, Mant J, Haque MS, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: The TASMIN-SR randomized clinical trial. JAMA. 2014;312(8):799-808. doi:10.1001/jama.2014.10057.
 34. Agaev AA, Babaeva AD, Gamzaev MA. Znachimost' samokontrolya arterial'nogo davleniya v povyshenii priverzhennosti patsiyentov k lecheniyu arterial'nogo davleniya. Mir meditsiny i biologii. 2012;8(2):82-4. (In Russ.) Агаев А.А., Бабаева А.Д., Гамаев М.А. Значимость самоконтроля артериального давления в повышении приверженности пациентов к лечению артериального давления. Мир медицины и биологии. 2012;8(2):82-4.
 35. Abughosh S, Wang X, Serna O, et al. A Pharmacist Telephone Intervention to Identify Adherence Barriers Hypertension and Diabetes in a Medicare Advantage Plan. J Manag Care Spec Pharm. 2016;22(1):63-73. doi:10.18553/jmcp.2016.22.163.
 36. Wei J, Hollin I, Kachnowski S. A review of the use of mobile phone text messaging in clinical and healthy behaviour interventions. J Telemed Telecare. 2011;17(1):41-8. doi:10.1258/jtt.2010.100322.
 37. Ageev FT, Fofanova TV, Smirnova MD, et al. Technology-based methods in the improvement of therapy compliance among ambulatory cardiac patients: one-year follow-up data. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(4):36-41. (In Russ.) Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Смирнова М.Д. и др. Методы технического воздействия как фактор повышения приверженности терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годовичного наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;1(4):36-41. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-36-41.
 38. Scott Leslie R, Gilmer T, Natarajan L, et al. A multichannel medication adherence intervention influences patient and prescriber behavior. J Manag Care Spec Pharm. 2016;22(5):526-38. doi:10.18553/jmcp.2016.22.5.526.
 39. Verberk WJ, Kessels AGH, Thien T. Telecare is a valuable tool for hypertension management, a systematic review and meta-analysis. Blood Press Monit. 2011;16(3):149-55. doi:10.1097/MBP.0b013e328346e092.
 40. Widmer RJ, Collins NM, Collins CS, et al. Digital health interventions for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Mayo Clinic Proc. 2015;90(4):469-80. doi:10.1016/j.mayocp.2014.12.026.
 41. Koychuev A. Adherence to treatment: techniques, technologies correcting inadequate adherence to therapy. Medical news of the North Caucasus. 2013;8(3):65-9. (In Russ.) Койчueв А.А. Приверженность в лечении: методики оценки, технологии коррекции недостаточной приверженности терапии. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013;8(3):65-9. doi:10.14300/mnnc.2013.08016.
 42. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. NEJM. 2005;353(5):487-97. doi:10.1056/NEJMra050100.
 43. Haskard Zolnier KB, DiMatteo MR. Physician Communication and Patient Adherence to Treatment. Med Care. 2009;47(8):826-34. doi:10.1097/MLR.0b013e31819a5acc.
 44. Alekhin AN, Dubinina EA. Psychological interventions in hypertension: rationale and efficiency. Arterial Hypertension. 2018;24(2):132-44. (In Russ.) Алехин А.Н., Дубинина Е.А. Психологические вмешательства при артериальной гипертензии: вопросы обоснованности и эффективности. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):132-44. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-132-144.
 45. Shulenin KS, Morozov SL, Kulikov AN, et al. Optimisation of therapy patients with essential hypertension from a position of increase of adherence to treatment. Fundamental research. 2012;(1):135-8. (In Russ.) Шуленин К.С., Морозов С.Л., Куликов А.Н. и др. Оптимизация терапии больных гипертонической болезнью с позиции повышения приверженности лечению. Фундаментальные исследования. 2012;(1):135-8.
 46. Lauffenburger JC, Landon JE, Fischer MA. Effect of Combination Therapy on Adherence Among US Patients Initiating Therapy for Hypertension: a Cohort Study. J Gen Intern Med. 2017;32(6):619-25. doi:10.1007/s11606-016-3972-z.
 47. Glezer MG, Deev AD. How to Increase the Effectiveness of Antihypertensive Therapy in Clinical Practice: Results of the Russian Observational Program FORSAZH. Kardiologiya. 2016;56(1):18-24. (In Russ.) Глезер М.Г., Деев А.Д. Как увеличить эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике: результаты российской наблюдательной программы ФОРСАЖ. Кардиология. 2016;56(1):18-24. doi:10.18565/cardio.2016.1.13-24.

48. Iyengar RN, LeFrancois AL, Henderson RR, et al. Medication nonadherence among medicare beneficiaries with comorbid chronic conditions: Influence of pharmacy dispensing Channel. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*. 2016;22(5):550-60. doi:10.18553/jmcp.2016.22.5.550.
49. Nikolaev NA, Skirdenko YP, Bunova SS, et al. Rational Pharmacotherapy in Cardiology: from Routine Control to Effective Management. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):609-14. (In Russ.) Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Бунова С.С. и др. Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от рутинного контроля к эффективному управлению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):609-14. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-609-614.
50. Bazarova MA, Zhernakova NI, Skorkina MYu. The role of trigger factors and predictors in the development of cardiovascular disease in the elderly (review of literature). *Urgent problems of medicine*. 2020;43(1):54-64. (In Russ.) Базарова М.А., Жернакова Н.И., Скоркина М.Ю. Роль триггерных факторов и предикторов в развитии сердечно-сосудистой патологии у лиц пожилого возраста (обзор литературы). *Актуальные проблемы медицины*. 2020;43(1):54-64.
51. Nikolaev NA, Martynov AI, Drapkina OM. The first Russian consensus on the quantitative assessment of the adherence to treatment. *Therapy*. 2018;5(23):11-32. (In Russ.) Николаев Н.А., Мартынов А.И., Драпкина О.М. и др. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности лечению. *Терапия*. 2018;5(23):11-32. doi:10.18565/therapy.2018.5.11-32.



Держи баланс

Для профилактики и лечения
железодефицитной анемии

Сорбифер Дурулес:
препарат выбора¹ для
лечения и профилактики
ЖДА* благодаря быстрому
восстановлению
гемоглобина² и наличию
аскорбиновой кислоты³



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Сорбифер Дурулес

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Сорбифер Дурулес. РЕГ. УД. П/№01141401. ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Железа сульфат + [Аскорбиновая кислота]. Фармакотерапевтическая группа: железа препарат + витамин. КОД АТХ: B03AA07. ПОКАЗАНИЯ. Железодефицитная анемия, профилактика и лечение. Состояния, сопровождающиеся дефицитом железа. Профилактика дефицита железа при беременности, лактации и у доноров крови. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ. Патологические процессы, сопровождающиеся повышенным отложением железа (например, гемохроматоз, гемохидроз). Регулярно проводимое переливание крови. Другие виды анемии, не связанные с дефицитом железа (апластическая, гемолитическая анемия, талассемия, мегалобластная анемия) или обусловленные нарушением утилизации железа (сидерозарестическая анемия, анемия, вызванная отравлением свинцом). Стеноз пищевода, кишечная непроходимость и/или обструктивные изменения ЖКТ, острые кровотечения из ЖКТ. Совместное применение с парентеральными препаратами железа. Состояния, связанные с аскорбиновой кислотой: гипероксалурия, оксалатные камни в почках. Тромбофлебит, склонность к тромбозам. Детский возраст до 12 лет (из-за отсутствия клинических данных). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника (энтерит, дивертикулит, язвенный колит, болезнь Крона). Пожилой возраст пациента (в связи с отсутствием адекватных клинических данных). Заболевания печени, почек (в связи с отсутствием адекватных клинических данных), острые инфекционно-воспалительные процессы (см. раздел «Особые указания»). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ. Таблетки для приема внутрь. Таблетку нельзя делить, разжевывать, держать во рту или рассасывать. Таблетку следует проглотить целиком и запить водой. Таблетки можно принимать до еды или во время еды, в зависимости от индивидуальной переносимости ЖКТ. Нельзя принимать таблетки в положении лежа. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, крапивница, анафилаксия. Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, слабость, раздражительность. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: отек гортани, боль в горле. Нарушения со стороны ЖКТ: тошнота, боль в животе, понос, диарея, изменения стула, диспепсия, рвота, гастрит, язвенное поражение пищевода, стеноз пищевода, метеоризм, окрашивание зубов (при неправильном использовании таблеток), язык в полости рта. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь, зуд. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: при применении в высоких дозах - гипероксалурия и формирование оксалатных почечных камней. Общие расстройства и нарушения в месте введения: ощущение жара.

SRB_ADV_08/2020 РЕКЛАМА

* ЖДА – железодефицитная анемия.

1. По результатам исследования RfIndex «Мониторинг назначений врачей», проведенного ООО «Ипсос Комкон» в 4 квартале 2019 года в крупнейших городах России.
2. Дворецкий Л.И. Сравнительная Эффективность Железосодержащих Препаратов у больных Железодефицитной анемией. Клиницист № 1/2007.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Сорбифер Дурулес; World Health Organization. Iron deficiency anemia assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva. WHO (2001). [http://www.who.int/nutrition/publications/evinda_assessment_prevention_control.pdf], last accessed Sept 9, 2015

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС»

121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8. Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ