

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний
Российское кардиологическое общество
Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)

SCIENCE INDEX 3,0
SCOPUS 0,9



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

 @CardiovascularTherapyPrevention

№ 7, 2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

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 30.11.2001г.
(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 (2020) 3,031
импакт-фактор (2020) 1,584

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: 8 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
Звёздкина В. Ю., Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография “OneBook”,
ООО “Сам Полиграфист”,
129090, Москва, Протопоповский пер., д. 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 20 7’2021 Часть 1

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, член-корр. РАН,
ORCID: 0000-0002-4453-8430

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН, ORCID: 0000-0002-6252-0322

Карпов Ю. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1480-0458

Шальнова С. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2087-6483

Ответственный секретарь

Кутушенко Н. П. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0001-6395-2584

Заведующий редакцией

Минина Ю. В. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0002-5689-2074

Редакционная коллегия

Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США) профессор, Scopus ID 8921956300

Бадтиева В. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, член-корр. РАН,
ORCID: 0000-0003-4291-679X

Бойцов С. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН, ORCID: 0000-0001-6998-8406

Бузиашвили Ю. И. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН,
ORCID: 0000-0001-7016-7541

Бубнова М. Г. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2250-5942

Васюк Ю. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2913-9797

Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-7356-7807

Галаявич А. С. (Казань, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4510-6197

Глезер М. Г. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-0995-1924

Горбунов В. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-5195-8997

Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4621-1618

Джисоева О. Н. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0002-5384-3795

Калинина А. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2458-3629

Комаров А. Л. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0001-9141-103X

Концевая А. В. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4453-8430

Томас Люшер (Лондон, Великобритания) д.м.н., профессор, Scopus ID 55956533700

Мамедов М. Н. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-7131-8049

Марцевич С. Ю. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-7717-4362

Метельская В. А. (Москва, Россия) д.б.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8665-9129

Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-5265-3164

Недогода С. В. (Волгоград, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-5981-1754

Ойроткина О. Ш. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-9856-8643

Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8916-1035

Подзолков В. И. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-0758-5609

Скрипникова И. А. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0002-1763-0725

Таратухин Е. О. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0003-2925-0102

Толпыгина С. Н. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0003-0160-0158

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН,
ORCID: 0000-0003-2929-0980

Научный редактор

Корректор

Выпускающий редактор

Шеф-редактор

Адрес Редакции:

Издательство:

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Чекрыгина Л. Л. (Москва, Россия)

Рыжова Е. В. (Москва, Россия)

Родионова Ю. В. (Москва, Россия)

101990, Москва, Петровверигский пер., д. 10, стр. 3

e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

Тел. +7 (499) 553 67 78

ООО “Силиция-Полиграф”

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18 www.roscardio.ru

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

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 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 Science Citation Index (RSCI):
SCIENCE INDEX (2020) 3,031
Impact-factor (2020) 1,584**

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: 8 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
Zvezdkina 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.20 7'2021 Part 1

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4453-8430

Deputy Chief Editors

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-6252-0322

Yuri A. Karpov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-1480-0458

Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2087-6483

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-6395-2584

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5689-2074

Editorial Board

Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA) Scopus ID 8921956300

Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4291-679X

Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-6998-8406

Marina G. Bubnova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2250-5942

Yuri I. Buzhashvili (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-7016-7541

Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2913-9797

Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7356-7807

Albert S. Galyavich (Kazan, Russia) ORCID: 0000-0002-4510-6197

Maria G. Glezer (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0995-1924

Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-5195-8997

Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia) ORCID: 0000-0002-4621-1618

Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5384-3795

Anna M. Kalinina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2458-3629

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-9141-103X

Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4453-8430

Thomas Lüscher (London, The United Kingdom) Scopus ID 55956533700

Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2458-3629

Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-7717-4362

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-8665-9129

David V. Nebieridze (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5265-3164

Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia) ORCID: 0000-0001-5981-1754

Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9856-8643

Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0758-5609

Pekka Puska (Helsinki, Finland) ORCID: 0000-0001-8916-1035

Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1763-0725

Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2925-0102

Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-0160-0158

Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-2929-0980

Senior editor

Metelskaya V. A. (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)

Editorial office

Petroverigsky per., 10, str. 3

Moscow 101990, Russia

e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

+7 (499) 553 67 78

Publisher

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18 www.roscardio.ru

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Исследования в кардиологии

Муканеева Д. К., Концевая А. В., Анциферова А. А.,
Халфиев И. Н., Селедцов А. А., Столярова Е. А.,
Соловьева А. В., Попович М. В., Дроздова Л. Ю.,
Драпкина О. М.

Ассоциация ограничительных мер, обусловленных
пандемией COVID-19, с изменением физической
активности взрослого населения России

Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Драпкина О. М.,
Косицына И. В., Голубев А. В., Чаус Н. И.,
Переходов С. Н.

Клинико-anamnestическая характеристика
пациентов с инфарктом миокарда без подъема
сегмента ST, перенесших COVID-19

Драпкина О. М., Самородская И. В.,
Чернявская Т. К., Какорина Е. П.

Хроническая сердечная недостаточность
при ишемической болезни сердца: анализ
медицинских свидетельств о смерти

Осипова О. А., Гостева Е. В., Голивец Т. П.,
Белюсова О. Н., Землянский О. А., Покровский М. В.,
Головин А. И., Григоренко Н. В., Мережко А. А.

Динамика маркеров фиброза миокарда
при применении бета-адреноблокаторов
и антагониста минералокортикоидных
рецепторов у больных с хронической сердечной
недостаточностью с промежуточной фракцией
выброса ишемического генеза

Диреев А. О., Муңц И. В., Мазуренко Е. С.,
Шапкина М. Ю., Рябиков А. Н., Вобак М.,
Малютина С. К.

Ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний
и сахарного диабета 2 типа с офтальмологическими
заболеваниями в популяционной выборке старше
55 лет

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Беляев Ю. Г.,
Русинов И. С.

Показатели микроциркуляции сосудов кожи
у пациентов с хронической сердечной
недостаточностью с различной степенью
систолической дисфункции левого желудочка

Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Иванова Т. В.,
Золотухина А. С., Хабарова Н. В., Привалова Е. В.,
Беленков Ю. Н.

Кардиоваскулотоксические проявления
противоопухолевой терапии: влияние
на ремоделирование миокарда и сосудистого русла

Шахматова О. О., Комаров А. Л., Коробкова В. В.,
Титаева Е. В., Добровольский А. Б., Яровая Е. Б.,
Шулепова А. Г., Панченко Е. П.

Взаимосвязь уровней Д-димера и фактора
Виллебранда с развитием желудочно-кишечных
кровотечений у пациентов со стабильной
ишемической болезнью сердца (по данным
регистра длительной антитромботической
терапии REGATA-1)

Contents

Address to the readers

Original articles

Studies in cardiology

Mukaneeva D. K., Kontsevaya A. V., Antsiferova A. A.,
Khalfiev I. N., Seledtsov A. A., Stolyarova E. A.,
Solovieva A. V., Popovich M. V., Drozdova L. Yu.,
Drapkina O. M.

Association of COVID-19 lockdown measures
with changes in physical activity of the adult
population of Russia

Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M.,
Kositsyna I. V., Golubev A. V., Chaus N. I.,
Perekhodov S. N.

Clinical and anamnestic characteristics of patients
with non-ST elevation myocardial infarction after
COVID-19

Drapkina O. M., Samorodskaya I. V.,
Chernyavskaya T. K., Kakorina E. P.

Heart failure in coronary artery disease:
review of medical certificates of cause of death

Osipova O. A., Gosteva E. V., Golivets T. P.,
Belousova O. N., Zemlyansky O. A., Pokrovsky M. V.,
Golovin A. I., Grigorenko N. V., Merezko A. A.

Changes of myocardial fibrosis markers
with the use of beta-blockers and mineralocorticoid
receptor antagonists in patients with heart failure
with mid-range ejection fraction of ischemic origin

Direev A. O., Munts I. V., Mazurenko E. S.,
Shapkina M. Yu., Ryabikov A. N., Bobak M.,
Malyutina S. K.

Associations of cardiovascular diseases and type
2 diabetes with ophthalmic diseases in a population
sample over 55 years old

Podzolgov V. I., Dragomiretskaya N. A., Belyaev Yu. G.,
Rusinov I. S.

Skin microcirculation in patients with heart failure
with different left ventricular systolic dysfunction

Kirichenko Yu. Yu., Ilgisonis I. S., Ivanova T. V.,
Zolotukhina A. S., Khabarova N. V., Privalova E. V.,
Belenkov Yu. N.

Cardiovascular toxicity of antitumor therapy:
effect on myocardial and vascular remodeling

Shakhmatova O. O., Komarov A. L., Korobkova V. V.,
Titaeva E. V., Dobrovolskiy A. B., Yarovaya E. B.,
Shuleshova A. G., Panchenko E. P.

Relationship between the D-dimer and von Willebrand
factor levels and the development of gastrointestinal
bleeding in patients with stable coronary artery disease:
data from the registry of long-term antithrombotic
therapy REGATA-1

Бердалин А. Б., Вишнякова А. Ю., Губский И. Л., Головин Д. А., Лелюк В. Г.
Состояние брахиоцефальных артерий, белого вещества и коры головного мозга у асимптомных лиц с артериальной гипертензией

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Осадчий К. К., Родионова Ю. Н., Джафарова З. Б., Лобанова М. В., Ларионова Ю. С.
Взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани и состояния сосудистой стенки

Кокожева М. А., Марданов Б. У., Поддубская Е. А., Куценко В. А., Уметов М. А., Мамедов М. Н.
Оценка структурно-функциональных показателей миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и различным гликемическим статусом

Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Орлов Ю. А.
О возможности использования оценки риска инсульта у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий для решения вопроса о целесообразности проведения чреспищеводной эхокардиографии перед кардиоверсией

Клиника и фармакотерапия

Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Джиоева О. Н.
Натрийуретические пептиды: новые задачи — новые решения

Иванова О. А., Ку克林 С. Г., Сизова С. С., Новоселова Т. А., Гайфуллина Л. Р.
Сравнительная эффективность терапии статинами больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике г. Иркутска

Осипова О. А., Гостева Е. В., Белоусова О. Н., Голивец Т. П., Чефранова Ж. Ю., Лыков Ю. А., Хачатуров А. Н., Головина Н. И.
Влияние фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II на маркеры фиброза и иммунного воспаления у больных гипертонической болезнью на фоне хронической болезни почек после перенесенного ишемического инсульта

77 Berdalin A. B., Vishnyakova A. Yu., Gubsky I. L., Golovin D. A., Lelyuk V. G.
State of intra- and extracranial arteries, white matter and cerebral cortex in asymptomatic hypertensive patients

83 Podzolkov V. I., Bragina A. E., Osadchiy K. K., Rodionova Yu. N., Jafarova Z. B., Lobanova M. V., Larionova Yu. S.
Relationship between the volume of perivascular adipose tissue and the vascular wall lesion

91 Kokozheva M. A., Mardanov B. U., Poddubskaya E. A., Kutsenko V. A., Umetov M. A., Mamedov M. N.
Assessment of structural and functional myocardial characteristics in patients with chronic coronary artery disease and various glycemic status

99 Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Orlov Yu. A.
Stroke risk assessment in patients with persistent atrial fibrillation to consider performing pre-cardioversion transesophageal echocardiography

Clinic and pharmacotherapy

106 Drapkina O. M., Shepel R. N., Dzhioeva O. N.
Natriuretic peptides: new challenges — new solutions

113 Ivanova O. A., Kuklin S. G., Sizova S. S., Novoselova T. A., Gaifullina L. R.
Comparative effectiveness of statin therapy in patients with hypertension of high and very high cardiovascular risk in actual clinical practice in Irkutsk

121 Osipova O. A., Gosteva E. V., Belousova O. N., Golivets T. P., Chefranova J. Yu., Lykov Yu. A., Khachaturov A. N., Golovina N. I.
Effect of angiotensin II receptor blocker therapy on markers of fibrosis and immune inflammation in hypertensive patients with chronic kidney disease after ischemic stroke

Уважаемые читатели,

разработка профилактических программ, направленных на коррекцию образа жизни населения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), является одной из приоритетных задач, которую решает современная медицина.

Выявлению ассоциации ограничительных мер, обусловленных пандемией COVID-19, с изменением физической активности (ФА) взрослого населения России посвящено исследование *Муканеевой Д. К. и соавт.* Отмечено значительное снижение показателей всех видов ФА у тех лиц, которые не имели доступа к зеленой зоне для прогулок, не использовали онлайн ресурсы или домашние тренажеры. Недостаточность ФА негативно влияет на состояние иммунной системы, устойчивость организма к инфекционным заболеваниям, стресс-устойчивость и психическое здоровье. При разработке ограничений в период пандемии необходим баланс между мерами по предотвращению распространения инфекции и предоставлением возможностей для двигательной активности.

В разделе “Мнение по проблеме” представлена полемическая статья *Аронова Д. М. и соавт.* “Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов”. В статье обсуждаются разные точки зрения исследователей на формирование атеросклероза. Приведены факты, подтверждающие “холестериновую теорию атерогенеза”. Авторы обращают внимание на возможное участие в развитии атеросклероза микрососудов кровеносной системы — *vasa vasorum*.

В обзорной статье *Скрипниковой И. А. и соавт.* “Артериальная кальцификация, атеросклероз и остеопороз: только клинические ассоциации или генетическая платформа?” поднят еще один важный вопрос. Авторы дают обоснование коморбидности двух мультифакторных заболеваний — атеросклероза и остеопороза. В настоящее время собрано достаточно исследовательского материала,



чтобы утверждать: эти заболевания связаны общими факторами риска и механизмами патогенеза. Для объяснения такой связи авторы описывают генетические маркеры, присутствие которых ведет к сочетанной патологии.

Кардиотоксическое влияние противоопухолевой терапии является сейчас одной из активно обсуждаемых тем среди экспертов. В исследовании *Кириченко Ю. Ю. и соавт.* “Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла” впервые дана комплексная оценка влияния полихимиотерапии на дисфункцию эндотелия, жесткость сосудистой стенки и кардиогемодинамику у больных раком желудка. Авторы указывают на необходимость разработки критериев ранней кардиоваскулотоксичности для разработки планов ведения данной категории пациентов.

Представленные в номере новые направления исследований будут интересны читателям в разных аспектах практического применения.

Приятного чтения,
Главный редактор,
д.м.н., профессор, член-корр. РАН
Драпкина Оксана Михайловна

Ассоциация ограничительных мер, обусловленных пандемией COVID-19, с изменением физической активности взрослого населения России

Муканеева Д. К.¹, Концевая А. В.¹, Анциферова А. А.¹, Халфиев И. Н.², Селедцов А. А.³, Столярова Е. А.⁴, Соловьева А. В.⁵, Попович М. В.¹, Дроздова Л. Ю.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва;

²ГАУЗ "Республиканский центр общественного здоровья и медицинской профилактики". Казань;

³ОГБУЗ "Иркутский областной центр медицинской профилактики". Иркутск; ⁴ГБУЗ "Сахалинский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики". Южно-Сахалинск; ⁵ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" Минздрава России. Тверь, Россия

Цель. Оценка влияния ограничительных мер, введенных в России в период пандемии COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция), на физическую активность (ФА) взрослого населения.

Материал и методы. Онлайн опрос проводился в период действия строгих ограничений в России с 26.04.2020г по 06.06.2020г. В опросе приняли участие респонденты в возрасте 18 лет и старше. Участники сообщили о частоте и длительности занятий умеренной и высокоинтенсивной ФА, а также пешей ходьбы и других видов двигательной активности до пандемии и в течение последних семи дней в период проведения опроса.

Результаты. В целом по стране наблюдалось снижение всех видов ФА в период пандемии. Доля участников, которые соответствовали рекомендациям Всемирной организации здравоохранения по любому виду ФА, снизилась с 68 до 49% ($p < 0,001$). Доля тех, кто выполнял рекомендацию Всемирной организации здравоохранения по силовым тренировкам в течение ≥ 2 дней в нед. снизилась с 53 до 45% ($p < 0,001$).

Заключение. Результаты исследования являются доказательной базой для обоснования целесообразности мер, направленных

на коррекцию образа жизни населения в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: физическая активность, пандемия COVID-19, ограничительные меры.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/06-2021

Рецензия получена 27/06-2021

Принята к публикации 03/09-2021



Для цитирования: Муканеева Д. К., Концевая А. В., Анциферова А. А., Халфиев И. Н., Селедцов А. А., Столярова Е. А., Соловьева А. В., Попович М. В., Дроздова Л. Ю., Драпкина О. М. Ассоциация ограничительных мер, обусловленных пандемией COVID-19, с изменением физической активности взрослого населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):2938. doi:10.15829/1728-8800-2021-2938

Association of COVID-19 lockdown measures with changes in physical activity of the adult population of Russia

Mukaneeva D. K.¹, Kontsevaya A. V.¹, Antsiferova A. A.¹, Khalfiev I. N.², Seledtsov A. A.³, Stolyarova E. A.⁴, Solovieva A. V.⁵, Popovich M. V.¹, Drozdova L. Yu.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Republican Center for Public Health and Medical Prevention.

Kazan; ³Irkutsk Regional Medical Center for Medical Prevention. Irkutsk; ⁴Sakhalin Regional Medical Center for Public Health and Medical Prevention. Yuzhno-Sakhalinsk; ⁵Tver State Medical University. Tver, Russia

Aim. To assess the impact of lockdown measures during coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on physical activity (PA) of the adult population in Russia.

Material and methods. The online survey was conducted during the period of strict restrictions in Russia from April 26, 2020 to June 6, 2020. The survey involved respondents aged ≥ 18 years. Participants

reported the frequency and duration of moderate to high-intensity PA, as well as walking and other types of exercise, before the pandemic and during the last seven days during the survey period.

Results. In the country as a whole, there was a decrease in all types of PA during the pandemic. The proportion of participants who met the World Health Organization recommendations for any type of PA

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mdksc@mail.ru

Тел.: +7 (996) 642-26-34

[Муканеева Д. К. — н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2682-7914, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Анциферова А. А. — м.н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2337-2723, Халфиев И. Н. — главный врач, ORCID: 0000-0002-4855-6177, Селедцов А. А. — главный врач, ORCID: 0000-0001-8910-038X, Столярова Е. А. — главный врач, ORCID: 0000-0001-7355-0458, Соловьева А. В. — к.м.н., зав. кафедрой общественного здоровья, организации, управления и экономики здравоохранения с учебным центром "Бережливые технологии в здравоохранении", ORCID: 0000-0002-7675-6889, Попович М. В. — руководитель лаборатории интегрированных программ профилактики, ORCID: 0000-0003-2594-3446, Дроздова Л. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-4529-3308, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

decreased from 68 to 49% ($p<0,001$). Proportion of those who followed the World Health Organization recommendations for strength training for ≥ 2 days per week decreased from 53 to 45% ($p<0,001$).

Conclusion. The results of the study are the evidence base to substantiate the feasibility of measures aimed at correcting the lifestyle of the population in the context of the COVID-19 pandemic.

Keywords: physical activity, COVID-19 pandemic, restrictive measures.

Relationships and Activities: none.

Mukaneeva D. K. * ORCID: 0000-0003-2682-7914, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Antsiferova A. A. ORCID: 0000-0003-2337-2723, Khalifiev I. N. ORCID: 0000-0002-4855-6177, Seledtsov A. A. ORCID: 0000-0001-8910-038X, Stolyarova E. A. ORCID: 0000-0001-7355-0458, Solovieva A. V. ORCID: 0000-0002-7675-6889, Popovich M. V. ORCID:

0000-0003-2594-3446, Drozdova L. Yu. ORCID: 0000-0002-4529-3308, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: mdksc@mail.ru

Received: 04/06-2021

Revision Received: 27/06-2021

Accepted: 03/09-2021

For citation: Mukaneeva D. K., Kontsevaya A. V., Antsiferova A. A., Khalifiev I. N., Seledtsov A. A., Stolyarova E. A., Solovieva A. V., Popovich M. V., Drozdova L. Yu., Drapkina O. M. Association of COVID-19 lockdown measures with changes in physical activity of the adult population of Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2938. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2938

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВФА — высокоинтенсивная физическая активность, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, УФА — умеренная физическая активность, ФА — физическая активность, COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019г).

Введение

Физическая активность (ФА) является важной детерминантой здоровья [1] и связана со смертностью от всех причин [2], риском сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа [3]. В ноябре 2020г Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила обновленные рекомендации по ФА, необходимой для поддержания оптимального здоровья [4]. Взрослым рекомендуется не <150 мин/нед. умеренной ФА (УФА), или не <75 мин/нед. высокоинтенсивной ФА (ВФА), или сочетание УФА и ВФА [4]. Метаанализ проспективных исследований показал, что регулярное соблюдение рекомендаций ВОЗ в отношении ФА связано со снижением риска сердечно-сосудистых событий на 17%, снижением риска сердечно-сосудистой смерти на 23% и снижением частоты развития сахарного диабета 2 типа на 26% [5]. Тем не менее, лишь треть взрослого населения России соблюдают Глобальные рекомендации по ФА, что сопоставимо с общемировыми данными [6].

Пандемия COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция 2019г), объявленная ВОЗ 11 марта 2020г [7], привела к существенным изменениям образа жизни населения. Как известно, были предприняты ограничительные меры по предотвращению дальнейшего распространения коронавирусной инфекции, по всему миру вводился режим карантина или самоизоляции. Социальное дистанцирование, запреты на поездки, отмена спортивных и других массовых мероприятий, а также изменение режима работы и учебы повлияли на повседневную жизнь россиян. В России основные ограничения были введены с 28 марта 2020г, но степень ограничений варьировалась в зависимости от эпидемиологической ситуации в регионе.

В мире проводятся исследования, направленные на изучение влияния пандемии COVID-19 на

уровень ФА населения. Согласно данным недавно проведенного систематического обзора, который включил 66 исследований ($n=86981$), в большинстве из них сообщалось о снижении всех видов ФА и увеличении времени, проведенного сидя в период пандемии COVID-19 [8]. Опрос, проведенный в Австралии ($n=1500$), показал, что почти половина респондентов сообщили о снижении всех видов ФА по сравнению с периодом до пандемии COVID-19 [9]. Изменения ФА в исследуемой выборке были связаны с более выраженными симптомами депрессии, тревоги и стресса. Результаты международного опроса 1 тыс. респондентов из стран Европы, Азии, Африки и Америки показали, что ограничительные меры привели к значимому снижению ФА, как среднего числа дней активности, так и длительности занятий [10]. В Испании участники опроса сообщили о снижении ФА на 20% ($\sim 45,2$ мин/нед.) в течение первой недели общенационального локдауна по сравнению с предыдущей неделей, а доля тех, кто соответствовал рекомендациям ВОЗ, снизилась с 61 до 49% [11]. В Греции опрос взрослого населения ($n=8495$) показал, что время, затрачиваемое на повседневную активность и занятие спортом, существенно сократилось, при этом общая ФА снизилась на 16% [12]. В Англии опрос с участием 723 взрослых в первую неделю локдауна показал, что 35% респондентов занимались меньше ФА во время пандемии, а 49% респондентов сообщили, что стали заниматься больше [13]. Результаты оказались схожими, когда было увеличено число участников исследования ($n=2002$) и время проведения опроса, при этом 40% респондентов сообщили об уменьшении ФА, а 45% — об увеличении ФА в период пандемии [14]. В международном исследовании, проведенном в течение 10 дней после объявления пандемии, 455404 участника из 187 стран представили 19,1 млн измерений ежедневных шагов. Среднее количество ша-

гов сократилось за это время на 5,5%, а в течение последующих 30 дней среднее количество шагов сократилось на 27,3% [15].

Исследования последних лет показывают, что регулярные умеренные физические нагрузки оказывают стимулирующее и укрепляющее влияние на иммунную систему [16]. В этой связи важным аспектом является поддержание оптимального уровня ФА, особенно в период пандемии.

Цель настоящего исследования — оценка влияния ограничительных мер, введенных в России в период пандемии COVID-19, на ФА взрослого населения.

Материал и методы

Дизайн исследования. С 26 апреля по 6 июня 2020г ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России провел онлайн опрос взрослого населения страны “Изучение влияния ограничений на ФА населения в условиях самоизоляции по причине COVID-19”. Методология исследования и результаты в масштабе всей страны представлены в международной публикации ранее [17].

В опросе приняли участие 2540 респондентов в возрасте >18 лет из 62 регионов страны. Объем выборки, включенной в исследование, составил 2432 человека, результаты опроса 108 участников исключены из анализа, т.к. у части респондентов вопросник был заполнен не полностью, а часть участников опроса оказались <18 лет. Ряд регионов обеспечил участие значительного количества респондентов, что позволило оценить некоторые особенности в разрезе регионов — Республика Татарстан (n=804), Иркутская (n=474), Сахалинская (n=225) и Тверская области (n=152).

Разработка вопросника. Весной 2020г эксперты ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России, опираясь на опыт иностранных коллег, разработали вопросник, направленный на изучение влияния ограничений по причине COVID-19 на образ жизни населения.

Вопросник включал 30 вопросов преимущественно закрытого типа. Раздел 1 состоял из 10 вопросов, касающихся социально-демографических данных и выполнения рекомендаций по соблюдению режима самоизоляции. Раздел 2 был посвящен оценке ФА, сна и малоподвижного образа жизни в период до пандемии COVID-19 и в последние 7 дней в период проведения опроса. Оценка ФА проводилась в соответствии с рекомендуемым ВОЗ опросным инструментом мониторинга ФА населения IPAQ-SF (International Physical Activity Questionnaire Short Form) [18]. Изменения ФА оценивались до и во время пандемии (в последние 7 дней в период проведения опроса). Участников опроса попросили сообщить количество дней в нед. и количество мин/день, потраченных на выполнение занятий различной интенсивности (ВФА, УФА), пешую ходьбу, упражнения на укрепление мышц, простую гимнастику. Вопросы Раздела 3 были посвящены приверженности к соблюдению профилактических мер, рекомендованных Минздравом России.

Проведение исследования было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы SPSS 20. Нормальность распре-

деления анализируемых показателей определялась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения средних значений применялся параметрический t-критерий Стьюдента для связанных выборок. Сравнение качественных показателей (соблюдение Глобальных рекомендаций ВОЗ) проводилось при помощи критерия χ^2 .

Линейная регрессия была применена для проверки связи между изменениями ФА и отдельными факторами COVID-19. Логистический регрессионный анализ применялся для выявления факторов, которые повлияли на выполнение рекомендаций по ФА. Для этого анализа в качестве зависимых переменных были выбраны “соответствие рекомендациям ВОЗ по ФА (150 мин/нед. УФА или 75 мин/нед. ВФА)” и “выполнение рекомендаций по укреплению мышц (≥ 2 дней в нед.)”, а соблюдение рекомендаций по самоизоляции, доступ к зеленой зоне, увеличение количества дней в нед. с проблемами со сном, использование цифровых или онлайн-ресурсов ФА, соблюдение, как минимум, двух профилактических мер, рекомендованных Минздравом России, а также территориальное положение было указано в качестве независимых переменных. Проведена коррекция моделей регрессионного анализа на пол и возраст.

Критический уровень статистической значимости составил 0,05.

Результаты

Характеристика исследуемой выборки в целом по стране и по отдельным регионам представлена в таблице 1. Средний возраст респондентов составил $37,6 \pm 13,4$ лет. В Тверской области средний возраст участников оказался меньше и составил $24,0 \pm 11,0$ лет. Среди принявших участие в опросе женщин было 86,6% (n=2104). Большая часть респондентов проживала в городской местности и в квартирах.

Введенные ограничительные меры весной 2020г различались в зависимости от текущей эпидемиологической ситуации в регионе (таблица 2). Так, система электронных пропусков для выхода из дома была введена в Республике Татарстан и Иркутской области. На дистанционный формат обучения были переведены школьники и студенты во всех анализируемых регионах. На дистанционную работу были переведены сотрудники во всех регионах за исключением Сахалинской области. Закрытие фитнес-центров, бассейнов, развлекательных центров произошло повсеместно за исключением Сахалинской области. Парки в этот период были доступны для посещения во всех регионах.

В результате ограничений по причине пандемии COVID-19 в России произошло снижение всех видов ФА (таблица 3). Время, затраченное на УФА и ВФА, в среднем, уменьшилось на 12 мин/день — с $42,43 \pm 37,57$ до $30,44 \pm 35,35$ и с $37,79 \pm 37,80$ до $26,56 \pm 34,69$, соответственно ($p < 0,001$). Доля лиц, которые соблюдали рекомендации ВОЗ по УФА и ВФА, снизилась с 68 до 49% ($p < 0,001$). Доля тех,

Таблица 1

Характеристика исследуемой выборки по РФ в целом и отдельным субъектам РФ

Показатель	РФ (n=2432)	Республика Татарстан (n=804)	Иркутская область (n=474)	Сахалинская область (n=225)	Тверская область (n=152)
Возраст (M±SD)	37,6±13,4	42,3±11,7	33,5±13,5	39,8±12,1	24,0±11,0
Женщины, n (%)	2104 (86,6)	763 (94,9)	395 (83,3)	184 (81,8)	123 (80,9)
Семейное положение, n (%)					
Женат/замужем	1412 (62,1)	567 (70,5)	221 (46,6)	147 (65,3)	32 (21,1)
Холост/не замужем	586 (25,8)	88 (10,9)	146 (30,8)	44 (19,6)	103 (67,8)
Разведен(а)	197 (8,7)	76 (9,5)	33 (7,0)	19 (8,4)	3 (2,0)
Вдовец/вдова	78 (3,4)	39 (4,9)	9 (1,9)	10 (4,4)	1 (0,7)
Наличие детей в возрасте <18 лет, n (%)	1026 (42,2)	382 (47,5)	181 (38,2)	105 (46,7)	16 (10,5)
Наличие высшего образования, n (%)	1145 (47,1)	279 (34,7)	231 (48,8)	136 (60,4)	99 (65,2)
Статус занятости: полный рабочий день, n (%)	1714 (70,5)	743 (92,4)	297 (62,7)	216 (96,0)	30 (19,7)
Место проживания в настоящее время					
Город, n (%)	1725 (70,9)	578 (71,9)	253 (53,4)	159 (70,7)	120 (78,9)
Село, n (%)	693 (28,5)	217 (27,0)	219 (46,2)	65 (28,9)	31 (20,4)
Тип жилья, n (%)					
Частный дом	720 (29,6)	305 (37,9)	216 (45,6)	31 (13,8)	50 (32,9)
Квартира, хостел	1696 (69,7)	499 (62,1)	258 (54,4)	194 (86,2)	102 (67,1)
Наличие собаки, n (%)	643 (26,4)	149 (18,5)	219 (46,2)	62 (27,6)	48 (31,6)
Доступ к “зеленой зоне”, n (%)	1705 (70,1)	593 (73,8)	355 (74,9)	158 (70,2)	119 (78,3)
Использование цифровых/онлайн-ресурсов ФА, n (%)	862 (33,6)	243 (30,3)	161 (33,4)	62 (28,4)	102 (64,7)
Как пандемия COVID-19 повлияла на ФА, n (%):					
Никак не повлияла	824 (33,9)	315 (39,2)	182 (38,4)	122 (54,2)	30 (18,8)
Фитнес центр был закрыт	477 (19,6)	121 (15,0)	71 (15,0)	40 (17,8)	50 (31,3)
Не мог покинуть дом для занятия ФА	524 (21,5)	142 (17,7)	101 (21,3)	20 (8,9)	31 (19,4)
Я стал заниматься простой гимнастикой	467 (19,2)	131 (16,3)	80 (16,9)	29 (12,9)	50 (31,3)
У меня есть домашний тренажер	193 (7,9)	52 (6,5)	31 (6,5)	11 (4,9)	29 (18,1)
Соблюдение мер профилактики COVID-19, n (%):					
Чаше мою руки	2195 (90,3)	721 (89,7)	426 (89,9)	202 (89,8)	142 (88,8)
Избегаю прикосновения к лицу	1688 (69,4)	557 (69,3)	295 (62,2)	142 (63,1)	111 (69,4)
Избегаю путешествий	1791 (73,6)	577 (71,8)	355 (74,9)	142 (63,1)	112 (70,0)
Соблюдаю социальную дистанцию	1939 (79,7)	618 (76,9)	355 (74,9)	171 (76,0)	122 (76,3)
Соблюдение рекомендации по самоизоляции (полностью)	1034 (42,5)	490 (60,9)	143 (30,2)	28 (12,4)	57 (37,5)
Соблюдение рекомендации по самоизоляции (частично)	1126 (46,3)	255 (31,7)	281 (59,3)	133 (59,1)	81 (53,3)

Таблица 2

Ограничительные меры в отдельных регионах, действующие в период проведения опроса

Субъект РФ	Ограничение выхода из дома (электронные пропуска)	Дистанционное обучение школьников и студентов	Дистанционная работа	Закрытие ресторанов, баров, развлекательных центров	Закрытие магазинов, за исключением продуктовых	Закрытие фитнес-центров, бассейнов	Закрытие парков
Тверская область	Нет	Да	Да	Да	Да	Да	Нет
Республика Татарстан	Да Справки для работников	Да	Да	Да	Да	Да	Нет
Сахалинская область	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Иркутская область	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Нет

кто участвовал в силовых тренировках ≥ 2 в нед., снизилась с 53 до 45% ($p < 0,001$). Такая тенденция наблюдалась во всех рассматриваемых регионах, за исключением Тверской области. Респонденты

этого региона сообщили об увеличении времени занятий УФА во время пандемии, по сравнению с периодом до пандемии COVID-19 — с $36,3 \pm 33,2$ до $47,6 \pm 48,1$ мин/день ($p < 0,001$), а доля лиц, выпол-

Таблица 3

ФА до и во время пандемии COVID-19

Показатель ФА	РФ		Татарстан		Тверская область		Сахалинская область		Иркутская область	
	До COVID-19	В период пандемии COVID-19	До COVID-19	В период пандемии COVID-19	До COVID-19	В период пандемии COVID-19	До COVID-19	В период пандемии COVID-19	До COVID-19	В период пандемии COVID-19
Число дней в нед. занятий УФА	2,99±2,44***	2,15±2,33***	2,84±2,53***	2,15±2,42***	2,81±1,92***	2,67±2,17***	2,37±2,30***	2,12±2,32***	2,99±2,43*	2,27±2,33*
Среднее время занятий УФА, мин/день	42,43±37,57***	39,30±35,35***	39,30±39,20***	35,60±36,01**	36,30±33,20**	47,60±48,10**	32,50±33,30**	27,30±30,10**	40,10±35,40*	36,01±32,30*
Число дней в нед. занятий ВФА	2,24±2,21***	1,78±2,19***	2,34±2,44**	1,72±2,21**	2,30±1,72**	2,28±2,12**	1,79±2,01*	1,51±1,99*	2,33±2,20*	1,98±2,23*
Среднее время занятий ВФА, мин/день	37,79±37,80***	26,56±34,69***	35,10±36,50**	33,6±35,01**	42,2±37,01**	39,60±34,70**	26,60±27,20**	19,20±19,30**	37,20±34,60**	36,60±33,40**
Число дней в нед. ходьбы пешком	5,35±2,12***	3,76±2,64***	5,24±2,27	3,92±2,64	5,29±1,94	4,22±2,26	5,01±2,12	4,56±2,39	5,26±2,11	3,87±2,63
Среднее время ходьбы пешком, мин/день	60,50±38,66***	40,83±38,60***	49,90±47,10**	42,50±41,10**	63,80±58,30**	48,90±49,01**	44,01±41,01**	40,80±40,90**	44,80±42,20**	31,10±25,20**
Число дней в нед. занятий силовыми тренировками	1,22±1,85***	1,04±1,87***	1,25±1,90**	0,96±1,83**	1,28±1,84*	1,08±1,81*	0,73±1,31*	0,65±1,40*	1,22±1,79**	1,11±1,86**
Число дней в нед. занятий гимнастикой, йога	1,51±2,11***	1,41±2,15***	1,84±2,31**	1,54±2,21**	2,21±2,24**	2,22±2,25**	1,18±1,89*	0,94±1,62*	1,50±2,2*	1,34±2,23*
Соблюдение рекомендаций ВОЗ, %	36,4***	22,2***	31,5***	18,5***	28,2***	44,9***	26,6***	20,2***	35,0***	23,4***
≥150 мин/нед. УФА или ≥75 мин/нед. ВФА	47,0***	31,0***	41,3***	25,7***	53,1***	40,4***	33,6***	23,2***	50,3***	38,3***
или комбинация УФА и ВФА	67,6***	48,8***	50,1***	32,1***	59,5***	56,4***	42,4***	33,6***	59,7***	45,6***
Силовые тренировки ≥2 дня в нед.	53,0***	44,6***	31,6*	21,9*	31,8*	26,6*	23,6*	17,6*	32,2*	26,4*

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВФА — высокоинтенсивная физическая активность, УФА — умеренная физическая активность, ФА — физическая активность, COVID-19 — Coronavirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019г).

няющих рекомендации по УФА, увеличилась с 28,2 до 44,9% ($p < 0,001$).

Количество минут, затрачиваемых на пешую ходьбу в день, уменьшилось на ~20 мин — с $60,5 \pm 38,66$ до $40,83 \pm 38,6$ ($p < 0,001$). Снижение количества дней и времени, затрачиваемых на ходьбу, произошло во всех регионах. Однако наименьшее снижение было выявлено в Сахалинской области — с $44,0 \pm 41,0$ до $40,8 \pm 40,9$ ($p < 0,001$).

Проанализировано использование онлайн-ресурсов ФА (например, видео с демонстрациями упражнений на YouTube, мобильные фитнес-приложения), как возможного инструмента для ее повышения, особенно в период самоизоляции и ограничений. В целом по стране лишь 34% респондентов сообщили, что используют цифровые или онлайн-ресурсы ФА. В Тверской области данный показатель оказался значительно выше и составил 64,7%.

Оценка связи между изменением ФА различной интенсивности до и во время пандемии COVID-19 и отдельными факторами, влияющими на ФА, представлена в таблице 4. Значимое снижение всех видов ФА (ВФА, УФА, ходьба пешком) было связано с увеличением количества дней в нед. с проблемами со сном ($\beta = -28,10$; 95% доверительный интервал (ДИ): -41,09; -15,11; $\beta = -44,32$; 95% ДИ: -59,31; -29,34; и $\beta = -82,90$; 95% ДИ: -103,53; -62,27, соответственно), закрытием фитнес-центра/тренажерного зала ($\beta = -99,56$; 95% ДИ: -115,61; -83,51; $\beta = -77,03$; 95% ДИ: -95,55; -58,50; и $\beta = -40,74$, 95% ДИ: -66,23; -15,24, соответственно) и невозможностью выйти из дома для занятий ФА ($\beta = -93,41$; 95% ДИ: -109,21; -77,62; $\beta = -122,75$, 95% ДИ: -140,98; -104,53 и $\beta = -217,48$; 95% ДИ: -242,56; -192,39, соответственно). Меньшее сокращение количества дней занятий ВФА и УФА было связано с использованием цифровых или онлайн-ресурсов ФА ($\beta = 18,85$; 95% ДИ: 5,16; 32,55 и $\beta = 22,62$; 95% ДИ: 6,81; 38,42, соответственно), наличием домашнего тренажера ($\beta = 38,46$; 95% ДИ: 15,33; 61,59 и $\beta = 33,24$; 95% ДИ: 6,54; 59,93, соответственно). Сокращение количества дней в нед. занятий силовыми тренировками было ассоциировано с закрытием фитнес-центра/тренажерного зала ($\beta = -1,36$, 95% ДИ: -1,61; -1,11) и невозможностью выйти из дома для занятий ФА ($\beta = -1,25$, 95% ДИ: -1,49; -1,01). Факторы, связанные с меньшим сокращением количества дней в нед. занятий силовыми тренировками, включали использование цифровых или онлайн-ресурсов ФА ($\beta = 0,42$; 95% ДИ: 0,21; 0,63), возможность заниматься простой гимнастикой дома ($\beta = 1,07$; 95% ДИ: 0,82; 1,33) и наличие домашнего тренажера ($\beta = 0,88$, 95% ДИ: 0,53; 1,24).

Проведена оценка связи между соблюдением глобальных рекомендаций ВОЗ по ФА и факторами, ассоциированными с COVID-19 (рисунки 1, 2).

Таблица 4

Факторы, оказавшие влияние на ФА в период пандемии COVID-19

Показатель	ВФА (мин/нед.)		УФА (мин/нед.)		Ходьба пешком (мин/нед.)		Силовые тренировки (дней в нед.)	
	β	95% ДИ	β	95% ДИ	β	95% ДИ	β	95% ДИ
Наличие детей	-0,64	-1,28, 0	-0,74	-1,48, 0	-0,2	-1,22, 0,82	-0,01	-0,02, 0,01
Соблюдение рекомендации по самоизоляции	4,02	-15,96, 23,99	-13,94	-36,99, 9,11	-84,01	-115,73, -52,29	0,09	-0,22, 0,4
Наличие собаки	-0,36	-1,56, 0,85	-0,83	-2,22, 0,56	-0,9	-2,81, 1,02	-0,01	-0,03, 0,01
Доступ к наружному пространству	0,99	-0,01, 2,00	0,64	-0,53, 1,8	0,59	-1,01, 2,19	-0,001	-0,02, 0,01
Доступ к зеленой зоне	-0,38	-1,10, 0,34	-0,33	-1,17, 0,5	-0,6	-1,74, 0,54	0,004	-0,01, 0,015
Увеличение количества дней в нед. с проблемами со сном	-28,10	-41,09, -15,11	-44,32	-59,31, -29,34	-82,90	-103,53, -62,27	-0,03	-0,23, 0,17
Использование цифровых и онлайн-ресурсов ФА	18,85	5,16, 32,55	22,62	6,81, 38,42	8,28	-13,48, 30,03	0,42	0,21, 0,63
Соблюдение по крайней мере двух профилактических мер, рекомендованных Минздравом России	12,79	-17,99, 43,57	6,80	-28,72, 42,32	-28,21	-77,10, 20,67	0,29	-0,19, 0,76
Закрытие фитнес-центра/тренажерного зала	-99,56	-115,61, -83,51	-77,03	-95,55, -58,50	-40,74	-66,23, -15,24	-1,36	-1,61, -1,11
Не мог покинуть дом для занятия ФА	-93,41	-109,21, -77,62	-122,75	-140,98, -104,53	-217,48	-242,56, -192,39	-1,25	-1,49, -1,01
Возможность заниматься простой гимнастикой дома	19,42	2,80, 36,05	1,30	-17,89, 20,48	-21,92	-48,33, 4,48	1,07	0,82, 1,33
Наличие домашнего тренажера	38,46	15,33, 61,59	33,24	6,54, 59,93	-20,68	-57,42, 16,05	0,88	0,53, 1,24
Проживание в городе	-16,46	-43,23, 10,30	-8,36	-39,25, 22,52	-5,12	-47,63, 37,38	-0,13	-0,54, 0,28
Проживание в квартире	-11,70	-27,92, 4,51	-25,95	-44,67, -7,24	-38,44	-64,19, -12,68	0,01	-0,24, 0,26
Проживание в сельской местности	15,18	-12,38, 42,74	3,33	-28,49, 35,13	-12,29	-56,06, 31,48	0,07	-0,36, 0,49

Примечание: проведена корректировка на пол и возраст. ВФА — высокоинтенсивная физическая активность, ДИ — доверительный интервал, УФА — умеренная физическая активность, ФА — физическая активность.

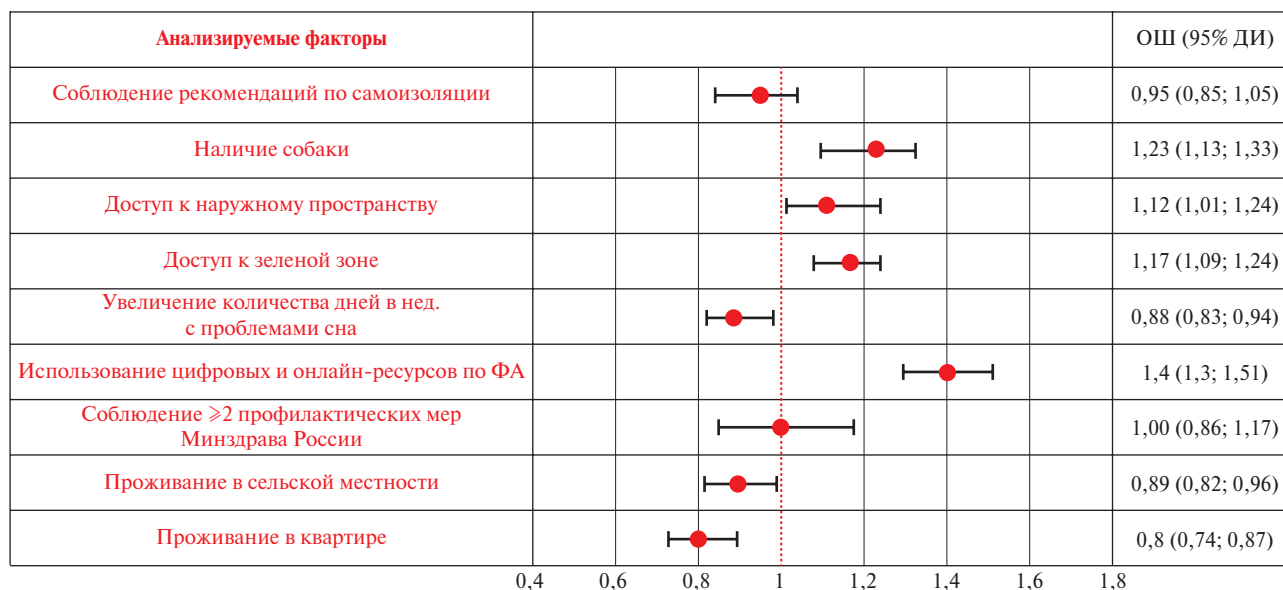


Рис. 1 Факторы, ассоциированные с соблюдением рекомендаций по УФА и ВФА.

Примечание: ФА — физическая активность.

Выполнение рекомендаций по УФА и/или ВФА было ассоциировано с наличием в семье собаки — отношение шансов (ОШ) = 1,23; 95% ДИ: 1,13; 1,33, доступом к зеленой зоне — ОШ = 1,17; 95% ДИ: 1,09; 1,24, и использованием онлайн-ресурсов —

ОШ = 1,40; 95% ДИ: 1,30; 1,51, и обратная зависимость с увеличением количества дней с проблемами со сном — ОШ = 0,88; 95% ДИ: 0,83; 0,94, и проживанием в сельской местности — ОШ = 0,89; 95% ДИ: 0,82; 0,96. Соблюдение рекомендаций по сило-

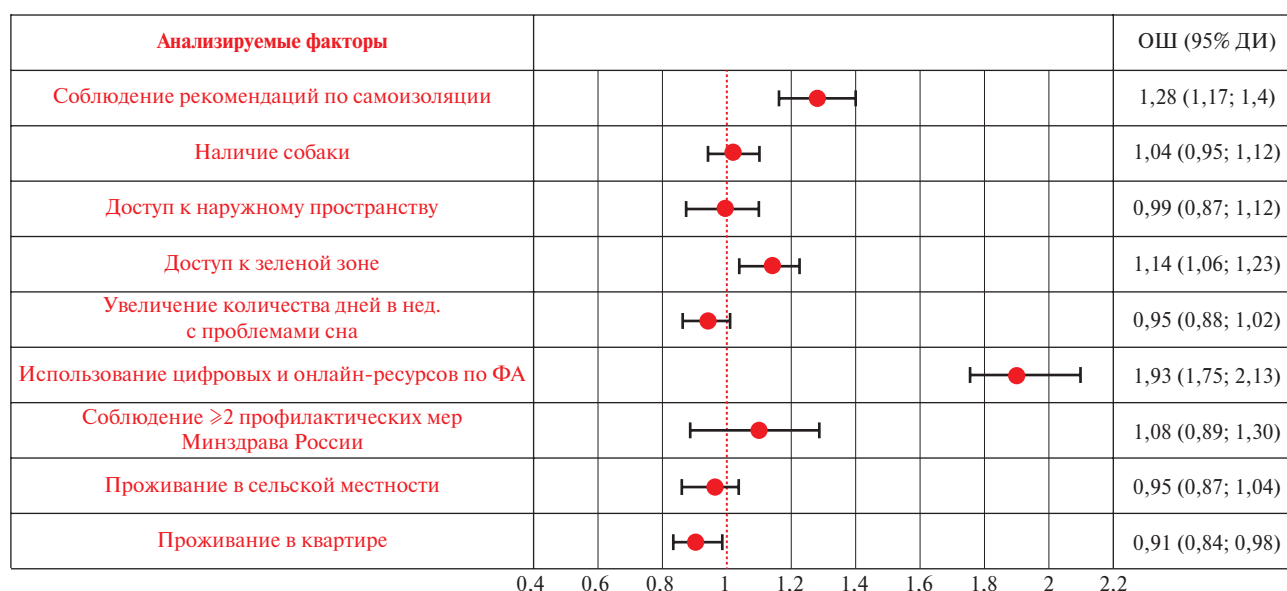


Рис. 2 Факторы, ассоциированные с соблюдением рекомендаций по силовым тренировкам.
Примечание: ФА — физическая активность.

вым упражнениям было ассоциировано с соблюдением режима самоизоляции (ОШ = 1,28; 95% ДИ: 1,17; 1,40), доступом к зеленой зоне (ОШ = 1,14; 95% ДИ: 1,06; 1,23), и использованием онлайн- и цифровых ресурсов ФА (ОШ = 1,93; 95% ДИ: 1,75; 2,13).

Обсуждение

Анализ результатов опроса показал, что введение ограничительных мер по предупреждению распространения COVID-19 привело к изменению образа жизни россиян и, в первую очередь, к изменению ФА. В целом по стране наблюдалось снижение всех видов ФА, как УФА и ВФА, так и пешей ходьбы, однако выявлены региональные различия. Соблюдение режима самоизоляции и закрытие фитнес-центров были связаны с большим снижением ФА, а доступ к зеленой зоне, использование онлайн-ресурсов ФА и домашних тренажеров — с меньшим снижением.

Это первое исследование, посвященное изучению влияния пандемии COVID-19 на ФА взрослого населения России. Международный онлайн-опрос по ФА показал схожие результаты, но не включал участников из России [10]. В других исследованиях, проведенных в Австралии [9], Польше [19], Испании [11], Греции [12], также сообщалось о снижении всех видов ФА и увеличении времени, проведенного сидя в период самоизоляции и карантина.

В ходе работы были выявлены факторы, связанные с соблюдением Глобальных рекомендаций ВОЗ по ФА. Люди, проживающие в городах, с большей вероятностью выполняли рекомендации по ФА, что согласуется с результатами эпидемиологи-

ческих исследований, полученными до пандемии [20]. Проживание в частном доме, наличие собаки, использование домашнего тренажера также ассоциировано с выполнением рекомендаций по ФА. Участники, проживающие в частном доме, имеют более легкий доступ для занятий на открытом воздухе [21]. Недавно опубликованный систематический обзор продемонстрировал, что наличие в семье собаки ассоциировано с увеличением ФА [22]. Использование цифровых и онлайн-ресурсов также достоверно ассоциировалось с увеличением ФА. Научные данные свидетельствуют о том, что интернет-технологии [23] и мобильные приложения [24], являются эффективными мерами повышения ФА, если участники привержены к соблюдению рекомендаций.

Предоставление возможностей для ФА важно для укрепления иммунной системы и снижения восприимчивости к инфекции. Недавно выполненное международное исследование показало, что более высокие уровни ФА связаны с более низкой вероятностью госпитализации по причине COVID-19 [25]. И наоборот, снижение ФА у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями увеличивает как риск COVID-19, так и риск сердечно-сосудистых и других осложнений [26]. Чтобы предотвратить последствия введенных ограничений по причине COVID-19 на ФА и, как следствие, психическое и физическое здоровье, необходим баланс между мерами по предотвращению распространения инфекции и предоставлением возможностей для двигательной активности.

Проведение подобного рода исследований имеет большую практическую значимость, а имен-

но: использование полученных данных в целях разработки и реализации обоснованных целенаправленных мер по профилактике факторов риска, в частности низкой ФА, и укрепления здоровья населения в условиях ограничительного режима. Результаты настоящего исследования были использованы при формировании Консенсуса экспертов НМИЦ ТПМ Минздрава России “Укрепление здоровья и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии и самоизоляции” [27].

Ограничения исследования. Несмотря на то, что настоящее исследование имеет ряд сильных сторон, таких как: большой размер выборки и период сбора данных, существует ряд ограничений. Во-первых, исследование было перекрестным, т.е. участники опроса оценивали изменения ФА до и во время пандемии COVID-19, что могло привести к искажению сведений об истинном уровне ФА. Во-вторых, поскольку участники самостоятельно отвечали на вопросы, предоставленные данные могли быть подвержены систематической ошибке воспоминания. В-третьих, среди лиц, принявших участие в опросе, в значительной мере преобладали женщины (87%). По опыту проведения подобных онлайн-опросов в других странах сделано заключение, что женщины в принципе более привержены к участию в таких исследованиях, чем мужчины [28, 29]. В-четвертых, данное исследование, как и мно-

гие другие международные исследования, проведенные во время пандемии COVID-19, проходило в онлайн-формате. Этот метод имеет ограничения, но является единственно доступным в этот период и позволяет охватить большую группу участников за короткий промежуток времени.

Заключение

Введение ограничительных мер по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 привело к снижению всех видов ФА, как УФА и ВФА, так и пешей ходьбы, однако были и региональные различия. Соблюдение режима самоизоляции и закрытие фитнес-центров было связано с большим снижением ФА, а доступ к зеленой зоне, использование онлайн-ресурсов ФА и домашних тренажеров — с меньшим снижением.

Результаты исследования являются доказательной базой для обоснования целесообразности мер, направленных на коррекцию образа жизни населения в условиях пандемии COVID-19. В будущих исследованиях представляется целесообразным оценить долгосрочные последствия пандемии COVID-19 на образ жизни населения страны.

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

Литература/References

1. Sygit KM, Sygit M, Wojtyła-Buciora P, et al. Physical activity as an important element in organizing and managing the lifestyle of populations in urban and rural environments. *Ann Agric Environ Med.* 2019;26(1):8-12. doi:10.26444/aaem/99177.
2. Cohen JA, Greaney ML, Sabik NJ. Assessment of Dietary Patterns, Physical Activity and Obesity From a National Survey: Rural-urban Health Disparities in Older Adults. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208268. doi:10.1371/journal.pone.0208268.
3. Kivimäki M, Singh-Manoux A, Pentti J, et al. Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: An individual-participant meta-analysis. *BMJ.* 2019;365:11495. doi:10.1136/bmj.11495.
4. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020;54(24):1451-62. doi:10.1136/bjsports-2020-102955.
5. Wahid A, Manek N, Nichols M, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e002495. doi:10.1161/JAHA.115.002495.
6. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, et al. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health.* 2018;6(10):e1077-86. doi:10.1016/S2214-109X(18)30357-7.
7. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report, 51. 2020. Available online: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10. (accessed on 22 December 2020).
8. Stockwell S, Trott M, Tully M, et al. Changes in physical activity and sedentary behaviours from before to during the COVID-19 pandemic lockdown: a systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2021;7:e000960. doi:10.1136/bmjsem-2020-000960.
9. Stanton R, To QG, Khalesi S, et al. Depression, Anxiety and Stress during COVID-19: Associations with Changes in Physical Activity, Sleep, Tobacco and Alcohol Use in Australian Adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):4065. doi:10.3390/ijerph17114065.
10. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, et al. Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey. *Nutrients.* 2020;12(6):1583. doi:10.3390/nu12061583.
11. López-Bueno R, Calatayud J, Andersen LL, et al. Immediate Impact of the COVID-19 Confinement on Physical Activity Levels in Spanish Adults. *Sustainability.* 2020;12(14):5708. doi:10.3390/su12145708.
12. Bourdas DI, Zacharakis ED. Impact of COVID-19 Lockdown on Physical Activity in a Sample of Greek Adults. *Sports (Basel).* 2020;8(10):139. doi:10.3390/sports8100139.
13. Robinson E, Gillespie S, Jones A. Weight-related lifestyle behaviours and the COVID-19 crisis: An online survey study of UK adults during social lockdown. *Obes Sci Pract.* 2020;6(6):735-40. doi:10.1002/osp4.442.
14. Robinson E, Boyland E, Chisholm A, et al. Obesity, eating behavior and physical activity during COVID-19 lockdown:

- A study of UK adults. *Appetite*. 2021;156:104853. doi:10.1016/j.appet.2020.104853.
15. Tison GH, Avram R, Kuhar P, et al. Worldwide Effect of COVID-19 on Physical Activity: A Descriptive Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(9):767-70. doi:10.7326/M20-2665.
16. Simpson RJ, Campbell JP, Gleeson M, et al. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev*. 2020;26:8-22.
17. Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, Myrzammatova AO, et al. Changes in physical activity and sleep habits among adults in Russian Federation during COVID-19: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):893. doi:10.1186/s12889-021-10946-y.
18. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:115. doi:10.1186/1479-5868-8-115.
19. Sidor A, Rzymiski P. Dietary Choices and Habits during COVID-19 Lockdown: Experience from Poland. *Nutrients*. 2020;12(6):1657. doi:10.3390/nu12061657.
20. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Shalnova SA, et al. The prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population according to the results of the ESSE-RF study. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 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.
21. Lambert A, Vlaar J, Herrington S, et al. What Is the Relationship between the Neighbourhood Built Environment and Time Spent in Outdoor Play? A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(20):3840. doi:10.3390/ijerph16203840.
22. Rhodes RE, Baranova M, Christian H, et al. Increasing physical activity by four legs rather than two: systematic review of dog-facilitated physical activity interventions. *Br J Sports Med*. 2020;54:1202-7. doi:10.1136/bjsports-2019-101156.
23. Jahangiry L, Farhangi MA, Shab-Bidar S, et al. Web-based physical activity interventions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Public Health*. 2017;152:36-46. doi:10.1016/j.puhe.2017.06.005.
24. Romeo A, Edney S, Plotnikoff R, et al. Can smartphone apps increase physical activity? Systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2019;21(3):e12053. doi:10.2196/12053.
25. Zhang X, Li X, Sun Z, et al. Physical activity and COVID-19: an observational and Mendelian randomisation study. *J Glob Health*. 2020;10(2):020514. doi:10.7189/jogh-10-020514.
26. López-Sánchez GF, López-Bueno R, Gil-Salmerón A, et al. Comparison of physical activity levels in Spanish adults with chronic conditions before and during COVID-19 quarantine. *Eur J Public Health*. 2020;ckaa159. doi:10.1093/eurpub/ckaa159.
27. Drapkina OM, Gambaryan MG, Gorny BE, et al. Health promotion and prevention of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2605. (In Russ.) Драпкина О.М., Гамбарян М.Г., Горный Б.Э. и др. Укрепление здоровья и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии и самоизоляции. Консенсус экспертов Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2605. doi:10.15829/1728-8800-2020-2605.
28. Ingram J, Maciejewski G, Hand CJ. Changes in Diet, Sleep, and Physical Activity Are Associated with Differences in Negative Mood During COVID-19 Lockdown. *Front Psychol*. 2020;11:588604. doi:10.3389/fpsyg.2020.588604.
29. Knell G, Robertson MC, Dooley EE, et al. Health Behavior Changes During COVID-19 Pandemic and Subsequent "Stay-at-Home" Orders. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6268. doi:10.3390/ijerph17176268.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, перенесших COVID-19

Чашин М. Г.^{1,2}, Горшков А. Ю.¹, Драпкина О. М.¹, Косицына И. В.^{2,3}, Голубев А. В.^{2,3}, Чаус Н. И.^{2,4}, Переходов С. Н.^{2,3}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. П. Демикова ДЗМ. Москва; ³ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова" Минздрава России. Москва; ⁴ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить особенности клинико-анамнестических характеристик, данных лабораторных и инструментальных исследований у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST (ИМбпST), перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19, COroNaVirus Disease 2019).

Материал и методы. В исследование включено 209 пациентов с ИМбпST, поступавших в ГКБ им. В. П. Демикова г. Москвы. В зависимости от факта перенесенной COVID-19 пациенты разделены на 2 группы: в основную вошли 104 пациента, которые перенесли COVID-19, в группу контроля — 105 пациентов, не имеющих COVID-19 в анамнезе. Всем пациентам выполнялись рутинные лабораторные и инструментальные исследования согласно действующим стандартам и клиническим рекомендациям.

Результаты. Средний возраст больных в основной группе составил 61,8±12,2 лет, в группе контроля — 69,0±13,0 лет ($p<0,0001$). Срок развития ИМ после перенесенной COVID-19 составил 49 дней [34,0; 82,0]. Предшествующая стенокардия напряжения наблюдалась у 76,9% пациентов основной группы и у 88,6% группы контроля ($\chi^2=4,97$; $p=0,0258$). Уровень С-реактивного белка в основной группе составил 19,2 мг/л [4,9; 53,0], а в группе контроля — 5,6 мг/л [0,4; 21,8] ($p=0,0007$). Средний уровень тропонина I в основной группе составил 2,7 нг/мл [1,3; 8,0], в контрольной группе — 1,8 нг/мл [0,8; 3,5] ($p=0,0091$).

Заключение. Пациенты с ИМбпST, перенесшие COVID-19, статистически были значимо моложе, в сравнении с пациентами без COVID-19 в анамнезе. У них реже отмечалась предшествующая ИМ стенокардия напряжения, уровень С-реактивного белка и тропонина I статистически значимо выше в сравнении с пациентами контрольной группы. Кроме того, у больных ИМбпST, перенесших COVID-19, расчетное систолическое давление в легочной артерии было значимо выше в сравнении с пациентами без перенесенной COVID-19 в анамнезе.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/09-2021

Рецензия получена 08/10-2021

Принята к публикации 01/11-2021



Для цитирования Чашин М. Г., Горшков А. Ю., Драпкина О. М., Косицына И. В., Голубев А. В., Чаус Н. И., Переходов С. Н. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, перенесших COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3062. doi:10.15829/1728-8800-2021-3062

Clinical and anamnestic characteristics of patients with non-ST elevation myocardial infarction after COVID-19

Chashchin M. G.^{1,2}, Gorshkov A. Yu.¹, Drapkina O. M.¹, Kositsyna I. V.^{2,3}, Golubev A. V.^{2,3}, Chaus N. I.^{2,4}, Perekhodov S. N.^{2,3}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Demikhov City Clinical Hospital. Moscow; ³A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow; ⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia

Aim. To study clinical, medical history and paraclinical characteristics of patients with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) after coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. The study included 209 patients with NSTEMI who were admitted to the Demikhov City Clinical Hospital (Moscow). The patients were divided into 2 groups: the experimental one

(n=104) — those after COVID-19, the control one (n=105) — those without history of COVID-19. All patients underwent routine diagnostic investigations in accordance with current standards and clinical guidelines.

Results. The mean age of patients in the experimental group was 61,8±12,2 years, while in the control one — 69,0±13,0 years ($p<0,0001$).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.chashchin@gmail.com

Тел.: + 7 (977) 433-11-18

[Чашин М. Г.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Горшков А. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Косицына И. В. — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда, к.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-3883-6084, Голубев А. В. — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда, врач-анестезиолог-реаниматолог, к.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-8889-7729, Чаус Н. И. — к.м.н., зам. главного врача по анестезиологии и реаниматологии, доцент кафедры анестезиологии и неотложной медицины, ORCID: 0000-0001-5891-3417, Переходов С. Н. — д.м.н., профессор, главный врач, зав. кафедрой госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0001-7166-0290].

Myocardial infarction developed 49 days [34.0; 82.0] after COVID-19. Prior exertional angina was observed in 76,9% of patients in the experimental group and in 88,6% in the control one ($\chi^2=4,97$; $p=0,0258$). The level of C-reactive protein in the experimental group was 19,2 mg/l [4,9; 53,0], and in the control one — 5,6 mg/l [0,4; 21,8] ($p=0,0007$). The average troponin I level in the experimental group was 2,7 ng/ml [1,3; 8,0], while in the control one — 1,8 ng/ml [0,8; 3,5] ($p=0,0091$).

Conclusion. Patients with NSTEMI after COVID-19 were significantly younger compared to patients without a history of COVID-19. They had less common exertional angina prior to MI, while C-reactive protein and troponin I levels were significantly higher than in the control group. In addition, in NSTEMI patients after COVID-19, the estimated pulmonary artery systolic pressure was significantly higher compared to patients without a history of COVID-19.

Keywords: COVID-19, post-COVID-19 syndrome, myocardial infarction.

Relationships and Activities: none.

Chashchin M. G.* ORCID: 0000-0001-6292-3837, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kositsyna I. V. ORCID: 0000-0003-3883-6084, Golubev A. V. ORCID: 0000-0001-8889-7729, Chaus N. I. ORCID: 0000-0001-5891-3417, Perekhodov S. N. ORCID: 0000-0001-7166-0290.

*Corresponding author: dr.chaschin@gmail.com

Received: 16/09-2021

Revision Received: 08/10-2021

Accepted: 01/11-2021

For citation: Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M., Kositsyna I. V., Golubev A. V., Chaus N. I., Perekhodov S. N. Clinical and anamnestic characteristics of patients with non-ST elevation myocardial infarction after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3062. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3062

ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — ИМ без подъема сегмента ST, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, ОКС — острый коронарный синдром, ПКП — постковидный период, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СРБ — С-реактивный белок, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2.

Введение

В декабре 2019г в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COReNaVirus Disease 2019), вызванная вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), которая быстро приобрела масштаб пандемии. На момент написания статьи, по данным Университета Джона Хопкинса, общее число выявленных случаев COVID-19 достигло 222,5 млн, а 4,5 млн человек скончались [1]. Несмотря на способность COVID-19 у ряда пациентов вызывать тяжелый острый респираторный синдром, в большинстве случаев инфекция протекает в бессимптомной или легкой форме без существенных клинических проявлений [2]. Однако вне зависимости от формы течения заболевания опубликованные данные указывают на сохраняющиеся длительное время в постковидном периоде (ПКП) изменения в системе гемостаза и повышенный уровень маркеров воспаления у переболевших пациентов [3].

Greenhalgh Т предложил считать подострым период, начиная с 3 нед. от развития клинической картины COVID-19, а “хроническим COVID-19” — состояние, характеризующееся наличием стойких симптомов длительностью >12 нед. от момента развития COVID-19 [4]. В конце 2020г в Руководстве по ведению пациентов после COVID-19 [5] впервые введены термины и обозначены временные интервалы, разделившие ПКП на: острый период COVID-19 — острое заболевание длительностью до 4 нед.; продолжающийся симптоматический период COVID-19 — сохранение симптомов COVID-19 от 4 до 12 нед.; постковидный синдром — симптомокомплекс, развившийся вследствие инфицирования SARS-CoV-2 и сохраняющийся >12 нед., который не объясняется альтернативным диагнозом;

длительный период COVID-19 (Long COVID) — обобщающий термин для описания клинического состояния, развившегося в острой фазе COVID-19, и не регрессировавшего после 4 нед. заболевания.

Считается, что долгосрочные эффекты COVID-19 не коррелируют с тяжестью перенесенной инфекции в остром периоде, а возможные последствия в долгосрочной перспективе на текущий момент остаются лишь предполагаемыми [3].

Особую группу составляют пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология предполагает как высокие риски сердечно-сосудистых осложнений (ССО), так и шансы тяжелого течения COVID-19. Гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, прогрессирование атеросклероза, протромботическая активация системы гемостаза могут приводить к развитию острого коронарного синдрома (ОКС) как в остром периоде COVID-19, так и в ПКП [6].

Результаты исследований прошлых лет, посвященные изучению влияния гриппозной инфекции, подтверждают высокие риски ССО среди переболевших пациентов [7, 8]. Однако данные, указывающие на непосредственную связь перенесенных вирусных инфекций (в т.ч. COVID-19) и их вклад в развитие инфаркта миокарда (ИМ), в настоящее время достаточно ограничены. Персистирующее воспаление в ПКП, на которое указывают повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6, может predispose к развитию ОКС и оказывать влияние на тяжесть течения ИМ [9, 10].

Цель настоящего исследования — изучить особенности клинико-анамнестических характеристик, данных лабораторных и инструментальных исследований у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST), перенесших COVID-19.

Материал и методы

В исследование последовательно включено 209 пациентов, проходивших лечение с июля 2020 по март 2021гг в отделении реанимации для больных кардиологического профиля ГКБ им. В.П. Демикова г. Москвы с установленным ИМбпST. Всем пациентам проводился полный объем диагностических и лечебных мероприятий согласно действующим стандартам оказания медицинской помощи, а также актуальным клиническим рекомендациям для пациентов с ИМбпST Минздрава России, включая коронароангиографию (КАГ) и стентирование по показаниям.

Критерии включения: клинически, лабораторно и инструментально подтвержденный диагноз ИМбпST, наличие ангиографических признаков стенозирующего атеросклероза коронарных артерий (КА), отсутствие клинических проявлений острых респираторных вирусных инфекций на момент поступления в стационар, возраст >18 лет.

Критерии исключения: острое повреждение миокарда, возникшее вследствие проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или иных оперативных методов лечения; наличие клинических или лабораторных данных острой фазы COVID-19 на момент поступления, или выявившиеся (выявившихся) в течение периода госпитализации.

Факт перенесенной COVID-19 устанавливался на основании анамнестических данных, выписных эпикризов (с указанием на положительный результат тестирования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или наличия антител класса IgG к SARS-CoV-2, наличие характерных изменений по данным компьютерной томографии органов грудной клетки). Случаи бессимптомного течения определялись, как выявленное значимое повышение IgG к SARS-CoV-2 (> верхнего референсного значения), без предыдущих клинических признаков COVID-19.

Диагноз ИМ выставлялся в соответствии с 4-м универсальным определением ИМ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2018 [11].

При поступлении осуществлялся подробный сбор анамнеза, объективный осмотр, взятие мазков из рото- и носоглотки для диагностики COVID-19 с помощью ПЦР, определение титра антител IgM и IgG к SARS-CoV-2; стандартные общеклинические и биохимические исследования, включая исследование уровня СРБ, количественную оценку сердечного тропонина I, коагулограммы; проводилась регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12-ти отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ) и КАГ.

Исследование антител к SARS-CoV-2 выполнялось полуколичественным методом на анализаторе CL 6000i (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.; Китай) с референсными значениями для IgM до 2 Ед/мл и для IgG до 10 Ед/мл.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistica 26 (США). Для описания количественных данных с нормальным распределением или близким к нормальному использовалось среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при распределении, отличным от нормального, — медиана и межквартильный размах (Me [Q25; Q75]). Нормальность распределения проверялась с помощью кри-

Таблица 1

Анамнестические и лабораторные данные пациентов с ИМбпST, перенесших COVID-19

Показатель	Перенесшие COVID-19 (n=104)
Срок после COVID-19, дни*	49,0 [34,0; 82,0]
Бессимптомное течение, n (%)	40 (38,5)
Легкое течение, n (%)	37 (35,6)
Среднетяжелое течение, n (%)	20 (19,2)
Тяжелое течение, n (%)	7 (6,7)
IgM, Ед/мл*	0,5 [0,3; 3,6]
IgG, Ед/мл*	85,5 [39,5; 233,3]

Примечание: * — Me [Q25; Q75].

терия Колмогорова-Смирнова. Качественные показатели описаны в виде абсолютного числа и частоты выявления признака n (%). Различия между двумя независимыми группами для непрерывных переменных определялись с помощью U-критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость различия между качественными переменными определялась с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Критический уровень статистической значимости определен на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов в общей группе составил $65,4 \pm 13,1$ лет. Больше половины из обследованных были мужчины 55% (n=115), 18,2% (n=38) имели отягощенную наследственность по наличию ранних сердечно-сосудистых заболеваний у ближайших родственников. У значительной части пациентов 82,8% (n=173) до референсного ИМбпST отмечалась стенокардия напряжения; 35,4% (n=74) больных в анамнезе перенесли ИМ. Ранее КАГ выполнялась у 24,4% (n=51), стентирование КА у 20,1% (n=42), а 1,4% (n=3) пациентам выполнялось аортокоронарное шунтирование; 31,6% (n=66) пациентов были курильщиками, ожирением страдали 61,7% (n=129) больных. У подавляющего большинства пациентов 78,9% (n=165) имела место артериальная гипертензия, у 23% (n=48) — дислипидемия, у 30,1% (n=63) — сахарный диабет 2 типа, у 18,7% (n=39) — фибрилляция предсердий. Бронхиальной астмой страдали 6,7% (n=14), хронической обструктивной болезнью легких — 19,6% (n=41). Нарушение мозгового кровообращения перенесли 11,5% (n=24) пациентов. Перенесенный COVID-19 анамнестически и лабораторно был верифицирован у 49,7% (n=104) больных. Медиана срока от начала клинических проявлений COVID-19 до развития ОКС, в среднем, составила 49 дней [34,0; 82,0]. Основные данные о течении COVID-19 и результаты серологического исследования в изучаемой группе пациентов с ИМбпST представлены в таблице 1. Следует отметить, что 74,1% (n=77) пациентов перенесли COVID-19 в легкой или бессимптомной форме.

Таблица 2

Сравнение основных клинико-анамнестических характеристик больных ИМбпST в зависимости от перенесенной COVID-19

Показатель	Основная группа (n=104)	Контрольная группа (n=105)	p
Возраст, годы*	61,8±12,2	69,0±13,0	<0,0001
Мужской пол, n (%)	51 (49,0)	64 (61,0)	0,0834
Предшествующая стенокардия напряжения, n (%)	80 (76,9)	93 (88,6)	0,0258
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	35 (33,7)	39 (37,1)	0,5979
КАГ в анамнезе, n (%)	21 (20,2)	30 (28,6)	0,1585
Ранее проведенные ЧКВ, n (%)	19 (18,3)	23 (21,9)	0,5120
АКШ, n (%)	0 (0,0)	3 (2,9)	0,0825
Курение, n (%)	34 (32,7)	32 (30,5)	0,7304
Отягощенная наследственность, n (%)	19 (18,3)	19 (18,1)	0,9740
Сахарный диабет, n (%)	34 (32,7)	29 (27,6)	0,4242
Артериальная гипертензия, n (%)	80 (76,9)	85 (81,0)	0,4750
ИМТ, кг/м ² †	31,0 [28,8; 34,0]	31,0 [28,0; 33,0]	0,3352
Ожирение, n (%)	67 (64,4)	62 (59,0)	0,4252
Дислипидемия, n (%)	24 (23,1)	24 (22,9)	0,9699
ХОБЛ, n (%)	24 (23,1)	17 (16,2)	0,2100
Бронхиальная астма, n (%)	5 (4,8)	9 (8,6)	0,2765
НМК в анамнезе, n (%)	12 (11,5)	12 (11,4)	0,9801
Фибрилляция предсердий n (%)	15 (14,4)	24 (22,9)	0,1176
Индекс коморбидности Charlson, баллы†	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,0966

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМТ — индекс массы тела, НМК — нарушения мозгового кровообращения, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; * — M±SD; † — Me [Q25; Q75].

Таблица 3

Анализ распределения пациентов с ИМбпST в соответствии со стадией ХБП

Стадия	Основная группа (n=104)	Контрольная группа (n=105)	p
0-2, n (%)	71 (68,3)	50 (47,6)	0,0039
3а, n (%)	17 (16,3)	24 (22,9)	
3б, n (%)	12 (11,5)	12 (11,4)	
4, n (%)	2 (1,9)	15 (14,3)	
5, n (%)	2 (1,9)	4 (3,8)	

Все включенные в исследование пациенты были разделены на две группы в зависимости от перенесенной COVID-19: основную группу составили 104 пациента, перенесших COVID-19, а группу контроля — 105 пациентов без COVID-19 в анамнезе. Результаты сравнения клинико-анамнестических данных больных ИМбпST основной группы и группы контроля представлены в таблице 2. Пациенты основной группы были достоверно моложе, чем больные из группы контроля. Среди них реже встречались лица с предшествующей клиникой стенокардии напряжения. Доля женщин в основной группе составила 51% (n=53), в контрольной — 39% (n=41), однако различия не достигли статистической значимости (p=0,0834).

В таблице 3 представлены результаты распределения больных ИМбпST в соответствии со стадиями хронической болезни почек (ХБП). Среди пациентов группы контроля статистически достоверно

чаще отмечалась стадия ХБП 3а и выше ($\chi^2=15,44$; df=4; p=0,0039). По распределению иных сопутствующих заболеваний и факторов риска, пациенты обеих групп были сопоставимы.

Клинические данные и результаты объективного и инструментального обследования пациентов обеих групп представлены в таблице 4. При поступлении в стационар типичный ангинозный болевой синдром отмечался у подавляющего большинства пациентов обеих групп. Жалобы на предшествующую одышку на фоне привычных физических нагрузок предъявляли ~1/3 пациентов основной и контрольной группы (p=0,8449). Кашель несколько чаще отмечался у пациентов основной группы, однако различия статистически незначимы (p=0,0951). Гемодинамические показатели в обеих группах сопоставимы между собой, а средние значения не отклонялись от общепринятых норм. По тяжести острой сердечной недостаточности (Killip)

Таблица 4

Клинические данные пациентов с ИМбпST при поступлении в стационар

Показатель	Основная группа (n=104)	Контрольная группа (n=105)	p
Типичные ангинозные боли, n (%)	92 (88,5)	94 (89,5)	0,8062
Кашель, n (%)	5 (4,8)	1 (1,0)	0,0951
Одышка, n (%)	35 (33,7)	34 (32,4)	0,8449
SpO ₂ , %*	97 [94; 98]	96 [94; 98]	0,0939
САД, мм рт.ст.*	136 [121,75; 145]	140 [122; 156]	0,3034
ДАД, мм рт.ст.*	80 [73; 90]	80 [74; 90]	0,8133
ЧСС, уд./мин*	77,5 [70; 92]	77 [68; 90]	0,9062
ОСН по классификации Killip			
— Killip I, n (%)	77 (74,0)	74 (70,5)	0,5611
— Killip II, n (%)	13 (12,5)	20 (19,0)	
— Killip III, n (%)	12 (11,5)	10 (9,5)	
— Killip IV, n (%)	2 (1,9)	1 (1,0)	
Ишемические изменения на ЭКГ, n (%)	80 (76,9)	91 (86,7)	0,0685
Q-зубец на ЭКГ, n (%)	65 (62,5)	69 (65,7)	0,6289
Локализация инфаркта миокарда			
— Передняя, n (%)	47 (45,2)	66 (62,9)	0,0112
— Нижняя, n (%)	37 (35,6)	19 (18,1)	
— Боковая, n (%)	20 (19,2)	20 (19,0)	

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ОСН — острая сердечная недостаточность, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращение, * — Me [Q25; Q75].

Таблица 5

Данные ЭхоКГ у пациентов с ИМбпST

Показатель	Основная группа (n=104)	Контрольная группа (n=105)	p
Нарушение локальной сократимости, n (%)	79 (76,0%)	88 (83,8%)	0,1579
КДО, мл	102,0 [85,0; 135,0]	105,0 [83,0; 144,0]	0,2738
КДР, мм	46,0 [41,0; 48,5]	48,0 [45,0; 54,0]	0,0920
МЖП, мм	11,0 [11,0; 13,0]	12,0 [11,0; 13,0]	0,2391
ЗСЛЖ, мм	11,0 [10,0; 13,0]	11,0 [10,0; 12,0]	0,2980
ФВ ЛЖ, %*	50,0 [42,0; 56,0]	46,0 [42,0; 56,0]	0,1687
СДЛА, мм рт.ст.*	35,0 [30,0; 47,0]	30,0 [29,0; 35,0]	0,0097

Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, * — Me [Q25; Q75].

Таблица 6

Характеристика поражений КА у пациентов с ИМбпST по данным КАГ

Показатель	Основная группа (n=104)	Контрольная группа (n=105)	p
Однососудистое поражение, n (%)	50 (48,1)	50 (47,6)	0,6911
Двухсосудистое поражение, n (%)	27 (26,0)	23 (21,9)	
≥3 пораженных сосудов, n (%)	27 (26,0)	32 (30,5)	
SYNTAX Score, баллы*	14 [9; 25]	12,5 [9; 28]	0,8428
Стентирование, n (%)	102 (98,1)	97 (92,3)	0,1010
ЧКВ на других сосудах, n (%)	12 (11,5)	8 (7,6)	0,3355

Примечание: SYNTAX Score — шкала SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery); * — Me [Q25; Q75].

пациенты основной группы и группы сравнения между собой также не различались ($p>0,05$).

В таблице 5 представлены результаты сравнения показателей ЭхоКГ у пациентов обеих групп.

У пациентов основной группы отмечалось более высокое расчетное высокое систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), чем в группе контроля ($p=0,0097$), по остальным показателям, значи-

Таблица 7

Данные лабораторных исследований у пациентов с ИМбпST

Показатель*	Основная группа (n=104)	Контрольная группа (n=105)	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5 [4,3; 4,8]	4,5 [4,2; 4,9]	0,8321
Гемоглобин, г/л	134,0 [123,0; 145,0]	136,5 [127,8; 150,0]	0,3214
Тромбоциты, $10^9/л$	246,0 [214,0; 305,0]	242,0 [210,0; 301,0]	0,6350
Лейкоциты, $10^9/л$	9,1 [7,5; 11,0]	9,0 [7,3; 10,3]	0,7771
Креатинин, мкмоль/л	82,4 [70,5; 100,2]	95,2 [81,9; 121,0]	0,0258
Клиренс креатинина, мл/мин [†]	96,8 [78,4; 122,1]	76,9 [53,7; 95,8]	0,0001
Мочевина, ммоль/л	5,4 [4,3; 7,4]	6,4 [5,5; 8,0]	0,0015
Общий холестерин, ммоль/л	4,6 [3,4; 6,0]	4,9 [3,8; 5,8]	0,3724
Глюкоза, ммоль/л	6,9 [6,1; 10,0]	7,4 [5,7; 9,4]	0,6833
Калий, ммоль/л	4,2 [4,0; 4,7]	4,3 [3,9; 4,7]	0,8079
Натрий, ммоль/л	139,0 [137,5; 141,0]	139,0 [136,0; 142,0]	0,9750
КФК, МЕ/л	123,6 [91,6; 289,0]	140,4 [110,7; 293,2]	0,0934
КФК-МВ, МЕ/л	33,8 [19,0; 59,1]	32,5 [19,7; 54,9]	0,8114
СРБ, мг/л	19,2 [4,9; 53,0]	5,6 [0,4; 21,8]	0,0007
Тропонин I, нг/мл	2,7 [1,3; 8,0]	1,8 [0,8; 3,5]	0,0091
АЧТВ, сек	29,3 [26,3; 36,5]	27,2 [24,8; 33,8]	0,4670
Протромбиновое время, сек	13,4 [12,5; 14,4]	13,6 [12,4; 15,1]	0,0927
Фибриноген, г/л	4,6 [2,4; 7,0]	3,2 [1,9; 5,3]	0,3211

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, КФК — креатинфосфокиназа, СРБ — С-реактивный белок;

* — Me [Q25; Q75]; [†] — по формуле Кокрофта-Голта.

мых различий между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Результаты проведенной КАГ (таблица 6) показали, что по тяжести гемодинамически значимого поражения КА обе группы были также сопоставимы.

Лабораторные данные пациентов обеих групп представлены в таблице 7. По показателям гемограммы и коагулограммы в исследуемых группах статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$). В биохимическом анализе крови у пациентов основной группы показатели мочевины и креатинина статистически значимо ниже, а клиренс креатинина статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Уровень СРБ и тропонина I в основной группе оказался достоверно выше в сравнении с группой контроля.

Обсуждение

В ходе проведенного анализа установлен ряд различий между пациентами с ИМбпST, болевшими и неболевшими COVID-19, по данным клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных исследований. Пациенты с ИМбпST, перенесшие COVID-19, по сравнению с группой контроля оказались статистически значимо моложе. Несмотря на недостигнутую статистическую значимость, отмечалась тенденция к преобладанию женского пола в группе больных, перенесших COVID-19 в сравнении с группой контроля. Это может объясняться несколько большей частотой инфицирования среди женщин, что, по данным,

опубликованным Организацией объединенных наций и Всемирной организацией здравоохранения, обусловлено, в первую очередь социально-экономическими факторами [12]. Предшествующая ИМ стенокардия напряжения отмечалась у подавляющего большинства пациентов обеих групп, однако в основной группе частота была несколько ниже, что может быть следствием более молодого возраста больных и преобладания женского пола. Более высокая частота ИМбпST нижней локализации, наблюдаемая в основной группе больных, может также являться следствием преобладания лиц женского пола в группе пациентов, перенесших COVID-19. Эти данные сопоставимы с ранее опубликованными, в которых указывается на большую распространенность нижнего и бокового ИМ среди женщин [13]. У пациентов, перенесших COVID-19, регистрировались статистически значимо более высокие значения СДЛА в сравнении с группой контроля, эти данные подтверждаются уже опубликованными результатами исследований, которые указывают на высокую степень распространенности ЭхоКГ-признаков легочной гипертензии, в т.ч. повышения СДЛА, среди пациентов с перенесенной COVID-19 [14].

Особый интерес представляет распределение пациентов, перенесших COVID-19, по тяжести течения инфекции. Согласно данным литературы, частота бессимптомного течения COVID-19 достаточно вариабельна, однозначных эпидемиологических данных пока не представлено. В боль-

шинстве публикаций частота бессимптомного течения составляет 35-40% [15], но по некоторым данным может превышать 80%. В популяционном исследовании, проведенном на пике заболеваемости COVID-19 в Санкт-Петербурге, бессимптомное течение инфекции зафиксировано в 84,5% случаев среди серопозитивных лиц, прошедших обследование (n=2713), не имевших в анамнезе COVID-19, положительного результата ПЦР [16]. Аналогичные результаты продемонстрированы в отчете Ing A [17] на примере распространения COVID-19 в условиях изолированного круизного лайнера “Ernest Shackleton”, на борту которого находились 217 пассажиров — в 81% случаев COVID-19 протекал бессимптомно, >50% пассажиров лайнера Diamond Princess также имели бессимптомное течение [18]. При сопоставлении полученных данных с опубликованными ранее обращает на себя внимание тот факт, что в 61,5% случаев пациенты с ИМбпСТ имели симптомное течение COVID-19, что позволяет рассматривать данную категорию как наиболее подверженную риску ССО в ПКП. Кроме того, 74,1% пациентов перенесли COVID-19 в бессимптомной или легкой форме, что вызывает значительную настороженность, и требует проведения дальнейшего обследования и наблюдения за пациентами после COVID-19 вне зависимости от тяжести перенесенной инфекции.

Пациенты, перенесшие COVID-19, характеризовались более низким уровнем креатинина и мочевины и высокими показателями клиренса креатинина, что является следствием сравнительно низкой распространенности ХБП в группе переболевших COVID-19 в целом. Кроме того, для перенесших COVID-19 был характерен более высокий уровень СРБ, чем у пациентов без COVID-19 в анамнезе. В опубликованных отчетах результатов обследования пациентов в ПКП указывается на сохранение повышенного уровня острофазных белков в течение длительного времени после клинического выздоровления [14, 19]. В свою очередь, это может являться признаком продолжающегося фонового системного воспалительного процесса. Как известно, пациенты с ИМ и более высоким уровнем СРБ имеют худшие ближайшие и отдаленные прогнозы по сравнению с пациентами, имеющими низкий уровень СРБ [20].

Более высокий уровень тропонина I в основной группе может не только указывать на объем ишемизированного миокарда, но и на признаки ранее описанного, продолжающегося ковидного стрессорного миокардита [21]. Достаточно частой находкой у пациентов с COVID-19 является повышение уровня высокочувствительного тропонина [22], однако достоверных данных о прямом цитопатическом воздействии SARS-CoV-2 на кардиомиоциты крайне мало [23]. В опубликованном обсер-

вационном исследовании [24], по данным магнитно-резонансной томографии сердца, у пациентов с перенесенной COVID-19 выявлены более высокий конечно-диастолический объем, масса миокарда, повышение времени продольной и поперечной релаксации T1 и T2. Результаты биопсии миокарда показали наличие гистологических признаков воспаления и лимфоцитарной инфильтрации [24].

Полученные в настоящей работе результаты у пациентов с ИМбпСТ обеих групп были сопоставлены с данными, опубликованными ранее в крупных отечественных регистрах РЕКОРД 1-3 (РЕгистр острого КОРонарного синдрома), ЛИС 1,3 (Люберецкое Исследование Смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда), Московский регистр [25-28] и международных регистрах EHS-ACS-II (Euro Heart Survey on acute coronary syndromes II), EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute coronary syndrome patients) и GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [29-31]. По демографическим и клиническим характеристикам, сопутствующей патологии пациенты контрольной группы, включавшей пациентов без COVID-19 в анамнезе, сопоставимы с данными регистров, что, несмотря на относительно небольшой объем выборки (n=209), в целом указывает на ее репрезентативность.

Основные ограничения настоящего исследования, обусловлены небольшим объемом выборки, одноцентровым характером исследования, высокой частотой бессимптомного и легкого течения COVID-19 среди пациентов с ИМбпСТ, что требует проведения отдельного, более детального анализа. Выявленные различия в группе пациентов с ИМбпСТ, перенесших COVID-19, требуют дальнейшего изучения, проведения корреляционного и факторного анализа.

Заключение

Полученные результаты позволили сформировать “портрет” пациента с ИМбпСТ, перенесшего COVID-19. Пациенты с ИМбпСТ, перенесшие COVID-19, статистически значимо моложе, в сравнении с пациентами без COVID-19 в анамнезе. У данных больных реже отмечалась предшествующая ИМ клиника стенокардии напряжения. Пациенты, перенесшие COVID-19, характеризовались более высоким уровнем СРБ и тропонина I в сравнении с пациентами контрольной группы. По объемным и линейным показателям ЭхоКГ значимых различий с группой контроля не выявлено, однако у пациентов, перенесших COVID-19, расчетное СДЛА было значимо выше. Средний срок развития ИМ после перенесенной COVID-19 составил 49 дней [34,0; 82,0].

Полученные данные позволяют рассматривать перенесенную COVID-19 в ПКП в качестве потен-

циального триггера более ранней манифестации ишемической болезни сердца в форме ИМ у пациентов, уже имевших иные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Ранние сроки развития ИМбпСТ после COVID-19, укладывающиеся в интервал “симптоматического периода COVID-19”, указывают на критически важное выделение временных периодов после разрешения острой фазы COVID-19, которые являются наиболее опасными по риску развитию ССО. Эти данные могут внести существенный вклад в оптимизацию диагностиче-

ских и лечебных мероприятий, направленных на эффективную профилактику развития ССО в ПКП.

Дальнейшее выявление факторов риска ССО, определение их значимости, критических сроков по развитию осложнений после перенесенной COVID-19 в настоящее время представляют большой интерес и являются темой будущих исследований.

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

Литература/References

- COVID-19 Map — Johns Hopkins Coronavirus Resource Center n.d. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. (accessed September 9, 2021).
- Gao Z, Xu Y, Sun C, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54:12-6. doi:10.1016/j.jmii.2020.05.001.
- Lam MH-B, Wing Y-K, Yu MW-M, et al. Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors: Long-term Follow-up. *Arch Intern Med*. 2009;169:2142-7. doi:10.1001/ARCHINTERNMED.2009.384.
- Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. doi:10.1136/BMJ.M3026.
- National Institute for Health and Care Excellence, Practitioners RC of G, Scotland HI. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. *NICE Guidel*. 2020:1-35.
- Wu J, Mamas M, Rashid M, et al. Patient response, treatments, and mortality for acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Eur Hear J — Qual Care Clin Outcomes*. 2020;0:1-9. doi:10.1093/ehjqcco/qcaa062.
- Chughtai AA, Tan TC, Hitchen EM, et al. Association of influenza infection and vaccination with cardiac biomarkers and left ventricular ejection fraction in patients with acute myocardial infarction. *IJC Hear Vasc*. 2020;31:1-6. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100648.
- Veipongsa P, Kitkungvan D, Madjid M, et al. Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients with Influenza and Other Viral Respiratory Infections. *Am J Med*. 2019;132:1173-81. doi:10.1016/j.amjmed.2019.05.002.
- Kaminski KA, Kozuch M, Bonda T, et al. Coronary sinus concentrations of interleukin 6 and its soluble receptors are affected by reperfusion and may portend complications in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2009;206:581-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.033.
- Van Den Berg VJ, Umans VAWM, Brankovic M, et al. Stabilization patterns and variability of hs-CRP, NT-proBNP and ST2 during 1 year after acute coronary syndrome admission: Results of the BIOMArCS study. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:2099-106. doi:10.1515/ccml-2019-1320.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40:237-69. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHY462.
- United Nations. The Impact of COVID-19 on Women 2020. <https://www.unwomen.org/-/media/headquarters/attachments/sections/library/publications/2020/policy-brief-the-impact-of-covid-19-on-women-en.pdf?la=en&vs=1406>. (accessed October 13, 2021).
- Liakos M, Parikh PB. Gender Disparities in Presentation, Management, and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Reports*. 2018;20:1-9. doi:10.1007/S11886-018-1006-7.
- Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J*. 2021;57:1-11. doi:10.1183/13993003.03481-2020.
- Syrov AV, Sturov NV, Kolupaev VE, et al. Diagnosing COVID-19 in Outpatient Practice. *Tr Patsient*. 2020;18(5):6-9. (In Russ.) Сыров А. В., Стуров Н. В., Колупаев В. Е. и др. Диагностика COVID-19 в амбулаторных условиях. Трудный пациент. 2020;18(5):6-9. doi:10.24411/2074-1995-2020-10031.
- Popova AYU, Ezhlova EB, Mel’nikova AA, et al. Herd Immunity to SARS-CoV-2 among the Population in Saint-Petersburg during the COVID-19 Epidemic. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;3:124-30. (In Russ.) Попова А. Ю., Ежлова Е. Б., Мельникова А. А. и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии. Проблемы Особо Опасных Инфекций. 2020;3:124-30. doi:10.21055/0370-1069-2020-3-124-130.
- Ing AJ, Cocks C, Green JP. COVID-19: in the footsteps of Ernest Shackleton. *Thorax*. 2020;75:693-4. doi:10.1136/THORAXJNL-2020-215091.
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25:1-6. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
- Chashchin MG, Gorshkov AYU, Drapkina OM. Acute coronary syndrome in COVID-19 patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2806. (In Russ.) Чашин М. Г., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2806. doi:10.15829/1728-8800-2021-2806.
- Sheikh AS, Yahya S, Sheikh NS, et al. C-reactive Protein as a Predictor of Adverse outcome in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Heart Views*. 2012;13:7. doi:10.4103/1995-705X.96660.
- Li C, Jiang J, Wang F, et al. Longitudinal correlation of biomarkers of cardiac injury, inflammation, and coagulation to outcome in hospitalized COVID-19 patients. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;147:74-87. doi:10.1016/j.jmcc.2020.08.008.
- Chen C, Yan JT, Zhou N, et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48:567-71. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123.
- Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients

- infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1097-100. doi:10.1093/cvr/cvaa078.
24. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1265-73. doi:10.1001/JAMACARDIO.2020.3557.
25. Erlikh AD Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3. *Russ J Cardiol.* 2018;(3):23-30. (In Russ.) Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр РЕКОРД-3. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(3):23-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-23-30.
26. Marcevic SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. The LIS study (lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of the pharmacotherapy. Part 1. Treatment of patients before myocardial infarction and its influence on hospital mortality rate. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2012;8(5):681-4. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2012;8(5):681-4. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-5-681-684.
27. Martsevich SYu, Semenova YuV, Kutishenko NP, et al. LIS-3 register of the acute coronary syndrome: What has changed in a "portrait" of a patient and short-term outcomes of the disease compared to LIS-1 register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(1):63-8. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в "портрете" больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(1):63-8. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-63-68.
28. Erlikh AD The First Moscow Acute Coronary Syndrome Registry: the results of six-month follow-up. *Emergency Cardiology.* 2014;2:3-9. (In Russ.) Эрлих А.Д. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: результаты 6-месячного наблюдения. *Неотложная кардиология.* 2014;2:3-9.
29. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006;27:2285-93. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHL196.
30. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2007;153:29-35. doi:10.1016/J.AHJ.2006.10.004.
31. Pocock S, Bueno H, Licour M, et al. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients) study. *Eur Heart J. Acute Cardiovasc Care.* 2015;4:509-17. doi:10.1177/2048872614554198.

Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти

Драпкина О. М.¹, Самородская И. В.¹, Чернявская Т. К.², Какорина Е. П.^{2,3}

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ Московской области “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского”. Москва; ³Институт лидерства и управления здравоохранением, ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский университет). Москва, Россия

Роль хронической сердечной недостаточности (ХСН) в показателях смертности неоднозначна, и многое зависит от критериев оценки и возможностей учета.

Цель. На основании медицинских свидетельств о смерти (МСС) оценить частоту регистрации ХСН с учетом разных форм ишемической болезни сердца (ИБС), пола, возраста и места смерти.

Материал и методы. Данные об умерших за 2020г получены из электронной базы данных Главного управления записей актов гражданского состояния (ЗАГС) Московской области (система ЕГР (Единый государственный реестр) ЗАГС), основанной на МСС, с использованием 4-значных кодов Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Отобраны все случаи, в которых в качестве первоначальной причины смерти были указаны коды ИБС (I20-25). Всего в анализ включено 23193 случая смерти. Проведена проверка кодов и словесного описания осложнений и сформированы 3 группы: без указания сердечной недостаточности (СН), с указанием СН (без ХСН) и ХСН в МСС. Проведено сравнение среднего возраста умерших, доли женщин и мужчин, частоты регистрации отдельных форм ИБС и места смерти, с помощью логистической регрессии определена вероятность указания ХСН/СН в МСС с учетом других факторов.

Результаты. СН (любая) указана в 78,9% МСС (при острых формах ИБС в 44,5%, при хронических формах — в 89,1%. ХСН указана в 27% МСС (30,9% мужчин и 22,9% женщин; $p < 0,0001$); максимум при аневризме сердца — 47%; при других хронических формах ИБС — чуть больше трети МСС. Не указана СН у мужчин в 23,3% случаев смерти, женщин в 19%; максимум — 90% в МСС при “дру-

гих острых формах ИБС”; минимум — 11% при аневризме сердца. Средний возраст умерших — $73,6 \pm 12,5$ лет (мужчин — $68,8 \pm 10,5$, женщин — $78,4 \pm 12,5$) ($p < 0,0001$). При всех формах ИБС средний возраст умерших статистически значимо выше в подгруппах с ХСН, чем в группах без СН или с СН (не ХСН). Указание в МСС ХСН (по отношению к СН без ХСН) связано с возрастом, полом, формой ИБС, местом смерти (в стационаре в ~2 раза реже, чем дома).

Заключение. Согласно данным МСС (при хронических формах ИБС и в старших возрастных группах) ХСН не является доминирующим осложнением, ведущим к смерти. Полученные результаты требуют уточнения в исследованиях на основе первичной медицинской документации.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, международная классификация болезней, медицинское свидетельство о смерти, причины смерти.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/09-2021

Рецензия получена 27/09-2021

Принята к публикации 30/09-2021



Для цитирования: Драпкина О. М., Самородская И. В., Чернявская Т. К., Какорина Е. П. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3039. doi:10.15829/1728-8800-2021-3039

Heart failure in coronary artery disease: review of medical certificates of cause of death

Drapkina O. M.¹, Samorodskaya I. V.¹, Chernyavskaya T. K.², Kakorina E. P.^{2,3}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. Moscow; ³Leadership and Health Management Institute, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The role of heart failure (HF) in mortality rates is ambiguous, and much depends on assessment criteria and accounting potential.

Aim. Using medical certificates of cause of death (MCCD), to assess rates of HF, taking into account different types of coronary artery disease (CAD), sex, age and place of death.

Material and methods. Data on deceased persons for 2020 were obtained from the electronic database of the Main Department of

Civil Registry Office of Moscow Oblast, using the 4-digit codes of the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10). All deaths with CAD codes (I20-25) were selected. A total of 23193 deaths were included in the analysis. The codes and verbal descriptions of complications were assessed and 3 groups were formed: without indication of heart failure (HF), with indication of HF (without chronic HF) and CHF in MCCD. Comparison of the average age of deceased,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: samor2000@yandex.ru

Тел.: +7 (985) 224-60-50

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6581-4521, Самородская И. В.* — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0001-9320-1503, Чернявская Т. К. — к.м.н., зам. директора по образованию, ORCID: 0000-0003-0227-8076, Какорина Е. П. — д.м.н., профессор, зам. директора по науке, профессор, ORCID: 0000-0001-6033-5564].

the proportion of women and men, the detection rates of certain CAD types and the place of death was carried out. Using logistic regression, the probability of chronic HF/HF as a death cause was determined, taking into account other factors.

Results. Any HF was indicated in 78,9% of the MCCD (acute CAD — 44,5%, chronic CAD — in 89,1%). Chronic HF was indicated in 27% of the MCCD (men, 30,9%; women, 22,9%; $p < 0,0001$). The highest values were obtained in heart aneurysm — 47%; in other chronic CAD forms — slightly more than a third of the MCCD. HF was not indicated in men in 23,3% of deaths, in women — in 19%; maximum — 90% in “other acute CADs”; minimum — 11% in heart aneurysm. Average age of deceased was $73,6 \pm 12,5$ years (men, $68,8 \pm 10,5$; women, $78,4 \pm 12,5$) ($p < 0,0001$). In all CAD forms, the average age of deceased was significantly higher in subgroups with chronic HF than in groups with (not chronic HF) or without HF. Age, sex, CAD type, place of death (in-hospital deaths were ~2 times less common).

Conclusion. According to the MCCD data, chronic HF is not the dominant complication leading to death. The results obtained require clarification in studies based on primary medical documentation.

Keywords: coronary artery disease, heart failure, international classification of diseases, medical certificate of cause of death.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0001-6581-4521, Samorodskaya I. V.* ORCID: 0000-0001-9320-1503, Chernyavskaya T. K. ORCID: 0000-0003-0227-8076, Kakorina E. P. ORCID: 0000-0001-6033-5564.

*Corresponding author: samor2000@yandex.ru

Received: 01/09-2021

Revision Received: 27/09-2021

Accepted: 30/09-2021

For citation: Drapkina O. M., Samorodskaya I. V., Chernyavskaya T. K., Kakorina E. P. Heart failure in coronary artery disease: review of medical certificates of cause of death. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3039. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3039

ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней 10-го пересмотра, МСС — медицинское свидетельство о смерти, НПС — непосредственная причина смерти, ППС — первоначальная причина смерти, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Сердечная недостаточность (СН) — одно из наиболее частых патологических состояний, требующих как амбулаторной, так и стационарной помощи, сопряженных со значительными затратами и неблагоприятным прогнозом для качества и продолжительности жизни. Большинство практических врачей, патологоанатомов, экспертов в области Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) и проблем, связанных со здоровьем, считают, что СН не может быть первоначальной причиной смерти (ППС), т.к. является осложнением основного заболевания [1]. Согласно общим правилам МКБ при заполнении медицинского свидетельства о смерти (МСС) в части I свидетельства записывается только одно основное заболевание с осложнениями [2]. Фоновые, конкурирующие, сопутствующие заболевания, если они способствовали смерти, включаются в часть II свидетельства как прочие причины смерти. В статистике причин смерти Росстата (и аналогичных структурах других стран) все заболевания/состояния, не относящиеся к ППС (осложнения основного заболевания, фоновые, конкурирующие заболевания), не регистрируются и такие случаи можно проанализировать только при наличии персонифицированных регистров.

Значимость влияния хронической сердечной недостаточности (ХСН) на величину показателей смертности неоднозначна. Многое зависит от подходов к ее определению, возможностей учета случаев осложнений, качества заполнения МСС. В настоящее время в МКБ-10 правила определения и места СН в МСС описаны в томе 2, но недостаточно ясно. С одной стороны, в томе 2 МКБ-10 указано, что “необходимо принять другие со-

стояния сердца как очевидную причину СН” (т.е. СН не может быть ППС), а с другой стороны, нет пояснений, в каких случаях СН может быть непосредственной причиной смерти (НПС), “промежуточной причиной или смертельным осложнением ППС, т.к. есть рекомендация отказаться от применения кодов I50.- (СН), в случаях терминального или острого, внезапного ... состояния малой длительности” [3]. Следовательно, каждый специалист может толковать такие рекомендации, как он это понимает; кроме того, том 2 предназначен для “кодировщиков” (подготовленных специалистов по медицинской статистике), а не для врачей.

В Национальных рекомендациях по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти указано, что основные причины смерти от сердечно-сосудистых заболеваний — прогрессирование ХСН (50% всех летальных исходов) и внезапная сердечная смерть (ВСС) (50%) [4]. Однако нет ссылок на исследования, в которых такая статистика подтверждалась бы, и нет каких-либо других данных, основанных на МСС, о частоте ХСН, как НПС, промежуточной причиной или смертельным осложнением при ИБС. Исходя из вышеизложенного, изучение частоты регистрации СН и ХСН на основании данных МСС с ишемической болезнью сердца (ИБС) в качестве ППС, имеет важное значение для понимания причин смертей на уровне популяции, особенно при мултиморбидной патологии, планирования и организации профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение показателей смертности.

Цель исследования — оценить частоту регистрации ХСН с учетом разных форм ИБС, пола, возраста и места смерти на основании МСС.

Таблица 1

Группы ИБС различных форм, используемые для анализа в настоящем исследовании

Коды	Наименования	Примечание
1 I21-22.9	ИМ	Проведена проверка кода и указания диагноза в виде текста
2 I20, I24-24.9	Другие формы острой ИБС	При указании данного кода в текстовом описании указано: нестабильная стенокардия, острая коронарная недостаточность, коронарный тромбоз, не приводящий к ИМ, внезапная коронарная смерть, другие острые формы ИБС (т.е. учитывались коды и их текстовое описание)
3 I25.0, 1, 8, 9	Хроническая ИБС (неуточненной формы)	В данную группу отнесены все случаи с данными кодами, если в текстовом описании не было слов ИМ, ИКМП или ПИКС/перенесенный в прошлом ИМ
4 I25.5	ИКМП	В тех случаях, когда код ППС не подтверждался словами ИКМП, случай учитывался в группе 3
5 I25.2	ИМ в анамнезе/ПИКС	+ любой код из группы I20-25.9 в том случае, если в тексте в качестве ППС указано: ИМ в анамнезе/ПИКС
6 I25.3	Аневризма сердца	Все случаи указаны с правильным кодом, за исключением 1 — несуществующий в МКБ код

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, МКБ — Международная статистическая классификация болезней, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Материал и методы

Данные об умерших за 2020г получены из электронной базы данных Главного управления записей актов гражданского состояния (ЗАГС) Московской области (система ЕГР (Единый государственный реестр) ЗАГС), с использованием 4-значных кодов МКБ-10. Анализ данных проводился в несколько этапов. На первом этапе из базы данных были отобраны все случаи МСС, в которых в качестве ППС (в электронном формате данные указаны в столбце с названием “Первоначальная/основная причина смерти”) были указаны коды из группы ИБС (I20-25 по МКБ-10) — всего 23206. В анализ не включали случаи, если коды группы ИБС были указаны только в причине, способствующей смерти.

На втором этапе были исключены случаи несоответствия текстового диагноза, указанного в качестве ППС, кодам ИБС (I20-25), а именно: атеросклероз артерий конечностей — 1, дилатационная кардиомиопатия — 1, диабет сахарный, тип II с множественными осложнениями — 1, тромбоэмболия легочной артерии — 1, инфаркт мозга — 1, расслаивающая аневризма аорты — 1, гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек с сердечной и почечной недостаточностью — 1, раковая интоксикация — 1, атеросклероз артерий конечностей — 1, язва желудка с прободением — 2, коронавирусная инфекция COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019), вирус идентифицирован — 1, рак желудка — 1); всего 13. Таким образом, в анализ включено 23193 случая смерти с указанием ИБС в качестве ППС. Для анализа сформированы 6 групп ИБС с учетом их клинических особенностей (таблица 1).

На третьем этапе в целях настоящего исследования было проведено сопоставление кодов и словесного описания осложнений. В связи с отсутствием общепринятой методики оценки частоты регистрации СН/ХСН на основании МСС к ХСН были отнесены все случаи, если в текстовом описании имелись такие термины как “застойная сердечная недостаточность”, “хроническая сердечная недостаточность”, “сердечная декомпенсация”, даже если был указан другой код, чем I50.0. При хронических формах ИБС вышеуказанные термины в части случаев кодировались кодами I27.8-9 (недостаточность

легочно-сердечная); I51.6 (недостаточность сердечно-сосудистая), I99- (другие и неуточненные нарушения системы кровообращения), кодами, отсутствующими в МКБ-10 I50.4; I55; J50.0.

В группу СН (без указания ХСН) были отнесены все случаи, если имелись термины “сердечная недостаточность”, “отек легких” или “острая сердечная недостаточность”, или “кардиогенный шок”, даже если вместо кода из группы I50 (СН), указывались коды I27.8-9, J81 (легочный отек из группы другие респираторные болезни, поражающие, главным образом, интерстициальную ткань), R54 (кардиогенный шок), R 57 (шок, не классифицированный в других рубриках).

Всего коды, не входящие в группу I50, но на основании клинической логики свидетельствующие о наличии у умершего СН/ХСН, были указаны в 3,1% (191) случаев из группы ХСН и 14,1% (1697) из группы СН (без ХСН).

Кроме того, если в качестве осложнения/НПС был указан код J18.2, которому соответствовал термин “застойная пневмония”, то с высокой вероятностью это свидетельствовало о наличии СН, поэтому такие случаи тоже учитывались как СН (но не как ХСН, т.к. точного указания на ХСН не было). Код J50 (легочный отек) учитывался как СН, если такой код сопровождался текстовым описанием двустороннего гидроторакса.

В то же время, не учитывались как СН:

- код J18.1, 8, 9 в сочетании с текстовым описанием причины “пневмония (с указанием локализации)”,
- код R09.2 с указанием на “кардиореспираторная недостаточность”,
- указанные в столбце “осложнения” гемоперикард/тампонада, фибрилляция желудочков (I49.0), острая коронарная недостаточность (код I24.8) и остановка сердца (I46).

На 4-м этапе проведено сравнение групп умерших без указания в МСС СН и с указанием СН и ХСН. Для каждой группы определены:

- средний возраст умерших (с указанием и без СН в МСС при каждой форме ИБС),
- доли женщин и мужчин,
- частота регистрации СН (без ХСН) и ХСН при каждой форме ИБС,

Таблица 2

Частота форм ИБС в группах в зависимости от наличия регистрации СН в МСС

Группы	Наименование	n	%	СН нет		СН (без указания ХСН)		ХСН	
				n	% от числа умерших в группе	n	% от числа умерших в группе	n	% от числа умерших в группе
1	ИМ	3299	14,2%	1119	33,9%	2120	64,3%	60	1,8%
2	Другие формы острой ИБС	2066	8,9%	1854	89,7%	206	1%	6	0,6%
3	Хроническая ИБС (неуточненной формы)	10962	47,3%	1243	11,3%	5917	54%	3803	34,7%
4	ИКМП	1511	6,5%	237	15,7%	745	49,3%	529	35%
5	ПИКС	5138	22,2%	425	8,3%	2961	57,6	1752	34,1%
6	Аневризма сердца	217	0,9%	24	11,1%	91	41,9%	102	47%
Итого	ИБС	23193	100%	4902	21,1%	12040	51,9%	6252	27%

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Таблица 3

Средний возраст умерших в зависимости от указания в МСС СН при разных формах ИБС

Группы	Наименование	СН не указана	СН (без указания ХСН)	ХСН	p
1	ИМ	73,7±11,9	71,1±12,9	75,9±11,5	<0,001
2	Другие формы острой ИБС	59,6±13,5	61,2±13,0	78,2±12,1	0,01
3	Хроническая ИБС (неуточненной формы)	77,4±10,6	74,5±11,6	78,4±10,4	<0,001
4	ИКМП	76,6±10,7	75,4±11,3	77,7±10,4	0,01
5	ПИКС	76,0±10,3	72,2±11,4	76,8±10,9	<0,001
6	Аневризма сердца	77,4±11,6	72,6±11,8	74,7±10,6	0,1

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

— место смерти (дома, в стационаре, в другом месте) в зависимости от указания СН в МСС.

С помощью логистической регрессии (метод Вальда) проведена оценка влияния на указания в МСС ХСН (по отношению к указанию СН) таких факторов как возраст, пол, форма ИБС, место смерти. В качестве референсной формы ИБС выбран инфаркт миокарда (ИМ), а референсного места смерти выбрана смерть дома.

Результаты

В анализ было включено 23193 МСС. Доля умерших женщин и мужчин составила 50,2 и 49,8%, соответственно. Не указана СН в 21,1% (4901) МСС (у 2685 мужчин — 23,3% и 2216 женщин — 19%). СН указана в 12040 (51,9%) МСС — 50% (5828) МСС женщин и 53,8% (6212) мужчин; ХСН в 27% (6252) МСС — в 30,9% (3605) женщин и 22,9% (2647) мужчин.

Структура нозологических форм ИБС (таблица 2) в группах в зависимости от наличия регистрации СН в МСС статистически значимо различалась ($p < 0,0001$). В группе умерших от ИМ преобладают случаи СН (без указания ХСН), более чем в трети МСС СН не указана. В группе “другие формы острой ИБС” СН не указана в ~90% МСС. Всего при острых формах ИБС (I21-22.9, I20, I24-24.9) СН (любая) указана в 2392 МСС (44,5% от острых форм). При хронических формах ИБС (коды I 25)

СН (включая ХСН) указана в 15900 МСС (89,1% от хронических форм ИБС), а ХСН указана в 6186 МСС (34,7% от хронических форм ИБС).

Возраст был указан в 23187 (99,97%) случаях. Средний возраст 73,6±12,5 лет (минимум 19 лет, максимум 103 года). Средний возраст умерших мужчин составил 68,8±10,5, женщин 78,4±12,5 лет ($p < 0,0001$). Более 50% умерших были в возрасте 70-89 лет. Средний возраст умерших с указанием в МСС СН составил 74,7±11,7 лет, без указания СН — 69,7±14,4 (средняя разность 5 лет; $p < 0,0001$). Средний возраст женщин (80,6±9,2 лет) в группе с ХСН был на ~7 лет больше ($p < 0,0001$), чем у мужчин (73,9±11 лет); в группе без СН среди мужчин средний возраст составил 64,1±13,8, у женщин — 76,4±12,2 лет ($p < 0,0001$); с СН (без ХСН) — 68,7±11,7 и 77,8±10,3 лет, соответственно ($p < 0,0001$). Таким образом, средний возраст умерших в группе с ХСН был выше, чем в группах с СН (не ХСН) и без СН. Однако такое различие обусловлено значительно меньшим возрастом в группе “другие острые формы ИБС” (в целом и без СН особенно), по сравнению с другими формами ИБС (таблица 3).

Среди умерших в самой старшей возрастной группе (90+) ХСН в МСС была указана у 45% (767) умерших от хронических форм ИБС (1705); в возрастной группе 70-89 лет — 37,1% (3990 от 10745

Таблица 4

Указание в МСС СН в зависимости от места смерти

Место смерти	СН нет		СН (без указания ХСН)		ХСН	
	n	% от числа умерших в группе	n	% от числа умерших в группе	n	% от числа умерших в группе
Дома	2089	19,4%	5175	48,0%	3523	32,7%
Стационар	1519	21,7%	4164	59,4%	1324	18,9%
Другое	1293	23,9%	2701	50,0%	1405	26,0%

Примечание: СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 5

Факторы, влияющие на указание ХСН в МСС

Факторы	p	Отношение шансов	95% доверительный интервал	
			Нижняя	Верхняя
Возраст	<0,0001	1,033	1,030	1,036
Мужской пол	0,003	0,89	0,86	0,93
ИМ (референсная группа)				
Другие острые формы ИБС	0,68	1,2	0,5	2,8
Хронические (неопределенные) формы ИБС	<0,0001	17,43	13,42	22,64
ИКМП	<0,0001	22,59	17,04	30
ПИКС	<0,0001	17,93	13,76	23,37
Аневризма сердца	<0,0001	37,27	25,25	55,1
Место смерти — дома (референсная группа)				
В стационаре	<0,0001	0,52	0,47	0,56
Другое место	0,115	0,9	0,83	0,97

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

умерших от хронических форм ИБС), в группе 50-69 лет — 27,2% (1381 от 5082), в возрасте 30-49 лет — 16,3% (47 от 288).

В таблице 4 представлена частота регистрации СН в МСС в зависимости от места смерти. Наиболее высокая частота регистрации ХСН отмечается в случаях смерти дома (32,7%), наиболее низкая — в случае смерти в стационаре. В то же время в стационаре отмечается наибольший процент регистрации в качестве НПС/смертельного осложнения СН (вероятно, острой). Отсутствие указания в МСС любой СН отмечается минимум при смерти дома — 19,4%, максимум (23,9%) в другом месте (не дома и не в стационаре).

При проведении многофакторной логистической регрессии (таблица 5) было выявлено, что указание ХСН (по отношению к СН без ХСН) в МСС связано с возрастом, полом (у женщин чаще, чем у мужчин), наличием хронических форм ИБС (по сравнению с ИМ с учетом возраста, пола и места смерти ХСН указывается чаще при аневризме). В стационаре (с учетом других факторов) ХСН указывается в МСС реже, чем дома и в другом месте.

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что в подавляющем большинстве МСС при указании ИБС в качестве ППС ХСН не указывается в качестве НПС или смертельного осложнения

ИБС. Даже среди лиц старческого возраста (≥ 90 лет) с хроническими формами ИБС эта доля не превышает 45%. Нельзя исключить, что причиной этого является недостаточно точно определенная ППС — в этой возрастной группе в 60% МСС в качестве ППС указаны хронические “неопределенные” формы ИБС, такие как атеросклеротический кардиосклероз, мелкоочаговый кардиосклероз и т.д. В то же время, вероятно, как об этом свидетельствует мнение экспертов Национальных рекомендаций [4], что именно в этой возрастной группе у ~ половины умерших смертельным осложнением/НПС и механизмом смерти является ВСС или аритмическая смерть. Четких указаний о том, как верифицировать ППС и НПС для таких случаев смерти, нет. В международных и российских клинических рекомендациях есть определения понятия “ВСС”, однако термин ВСС в МКБ-10 относится к коду I46.1 и данный код расценивается как неспецифический для случаев внезапной смерти [3, 4]. Судя по согласованной позиции специалистов, код I46.1: 1) может использоваться в качестве ППС в исключительно редких случаях, когда по объективным причинам невозможно установить нозологическую причину смерти; 2) не может использоваться, если внезапная смерть связана с ИБС; в таком случае необходимо использовать коды из разделов I20-I25 [5]. Правил применения кода I46.1 в качестве НПС или смертельного осложнения, если ППС является ИБС, нет.

В более молодых возрастных группах ХСН среди умерших от ИБС регистрируется значительно реже. В молодых возрастах, особенно, если в качестве ППС указаны ИМ и “другие формы острой ИБС” (I24.8) чаще регистрируются термины “СН”, “острая СН” или “острая коронарная недостаточность”. В настоящее время в МКБ нет термина и кода, позволяющего регистрировать в качестве НПС/смертельного осложнения острую декомпенсацию ХСН, несмотря на то что в соответствующих европейских и российских клинических рекомендациях есть разделы по тактике ведения пациентов именно с такими состояниями [6, 7]. Поэтому вполне вероятно, что в части случаев при указании СН в качестве смертельного осложнения/НПС, на самом деле осложнением/НПС является именно острая декомпенсация ХСН.

ХСН указывалась значительно чаще в МСС в случаях смерти на дому, чем в стационаре или в другом месте. Смерть “в другом месте” (на улице, в машине скорой помощи), скорее всего, также связана с ВСС или аритмической смертью, которая, конечно, может быть НПС и у пациентов, страдающих ИБС и ХСН. Однако то, что в подавляющем большинстве МССХСН указана в случаях смерти дома, вероятно, связано с длительным наблюдением и лечением с указанными состояниями по месту жительства. А в тех случаях, когда смерть наступала в стационаре или в другом месте, такие анамнестические факторы, возможно, не учитывались.

Следует отметить, что по данным Московской области СН при ИБС в МСС указывалась чаще, чем в США, даже если считать только по указанным в МСС кодам. Согласно данным, представленным на сайте CDC (Centers for Disease Control and Prevention) США, доля ХСН (с кодом I50.0) в качестве смертельного осложнения/НПС при указании ИБС в качестве ППС составила 16,6% (59737 от 360900), а все случаи СН (коды I50) при ИБС составили 22% [8]. В настоящем исследовании частота применения кода I50.0 составила 6185 (26,7%), а все случаи СН (коды I50) — 16515 (71,2%). Наиболее вероятной причиной таких различий являются разные подходы к определению места СН в МСС.

С нашей точки зрения, с целью уточнения вклада ХСН в показатели смертности населения от разных форм ИБС необходимы согласованные между клиницистами и патологоанатомами критерии, уточняющие, в каких случаях необходимо вносить в МСС термин и код ХСН в строки а) или б) МСС, в каких — острую декомпенсацию ХСН, а в каких — острую СН. Четкое и объективное определение ХСН в качестве смертельного осложнения/НПС или механизма смерти может улучшить понимание значимости проблемы и коррекции программ снижения смертности населения [9]. Согласованность определений и классификации имеет решающее значение для ор-

ганизации медицинской помощи, поскольку они могут стать основой для правильной и своевременной диагностики и эффективного лечения. Это особенно важно сделать до внедрения в практику МКБ-11, поскольку, несмотря на то что в МКБ-11 планируется расширение кодов и терминов для указания СН, правил, какой именно код и в каких случаях должен применяться при заполнении МСС, нет. Согласно данным, представленным на сайте Всемирной организации здравоохранения, в МКБ-11 планируется введение следующих кодов и терминов [10]:

BB80. Застойная СН,
BB80.1. Бивентрикулярная недостаточность,
BB80.Y. Другая уточненная застойная СН,
BB80.Z. Застойная СН неуточненная,
BB81. Левожелудочковая недостаточность,
BB81.1. Левожелудочковая недостаточность с сохраненной фракцией выброса,
BB81.2. Левожелудочковая недостаточность со сниженной фракцией выброса,
BB81.Z. Левожелудочковая недостаточность неуточненная,
BB82. Синдром высокого выброса,
BB83. Правожелудочковая недостаточность,
BB8Y. Другая уточненная СН,
BB8Z. СН неуточненная.

Ограничение исследования. Наиболее важным ограничением исследования можно считать вероятность наличия ошибок при заполнении МСС, о чем неоднократно указывали отечественные и зарубежные исследователи [1, 11]. Другим ограничением можно считать то, что на основании МСС невозможно с уверенностью выделить случаи смерти на фоне ХСН, поскольку отсутствуют клиничко-анамнестические данные о наличии ХСН. Настоящее исследование не позволяет сделать окончательные выводы о частоте ХСН среди умерших от разных форм ИБС. Такая оценка возможна только при анализе МСС в сочетании с первичной медицинской документацией, поскольку правила заполнения МСС не полностью отражают и учитывают принципы формирования клинического диагноза.

Заключение

Данные проведенного анализа свидетельствуют о том, что ХСН регистрировалась в трети МСС при ИБС с существенными вариациями в зависимости от формы ИБС и места смерти. Результаты выполненного исследования должны стимулировать экспертов к обсуждению, изучению аналогичных показателей в других регионах и согласованию универсального определения ХСН в качестве смертельного осложнения или НПС.

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

Литература/References

1. Boytsov SA, Drapkina OM, Zayratyants OV, et al. Ways to solve the problem of heart failure statistics in clinical practice. *Kardiologiia*. 2020;60(10):13-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Зайратьянц О.В и др. Пути решения проблемы статистики сердечной недостаточности в клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(10):13-9. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1039.
2. Order of the Ministry of Health of Russia dated April 15, 2021 No. 352n "On approval of registration forms for medical documentation certifying death cases and the procedure for their issuance." (In Russ.) Приказ Минздрава России от 15.04.2021 № 352н "Об утверждении учетных форм медицинской документации, удостоверяющей случаи смерти, и порядка их выдачи". <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-15042021-n-352n-ob-utverzhenii/>. (10.08.2021).
3. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision. v. 2. Instruction manual. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>. (10.08.2021).
4. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YN, et al. Russian guidelines for sudden cardiac death risk assessment and prevention (second edition) — (2nd edition) — М.: ID "Medpraktika-M", 2018, 247 p. (In Russ.) Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) — М.: ИД "МедПрактика-М", 2018, 247 с. ISBN: 978-5-98803-XXX-X.
5. Boytsov SA, Samorodskaya IV, Galyavich AS, et al. Statistical, clinical and morphological classifications of coronary heart diseases — possible to unite? *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):63-71. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В., Галевич А.С. и др. Статистическая, клиническая и морфологическая классификация ишемической болезни сердца — есть ли возможность объединения? *Российский кардиологический журнал*. 2017;(3):63-71. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-63-71.
6. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-86. doi:10.1002/ehf.1531.
7. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
8. National Center for Health Statistics Mortality Data on CDC WONDER. <https://wonder.cdc.gov/> (10.08.2021).
9. Cleland JGF, Pfeffer MA, Clark AL, et al. The struggle towards a Universal Definition of Heart Failure — how to proceed? *Eur Heart J*. 2021;42(24):2331-43. doi:10.1093/eurheartj/ehab082.
10. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics Eleventh Revision. <https://icd.who.int/icd11refguide/en/index.html> (20.08.2021).
11. Breiding MJ, Wiersema B. Variability of undetermined manner of death classification in the US. *Inj Prev*. 2006;12 Suppl 2(Suppl 2):ii49-54. doi:10.1136/ip.2006.012591.



СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ*
ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ



ЮПЕРДИО — ДОБАВЬТЕ СИЛУ НУП К БЛОКАДЕ РААС ЧЕМ РАНЬШЕ, ТЕМ ЛУЧШЕ ДЛЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ¹⁻⁵

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. ЮПЕРДИО. Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг. РУ № ЛП-003532. **Фармакотерапевтическая группа:** Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, антагонисты рецепторов ангиотензина II, другие комбинации.

Показания к применению. Хроническая сердечная недостаточность (IIbV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). Эссенциальная артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** Сердечная недостаточность. Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юпердио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юпердио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юпердио следует увеличивать в 2 раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, не получавших ранее терапии иАПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юпердио следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). Применение препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ, так как в случае одновременного применения возможно развитие ангионевротического отека. Так как в состав препарата Юпердио входит АРА II валсартан, его не следует применять одновременно с другим препаратом, в состав которого входит АРА II. При развитии признаков нарушения переносимости препарата Юпердио (клинически выраженное снижение АД, гиперкалиемия, нарушение функции почек), следует рассмотреть вопрос о временном снижении дозы или коррекции дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов. **Эссенциальная артериальная гипертензия.** Рекомендуемая начальная доза препарата Юпердио составляет 200 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем артериального давления при приеме дозы 200 мг один раз в сутки ее можно повысить до 400 мг один раз в сутки. У пациентов с гиперлипидемической и сердечной недостаточностью рекомендуется дозировка как при сердечной недостаточности. Препарат Юпердио можно использовать в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме ингибиторов АПФ и РАА. **Пациенты с нарушением функции почек.** У пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»). У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) не установлены (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Пациенты с нарушением функции печени.** У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Юпердио не требуется. Рекомендуемая начальная доза препарата Юпердио составляет 200 мг один раз в сутки. У пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) составляет 100 мг один раз в сутки. Препарат Юпердио не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). **Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет.** Данные по безопасности и эффективности применения препарата Юпердио у детей и подростков нет. **Применение у пациентов старше 65 лет.** У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется. **Противопоказания.** - Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. - Одновременное применение с иАПФ, а также период 36 часов после отмены иАПФ. - Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II. - Наследственный ангионевротический отек. - Одновременное применение с препаратами, содержащими аллискерин, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). - Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билирубин широкий и холестаза. - Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. - Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. - Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** - Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) препаратом Юпердио не следует применять одновременно с иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ. Применение иАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юпердио. - При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юпердио следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юпердио следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. - В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юпердио. При применении препарата Юпердио у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. - Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юпердио следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипонатриемия или диета с высоким содержанием калия. - Ангионевротический отек при развитии ангионевротического отека препарат Юпердио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юпердио не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. - У пациентов со стенозом коронарных артерий препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию почек. Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. - Следует информировать пациентов о сохраняемом репродуктивном потенциале о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции на время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие.** Сердечная недостаточность. Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилаксию). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - гиперкалиемия; часто - гипонатриемия. Нарушения со стороны нервной системы: часто - головноекружение, головная боль; нечасто - ортостатическое головокружение. Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: часто - вертиго. Нарушения со стороны сосудов: очень часто - артериальная гипертензия; часто - обморок, ортостатическая гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - диарея, тошнота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - ангионевротический отек. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто - нарушение функции почек; часто - почечная недостаточность (в т.ч. острая почечная недостаточность). Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - повышенная утомляемость, астения. Эссенциальная артериальная гипертензия. Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение. **Взаимодействие.** - Одновременное применение противопоказано. Противопоказано одновременное применение препарата Юпердио с калийсберегающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <50 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендовано у других пациентов. Препарат Юпердио не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Термально ингибитор АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последнего приема препарата Юпердио. - Одновременное применение не рекомендовано: АРА. - Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юпердио со статинами, сидеанфилом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицином, циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юпердио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг.

1. Januzzi J.L. et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2019.12821; PROVE-HF: многоцентровое проспективное одномоментное открытое исследование у пациентов с СНФВ, продолжительность наблюдения 52 недели; n = 794. 2. Williams B. et al. Hypertension. 2017;69(3):411-420; мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое с активным контролем исследование в параллельных группах, продолжительностью 52 недели; n=454. 3. Schneider R.E. et al. Eur Heart J. 2017;38:3308-3317; мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое с активным контролем исследование в параллельных группах с активным контролем у пациентов с СНФВ, госпитализированных по причине ОДСН, продолжительностью 8 недель с последующим 4-х недельным открытым периодом, n=881. *Хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией. 267381/UPE/ALL/0721/0

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru

Динамика маркеров фиброза миокарда при применении бета-адреноблокаторов и антагониста минералокортикоидных рецепторов у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса ишемического генеза

Осипова О. А.¹, Гостева Е. В.², Голивец Т. П.¹, Белоусова О. Н.¹, Землянский О. А.¹,
Покровский М. В.¹, Головин А. И.¹, Григоренко Н. В.¹, Мережко А. А.¹

¹ФГАОВ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Белгород;

²ФГАОВ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. Воронеж, Россия

Цель. Сравнительный анализ влияния длительной (12 мес.) фармакотерапии бета-адреноблокатором (БАБ) (бисопролол и небиволол) и комбинации БАБ с антагонистом минералокортикоидных рецепторов (бисопролол+эплеренон, небиволол+эплеренон) на маркеры фиброза: матриксные металлопротеиназы 1 и 9 типов (ММП-1, ММП-9) и тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМП-1), у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса (ХСНпрФВ) ишемического генеза.

Материал и методы. В исследование включены 135 больных, из них 40 (29,6%) женщин и 95 (70,4%) мужчин в возрасте 45-60 лет (средний 53,1±5,7 года). Больные рандомизированы на подгруппы по признаку медикаментозной фармакотерапии БАБ (бисопролол или небиволол) и их комбинации с эплереноном. Методом иммуноферментного анализа определяли уровень ММП-1, ММП-9, ТИМП-1 (нг/мл) с помощью коммерческой тест-системы «MMP-1 ELISA», «MMP-9 ELISA» «Human TIMP-1 ELISA» («Bender Medsystems», Австрия).

Результаты. В сыворотке крови пациентов с ХСНпрФВ ишемического генеза динамика снижения уровня маркеров фиброза миокарда в зависимости от проводимой терапии составила: при применении бисопролола концентрация ММП-1 снизилась на 35% ($p<0,01$), ММП-9 — на 56,3% ($p<0,001$), ТИМП-1 — на 17,9% ($p<0,01$); при применении небиволола — концентрация ММП-1 снизилась на 45% ($p<0,001$), ММП-9 — на 57,1% ($p<0,001$), ТИМП-1 — на 30,1% ($p<0,01$); при комбинации бисопролола с эплереноном ММП-1 — на 43% ($p<0,001$), ММП-9 — на 51,2% ($p<0,001$), ТИМП-1 — на 25,1% ($p<0,01$); при комбинации небиволола с эплереноном ММП-1 — на 53% ($p<0,001$), ММП-9 — на 64,3% ($p<0,001$), ТИМП-1 — на 39% ($p<0,01$). У больных с ХСНпрФВ I функционально-

го класса (ФК) по NYHA (New-York Heart Association) после 12 мес. лечения снижение уровня ММП-1 составило 39,9% ($p<0,01$), ММП-9 — 57,5% ($p<0,001$). При ФК II снижение уровня ММП-1 составило 47% ($p<0,001$), ММП-9 — 49,7% ($p<0,001$). Выявлено достоверное снижение уровня ТИМП-1 у больных с I ФК на 29% ($p<0,01$), при II ФК на 27,1% ($p<0,01$) по сравнению с исходными данными.

Заключение. На фоне длительной фармакотерапии пациентов с ХСНпрФВ ишемического генеза продемонстрировано достоверное снижение уровней маркеров фиброза миокарда (ММП-1, ММП-9, ТИМП-1). Наиболее выраженное влияние определено у больных с I ФК ХСН по NYHA.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фиброз миокарда, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/09-2021

Рецензия получена 07/10-2021

Принята к публикации 16/10-2021



Для цитирования: Осипова О. А., Гостева Е. В., Голивец Т. П., Белоусова О. Н., Землянский О. А., Покровский М. В., Головин А. И., Григоренко Н. В., Мережко А. А. Динамика маркеров фиброза миокарда при применении бета-адреноблокаторов и антагониста минералокортикоидных рецепторов у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса ишемического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3068. doi:10.15829/1728-8800-2021-3068

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova@bsu.edu.ru

Тел.: +7 (915) 575-89-69

[Осипова О. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Гостева Е. В. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Голивец Т. П. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-5308-8072, Белоусова О. Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6862-0829, Землянский О. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-9946-3675, Покровский М. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-1493-3376, Головин А. И. — аспирант Медицинского института, ORCID: 0000-0002-2722-7702, Григоренко Н. В. — к.ф.н., доцент кафедры иностранных языков и профессиональной коммуникации, ORCID: 0000-0003-0957-6228, Мережко А. А. — старший преподаватель кафедры иностранных языков и профессиональной коммуникации Института межкультурной коммуникации и международных отношений, ORCID: 0000-0002-1346-5566].

Changes of myocardial fibrosis markers with the use of beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure with mid-range ejection fraction of ischemic origin

Osipova O. A.¹, Gosteva E. V.², Golivets T. P.¹, Belousova O. N.¹, Zemlyansky O. A.¹, Pokrovsky M. V.¹, Golovin A. I.¹, Grigorenko N. V.¹, Merezko A. A.¹

¹Belgorod State National Research University. Belgorod; ²N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

Aim. To compare the effect of 12-month pharmacotherapy with a beta-blocker (BB) (bisoprolol and nebivolol) and a combination of BB with a mineralocorticoid receptor antagonist (bisoprolol+eplerenone, nebivolol+eplerenone) on following fibrosis markers: matrix metalloproteinases 1 and 9 (MMP-1, MMP-9) and tissue inhibitor of MMP-1 (TIMP-1) in patients with heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) of ischemic origin.

Material and methods. The study included 135 patients, including 40 (29,6%) women and 95 (70,4%) men aged 45-60 years (mean age, 53,1±5,7 years). Patients were randomized into subgroups based on pharmacotherapy with BB (bisoprolol or nebivolol) and their combination with eplerenone. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the level of MMP-1, MMP-9, TIMP-1 (ng/ml) using the commercial test system "MMP-1 ELISA", "MMP-9 ELISA", "Human TIMP-1 ELISA" ("Bender Medsystems", Austria).

Results. In patients with HFmrEF of ischemic origin, there were following downward changes in serum level of myocardial fibrosis markers, depending on the therapy: bisoprolol — MMP-1 decreased by 35% ($p<0,01$), MMP-9 — by 56,3% ($p<0,001$), TIMP-1 — by 17,9% ($p<0,01$); nebivolol — MMP-1 decreased by 45% ($p<0,001$), MMP-9 — by 57,1% ($p<0,001$), TIMP-1 — by 30,1% ($p<0,01$); combination of bisoprolol with eplerenone — MMP-1 decreased by 43% ($p<0,001$), MMP-9 — by 51,2% ($p<0,001$), TIMP-1 — by 25,1% ($p<0,01$); combination of nebivolol with eplerenone — MMP-1 decreased by 53% ($p<0,001$), MMP-9 — by 64,3% ($p<0,001$), TIMP-1 — by 39% ($p<0,01$). In patients with NYHA class I HFmrEF after 12-month therapy, the decrease in MMP-1 level was 39,9% ($p<0,01$), MMP-9 — 57,5% ($p<0,001$). In class II, the decrease in MMP-1 level was 47% ($p<0,001$), MMP-9 — 49,7% ($p<0,001$). A significant decrease in TIMP-1 level was revealed in patients with class I by 29% ($p<0,01$), in patients with class II by 27,1% ($p<0,01$) compared with the initial data.

Conclusion. A significant decrease in the levels of myocardial fibrosis markers (MMP-1, MMP-9, TIMP-1) was demonstrated in patients with HFmrEF of ischemic origin receiving long-term pharmacotherapy. The most pronounced effect was determined in patients with NYHA class I HF.

Keywords: heart failure, myocardial fibrosis, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists.

Relationships and Activities: none.

Osipova O. A.* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Gosteva E. V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Golivets T. P. ORCID: 0000-0002-5308-8072, Belousova O. N. ORCID: 0000-0001-6862-0829, Zemlyansky O. A. ORCID: 0000-0002-9946-3675, Pokrovsky M. V. ORCID: 0000-0002-1493-3376, Golovin A. I. ORCID: 0000-0002-2722-7702, Grigorenko N. V. ORCID: 0000-0003-0957-6228, Merezko A. A. ORCID: 0000-0002-1346-5566.

*Corresponding author:
osipova@bsu.edu.ru

Received: 23/09-2021

Revision Received: 07/10-2021

Accepted: 16/10-2021

For citation: Osipova O. A., Gosteva E. V., Golivets T. P., Belousova O. N., Zemlyansky O. A., Pokrovsky M. V., Golovin A. I., Grigorenko N. V., Merezko A. A. Changes of myocardial fibrosis markers with the use of beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure with mid-range ejection fraction of ischemic origin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3068. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3068

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, КГ — контрольная группа, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксная металлопротеиназа, ТИМП-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНпрФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса.

Введение

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН), механизмов ее развития, прогрессирования и лечения остается одной из наиболее актуальных клинических задач в современной медицинской практике, а ишемическая болезнь сердца представляет одну из главных причин развития ХСН [1, 2]. В 2016г впервые в рекомендациях Европейского общества кардиологов [3], Российского кардиологического общества [4] ХСН с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) в диапазоне 40-49% выделена в самостоятельную категорию и названа — ХСН с промежуточной ФВ (ХСНпрФВ). Ранее эту когорту больных, обозначавшуюся как "серая зона", исключали из большинства исследований из-за отсутствия доказательного лечения [5].

Концепция блокады бета-рецепторов в качестве метода фармакотерапии сердечной недоста-

точности была подтверждена с использованием плацебо-контролируемых клинических исследований [6, 7]. Существует дисбаланс терапевтических возможностей, арсенала лекарственных препаратов с доказанной эффективностью среди больных ХСН, в виде значительного превалирования количества крупных исследований на больных с низкой ФВ над небольшим числом работ на больных, имеющих промежуточную ФВ.

Доказано влияние бисопролола на такие патофизиологические механизмы прогрессирования ХСН как воспаление и окислительный стресс [8]. Однако работы по влиянию бисопролола на иммунное воспаление при ХСНпрФВ единичные [9]. Небиволол выбран как препарат третьего поколения, имеющий дополнительные сосудорасширяющие и антиоксидантные свойства. Вопрос о том, насколько эти преимущества приводят к улучшению клинического течения заболевания, к замед-

лению прогрессирования ХСНпрФВ ишемического генеза и какие механизмы при этом включаются у данной категории больных, в доступной литературе описаны недостаточно. В исследованиях на животных показано снижение степени отложения фиброзной ткани у крыс, получавших небиволол, что обусловлено ингибированием экспрессии воспалительных белков, металлопротеиназ (ММП) и ингибиторов протеаз, что приводит к снижению уровня фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), и уменьшению отложения внеклеточного матрикса [10].

Применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), помимо стандартных методов лечения, таких как блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и бета-адреноблокаторы (БАБ), продемонстрировало улучшение клинических исходов у пациентов с ХСН с низкой ФВ в крупных рандомизированных клинических исследованиях, в т.ч. с эплереноном [11, 12]. Современные руководства рекомендуют использовать АМКР с доказательствами класса I, уровня A в качестве дополнительного лечения для пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью — функциональный класс (ФК) II-IV по NYHA (New-York Heart Association), получающих терапию блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и БАБ [3]. Эплеренон избирательно взаимодействует с минералокортикоидными рецепторами и конкурентно противодействует связыванию альдостерона. В крупномасштабном рандомизированном клиническом исследовании с участием 2737 пациентов с ХСН и низкой ФВ и легкими симптомами (ФК II по NYHA), эплеренон снижал относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу ХСН на 37% по сравнению с плацебо, в дополнение к стандартному лечению [13]. В отличие от исследований, которые доказывают положительный эффект фармакотерапии на исходы у пациентов с ХСН с низкой ФВ, убедительных данных о ее влиянии у больных ХСНпрФВ на сегодняшний день нет.

Таким образом, оценка динамики маркеров фиброза миокарда на фоне длительной фармакотерапии у больных ХСНпрФВ ишемического генеза представляется весьма перспективной и актуальной и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования состояла в сравнительном анализе влияния длительной (12 мес.) фармакотерапии БАБ (бисопролол и небиволол) и комбинации БАБ с АМКР (бисопролол+эплеренон, небиволол+эплеренон) на маркеры фиброза: матриксные ММП 1 и 9 типов (ММП-1, ММП-9) и тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМП-1), у больных с ХСНпрФВ ишемического генеза.

Материал и методы

Исследование проводилось в период 2018-2020 гг. на базе лаборатории “Проблемы старения” НИУ БелГУ. Проведено проспективное, когортное исследование, в которое было включено 135 амбулаторных пациентов, из них 40 (29,6%) женщин и 95 (70,4%) мужчин в возрасте 45-60 лет (средний $53,1 \pm 5,7$ года). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. ХСН диагностировалась согласно национальным рекомендациям общества кардиологов [4].

Критериями включения больных в исследование считали: 1) ХСНпрФВ (40-49% по Симпсону); I-II ФК по классификации NYHA, 2) перенесенный острый инфаркт миокарда >12 мес. назад, 3) пациенты, не принимавшие БАБ регулярно, 4) подписанное информированное согласие.

Критерии не включения: 1) сахарный диабет I-II типа, 2) острые воспалительные, инфекционные, онкологические, аутоиммунные заболевания или обострение хронических заболеваний, 3) тяжелая сердечная и легочная недостаточность, в т.ч. в стадии декомпенсации, 4) острая и хроническая почечная недостаточность, 5) клапанные пороки сердца, 6) кардиомиопатии, 7) гиперкалиемия.

Из исследования выбыли шесть больных (двое перенесли острый инфаркт миокарда, один — острое нарушение мозгового кровообращения, один — умер, у двоих было выявлено онкологическое заболевание). Больные случайным образом были рандомизированы в группы по признаку медикаментозной фармакотерапии БАБ и эплереноном. Первую группу составили больные, получавшие бисопролол — 35 (25,9%) чел.; вторую — бисопролол+эплеренон — 33 (24,4%) чел.; третью — небиволол — 34 (25,2%) чел.; четвертую — небиволол+эплеренон — 33 (24,4%) чел. Контрольная группа (КГ) из 30 здоровых лиц была сформирована для оценки референсных значений изучаемых показателей.

Больные были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (таблица 1).

Методом иммуноферментного анализа определяли уровни ММП-1, ММП-9, ТИМП-1 с помощью коммерческой тест-системы “MMP-1 ELISA”, “MMP-9 ELISA” “Human TIMP-1 ELISA” (“Bender Medsystems”, Австрия).

В течение 12 мес. больные получали базовую фармакотерапию ХСН ишемического генеза в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (2016г) и ишемической болезни сердца (2013г). Были использованы блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, статины, блокаторы кальциевых каналов, антиагреганты, нитраты короткого действия при необходимости. Лечение БАБ было назначено на первом визите. Начальная суточная доза, как бисопролола (“Конкор”, “Мерк КГаА”, Германия), так и небиволола (“Небилет”, “Берлин Хеми”, Германия) составила 1,25-2,5 мг. Титрование дозы БАБ проводили через 14, 30 дней и 3 мес. во время бесед с больными по результатам дневника самоконтроля. Оценивали частоту сердечных сокращений, артериальное давление, отсутствие жалоб на побочные реакции и нежелательные явления при приеме БАБ. В случае хорошей переносимости, дозы препаратов увеличивали до 7,5-10 мг/сут. В дальнейшем оценку фармакотерапии БАБ проводили во время бесед с больными и во время осмотра через 12 мес. лечения. Через 12 мес. средние до-

Таблица 1

Основные клинико-демографические показатели изучаемых групп больных

Показатели	Группа больных			
	Б, n=35	Б+Э, n=33	Н, n=34	Н+Э, n=33
Женщины/мужчины, чел.	10/25	10/23	9/25	11/22
Возраст, лет	52,8±5,4	53,7±4,1	52,9±4,9	55,3±3,2
Стенокардия, I-II ФК, чел. (%)	11 (31,4)	9 (27,3)	10 (29,4)	10 (30,3)
ПИКС, чел. (%)	35 (100)	33 (100)	34 (100)	33 (100)
Длительность ИБС, лет	8±2	9±1	9±2	10±1
ФВ, %	43 (42; 46)	44 (42; 47)	44 (42; 46)	44 (42; 47)
КДР ЛЖ, мм	54 (47; 63)	55 (48; 64)	53 (47; 64)	54 (48; 62)
ОТС ЛЖ	0,47 (0,43; 0,51)	0,46 (0,42; 0,50)	0,47 (0,43; 0,51)	0,48 (0,42; 0,52)
ЛП, мм	41 (37; 46)	42 (38; 45)	42 (38; 46)	41 (38; 45)
АГ, чел.	17 (48,6)	16 (48,5)	16 (47,1)	15 (45,5)
САД, мм рт.ст.	145±15	150±17	145±13	147±16
ДАД, мм рт.ст.	85±6	86±7	83±7	85±6
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	94±4	92±3	93±3	93±2

Примечание: Б — бисопролол, Б+Э — бисопролол+эплеренон, Н — небиволол, Н+Э — небиволол+эплеренон, АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенок ЛЖ, ЛП — левое предсердие, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Динамика показателей маркеров фиброза у больных с ХСНпрФВ ишемического генеза в зависимости от фармакотерапии (Ме, Q1-Q3)

Показатели	Время исследования	КГ	Схема лечения			
			Б	Б+Э	Н	Н+Э
ММП-1, нг/мл	до терапии	3,01 (2,21; 4,05)	6,40 (5,12; 8,61)	6,38 (4,56; 8,48)	6,39 (4,48; 8,57)	6,43 (4,42; 7,60)
	ч/з 12 мес.		4,16 (3,16; 5,13)**	3,51 (3,15; 5,03)***	3,64 (3,21; 4,74)***	3,02 (2,82; 3,33)***
ММП-9, нг/мл	до терапии	36 (28; 45)	128 (111; 162)	126 (113; 160)	127 (109; 154)	129 (112; 163)
	ч/з 12 мес.		72 (64; 79)***	54 (48; 62)***	62 (51; 64)***	46 (40; 58)***
ТИМП-1, нг/мл	до терапии	175 (155; 192)	262 (167; 341)	266 (170; 349)	263 (168; 347)	264 (167; 335)
	ч/з 12 мес.		215 (181; 232)**	186 (162; 202)**	197 (176; 230)**	161 (150; 180)**
ММП-9/ТИМП-1	до терапии	0,21 (0,19; 0,25)	0,48 (0,40; 0,53)	0,48 (0,39; 0,52)	0,47 (0,37; 0,50)	0,48 (0,37; 0,51)
	ч/з 12 мес.		0,36 (0,29; 0,38)**	0,30 (0,26; 0,32)**	0,31 (0,27; 0,35)**	0,27 (0,24; 0,30)***
ММП-1/ТИМП-1	до терапии	0,017 (0,016; 0,019)	0,024 (0,017; 0,026)	0,024 (0,017; 0,026)	0,024 (0,017; 0,026)	0,024 (0,017; 0,026)
	ч/з 12 мес.		0,020 (0,019; 0,021)*	0,018 (0,017; 0,021)**	0,019 (0,017; 0,021)**	0,018 (0,016; 0,021)**

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ до и после лечения в своей подгруппе. Б — бисопролол, Б+Э — бисопролол+эплеренон, Н — небиволол, Н+Э — небиволол+эплеренон, ММП — матриксная металлопротеиназа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

зы для небиволола составили $8,55 \pm 1,75$ мг/сут., бисопролола — $8,45 \pm 1,65$ мг/сут. АМКР эплеренон был назначен на первом визите в дозе 25 мг один раз/сут., затем титрование дозы проводили через 30 дней и 3 мес. При хорошей переносимости дозы могли быть увеличены до 50 мг/сут. Средняя доза эплеренона через 12 мес. — $47,25 \pm 2,25$ мг/сут.

Обследование пациентов включало два этапа: 1-й этап — исследование проведено при включении в исследование, 2-й — через 12 мес. на фоне фармакотерапии.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета STATISTICA 10.0. Количественные показатели представлены в виде медианы (Ме), интерквартильных размахов (Q1-Q3), непрерывные количественные значения выражали как среднее $M \pm SD$. Корреляционный анализ с применением непараметрического критерия Спирмена использовали для изучения взаимосвязей

между показателями. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Изучена динамика маркеров фиброза миокарда — уровня ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1 и их соотношения в сыворотке крови пациентов с ХСНпрФВ ишемического генеза в зависимости от фармакотерапии. Результаты исследования представлены в таблице 2.

В зависимости от схемы лечения на терапии бисопрололом снижение составило: для ММП-1 — 35% ($p < 0,01$), ММП-9 — 56,3% ($p < 0,001$), ТИМП-1 — 17,9% ($p < 0,01$). Кроме того, отмечалось снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — на 25% ($p < 0,01$),

Таблица 3

Динамика уровня маркеров фиброза миокарда у больных с ХСНпрФВ ишемического генеза после 12 мес. фармакотерапии в зависимости от ФК ХСН по NYHA, Ме (Q1-Q3)

ФК по NYHA	Время исследования	Показатели				
		ММП-1 нг/мл	ММП-9 нг/мл	ТИМП-1 нг/мл	ММП-9/ТИМП-1	ММП-1/ТИМП-1
I (n=55 чел.)	до лечения	5,61 (4,42; 6,14)	113 (109; 132)	262 (167; 296)	0,43 (0,42; 0,45)	0,021 (0,019; 0,022)
	через 12 мес.	3,37 (3,21; 4,74)**	48 (40; 59)***	186 (150; 210)**	0,26 (0,24; 0,31)**	0,018 (0,017; 0,021)*
II (n=80 чел.)	до лечения	6,44 (5,20; 8,61)	145 (121; 163)	295 (284; 349)	0,49 (0,45; 0,53)	0,022 (0,020; 0,023)
	через 12 мес.	3,41 (2,82; 5,13)***	73 (62; 79)***	215 (175; 232)**	0,34 (0,30; 0,38)**	0,016 (0,016; 0,019)**

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ между показателями до и после лечения в своем ФК по NYHA. ММП — матриксная металлопротеиназа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ I типа, ФК — функциональный класс.

ММП-1/ТИМП-1 — на 16,7% ($p < 0,05$). При применении небиволола в качестве БАБ снижение составило для ММП-1 — 45% ($p < 0,001$), ММП-9 — 57,1% ($p < 0,001$), ТИМП-1 — 30,1% ($p < 0,01$), снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — 37,5% ($p < 0,01$), ММП1/ТИМП-1 — 25% ($p < 0,01$).

При применении комбинированной терапии БАБ+эплеренон получены следующие результаты: комбинация бисопролол+эплеренон привела к снижению ММП-1 на 43% ($p < 0,001$), ММП-9 — на 51,2% ($p < 0,001$), ТИМП-1 — на 25,1% ($p < 0,01$), снижению соотношений ММП-9/ТИМП-1 — на 34% ($p < 0,01$), ММП-1/ТИМП-1 — на 20,8% ($p < 0,01$). Использование в комбинированной терапии в качестве БАБ небиволола способствовало снижению ММП-1 на 53% ($p < 0,001$), ММП-9 — на 64,3% ($p < 0,001$), ТИМП-1 — на 39% ($p < 0,01$), ММП-9/ТИМП-1 — на 43,8% ($p < 0,001$), ММП-1/ТИМП-1 — на 25% ($p < 0,01$).

Значений исследуемых показателей в КГ на терапии бисопрололом по уровню ММП-1 достигли 11 (31,4%) больных, ТИМП-1 — 4 (11,4%); на терапии небивололом по уровню ММП-1 — 11 (32,4%) больных, ТИМП-1 — 6 (17,6%) больных. На комбинированной терапии бисопролол+эплеренон значений КГ по уровню ММП-1 достигли 17 (51,5%) больных, ТИМП-1 — 22 (66,7%) больных, на комбинации небиволол+эплеренон по уровню ММП-9 — 12 (36,4%) больных, а по ММП-1 и ТИМП-1 все больные достигли значений КГ. У больных ХСНпрФВ ишемического генеза на фоне терапии доказано достоверное снижение уровня ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1, при этом максимальное снижение всех изучаемых показателей отмечалось у больных, получавших комбинированную терапию небиволол+эплеренон.

Соединительная ткань миокарда играет важную роль в определении и сохранении нормальной архитектуры и функции миокарда. Избыточное отложение коллагена во внеклеточном матриксе приводит к повышенной жесткости миокарда и впоследствии к диастолической дисфункции ЛЖ [14], повышенный синтез/деградация коллагена был обнаружен при сердечной недостаточности, но роль

фиброза в диастолической и систолической сердечной недостаточности у больных с промежуточной ФВ требует дальнейшего изучения.

При межгрупповом сравнении у больных ХСНпрФВ через 12 мес. терапии полученная разница между группами бисопролола и небиволола по ММП-1 составила 12,5%, по ММП-9 — 13,9%, ТИМП-1 — 8,4% ($p < 0,05$). Отмечалось снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 на 13,9% ($p < 0,05$), изменения соотношения ММП-1/ТИМП-1 не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Разница между группами, принимавшими бисопролол и бисопролол+эплеренон, составила по ММП-1 15,6% ($p < 0,05$), по ММП-9 — 25% ($p < 0,01$), ТИМП-1 — 13,5% ($p < 0,05$). Величина соотношения ММП-9/ТИМП-1 снизилась на 16,7% ($p < 0,05$), ММП-1/ТИМП-1 — на 10% ($p < 0,05$). Разница между группами, принимавшими небиволол и небиволол+эплеренон, составила по ММП-1 17%, по ММП-9 — 25,8%, ТИМП-1 — 18,3% ($p < 0,01$). Кроме того, отмечалось снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 на 12,9% ($p < 0,05$), изменения показателя ММП-1/ТИМП-1 не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). При сравнении групп, получавших комбинированную терапию БАБ и эплереноном, разница между группами бисопролол+эплеренон и небиволол+эплеренон по ММП-1 составила 14%, ММП-9 — 14,8%, ТИМП-1 — 13,4% ($p < 0,05$). Величина соотношения ММП-9/ТИМП-1 снизилась на 10% ($p < 0,05$), а изменения ММП-1/ТИМП-1 были статистически незначимы ($p > 0,05$).

Изучена динамика снижения маркеров фиброза миокарда у пациентов с ХСНпрФВ групп в зависимости от ФК ХСН по NYHA в процессе лечения (таблица 3).

Результаты проведенного анализа показывают, что у больных с ХСНпрФВ I ФК снижения ММП-1 на 39,9% ($p < 0,01$) было достаточно для достижения значений КГ, при ФК II средние значения также были сопоставимы с КГ, но не у всех больных было достаточное снижение изучаемого показателя. У больных I ФК по NYHA отмечалось снижение ММП-9 на 57,5% ($p < 0,001$), при этом у некоторых

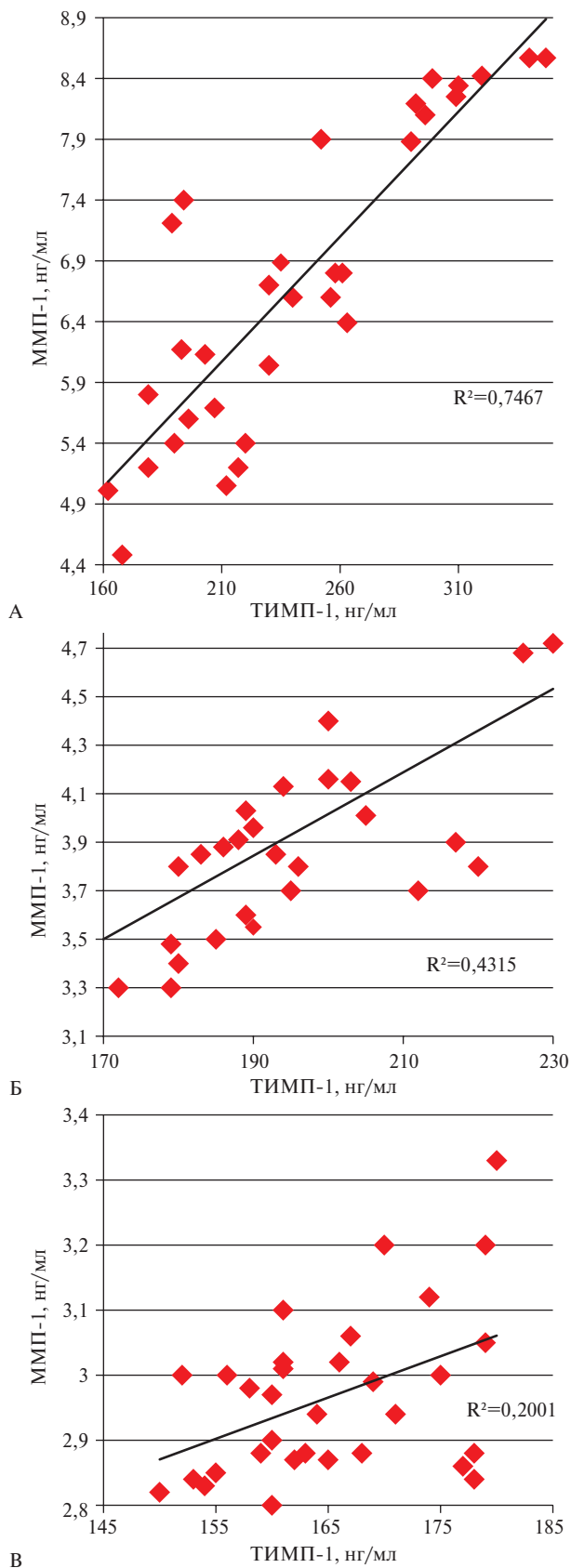


Рис. 1 Взаимосвязь между ММП-1 и ТИМП-1: А — до лечения, Б — терапия небивололом, В — небиволол + эплеренон.
Примечание: ММП — матриксная металлопротеиназа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

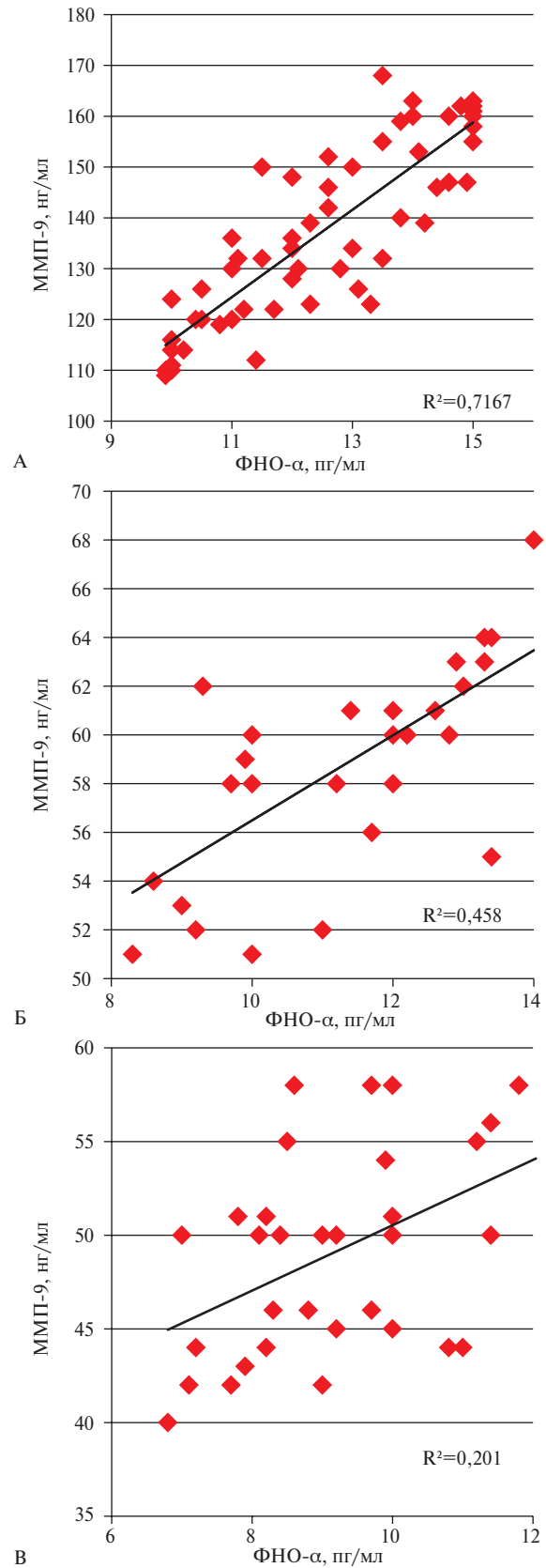


Рис. 2 Взаимосвязь между ФНО-α и ММП-9: А — до лечения, Б — терапия небивололом, В — небиволол + эплеренон.
Примечание: ММП — матриксная металлопротеиназа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа.

больных удалось достичь значений КГ, при ФК II разница до и после 12 мес. лечения составила 49,7% ($p < 0,001$). Выявлено достоверное снижение уровня ТИМП-1 у больных I ФК на 29% ($p < 0,01$), при ФК II на 27,1% ($p < 0,01$) по сравнению с исходными данными. При оценке соотношения маркеров деградации/синтеза коллагена (ММП-9/ТИМП-1 и ММП-1/ТИМП-1) было установлено, что у больных с ХСНпрФВ вне зависимости от клинической тяжести ХСН соотношение ММП-1/ТИМП-1 нормализовалось за счет выраженного снижения ММП-1 по сравнению с ТИМП-1, снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 также было статистически значимо и было более выражено у больных I ФК на 39,5% ($p < 0,01$) по сравнению с больными II ФК — на 30,6% ($p < 0,01$).

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи между маркерами синтеза и деградации коллагена (ТИМП-1 и ММП-1) у больных с ХСНпрФВ ишемического генеза до лечения, на фоне терапии небивололом и при применении комбинированной терапии небиволол+эплеренон. До лечения выявлены высокие корреляционные зависимости ММП-1 и ТИМП-1 ($R^2 = 0,7467$, $p < 0,001$) (рисунок 1А). На рисунке 1 (Б, В) продемонстрировано, что через 12 мес. фармакотерапии с применением небиволола у больных степень связи между ММП-1 и ТИМП-1 снижается до умеренной ($R^2 = 0,4315$), а на терапии небиволол+эплеренон, отмечается еще более выраженное снижение степени взаимосвязи до слабого уровня ($R^2 = 0,2001$).

С целью изучения взаимосвязи различных механизмов прогрессирования ХСНпрФВ ишемического генеза и изменения этих связей под влиянием терапии был проведен корреляционный анализ взаимосвязи концентрации в плазме крови ММП-9 с уровнем ФНО- α до лечения (рисунок 2 А) и после лечения (рисунок 2 Б, В). До лечения коэффициент корреляции составил $R^2 = 0,7167$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о тесной взаимосвязи. На рисунке 2Б продемонстрировано снижение степени связи между уровнями ММП-9 и ФНО- α через 12 мес. терапии с применением небиволола до умеренной ($R^2 = 0,458$). У больных, получавших комбинированную терапию небиволол+эплеренон, отмечается снижение степени взаимосвязи до слабого уровня ($R^2 = 0,201$) (рисунок 2В).

Обсуждение

Исследования последних лет показали, что фиброз является общим патофизиологическим процессом большинства заболеваний миокарда, он тесно связан с систолической и диастолической дисфункцией миокарда, аритмогенезом и неблагоприятным исходом [15].

Поскольку сердце обладает незначительной регенеративной способностью, гибель кардиомио-

цитов приводит к репаративному фиброзу — процессу, который имеет решающее значение для сохранения структурной целостности инфарктного желудочка. В то же время, патофизиологические стимулы, такие как перегрузка давлением, перегрузка объемом, метаболическая дисфункция могут вызывать интерстициальный и периваскулярный фиброз. Активированные миофибробласты являются основными эффекторными клетками при фиброзе сердца. Клетки 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.

Альдостерон и активация минералокортикоидных рецепторов вызывают воспаление и фиброз миокарда, фиброз и ремоделирование кровеносных сосудов [16]. Провоспалительные цитокины ингибируют пролиферацию фибробластов, снижают синтез матрикса и повышают активность ММП, которые, как и в кардиомиоцитах, индуцируют гипертрофию. Степень и распределение фиброза миокарда является совокупным результатом процессов, которые включают синтез коллагена, постсинтетический процессинг и деградацию [17]. На синтез коллагена фибробластами миокарда влияют гемодинамические, нейрогуморальные, метаболические и другие профибротические и антифибротические детерминанты, которые активируются при ХСН [18].

Одними из наиболее изученных маркеров коллагенообразования на данный момент являются ММП и их тканевые ингибиторы, маркеры угнетения деградации коллагена. Прогрессированию фиброза способствуют ММП-1. В норме активность ММП-1 скоординирована взаимодействием с ТИМП, наиболее изученным из которых является ТИМП-1. ММП-9 способствуют прогрессированию коронарного атеросклероза. При патологических состояниях активность ММП возрастает, 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.

Фиброз миокарда изменяет миокардиальную архитектуру, способствует нарушению работы миокарда и определяет механическую, электрическую и вазомоторную дисфункцию, тем самым способ-

ствуя прогрессированию ХСН [19, 20]. Кроме того, тяжесть гистологически подтвержденного фиброза миокарда связана с более высокой долгосрочной смертностью у пациентов с сердечными заболеваниями, в т.ч. с ХСН [21, 22], в этой связи выявление, профилактика и регрессия фиброза миокарда стали важными целями для улучшения терапии больных с ХСН [23–25].

В настоящее время наблюдается рост числа исследований, посвященных изучению роли маркеров обмена коллагена, которые продемонстрировали связь с исходами ХСН и могут усилить диагностическую и прогностическую силу более традиционных биомаркеров [26].

В настоящее время единственными препаратами, влияющими на профибротические биомаркеры, являются АМКР (спиронолактон и эплеренон), которые уменьшали уровень N-терминальный пропептид коллагена III типа (P11NP). Биомаркеры, отражающие механизмы гомеостаза матрикса и синтеза коллагена, у пациентов с ХСН изменяются профибротическим образом [27]. Исходные значения биомаркеров, связанных с профибротической активностью, и их изменение в процессе лечения имеют важное прогностическое значение. В настоящем исследовании доказано достоверное уменьшение уровня маркеров синтеза и деградации коллагена у больных с ХСНпрФВ ишемического генеза через 12 мес.

фармакотерапии. На комбинированной терапии небивололом и эплереноном снижение уровня ММП-1 (на 53%) и ТИМП-1 (на 39%) позволило больным с ХСНпрФВ ишемического генеза достичь значений КГ, снижение ММП-9 составило 64,3%. Установленное в настоящем исследовании значительное снижение маркеров фиброза миокарда при применении комбинированной терапии БАБ с эплереноном согласуется с литературными данными [28]. Полученные в настоящем исследовании данные позволяют предположить, что один из механизмов, с помощью которого комбинация небиволола и эплеренона может оказывать благоприятный результат у пациентов с ХСНпрФВ, ишемического генеза, связан со снижением экспрессии биомаркеров фиброза миокарда.

Заключение

Таким образом, на фоне длительной (12 мес.) фармакотерапии пациентов с ХСНпрФВ ишемического генеза продемонстрировано достоверное снижение уровней маркеров фиброза миокарда (ММП-1, ММП-9, ТИМП-1). Наиболее выраженное влияние определено у больных I ФК ХСН по NYHA.

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

Литература/References

1. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian federation: What do we know and what to do. Russ J 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.
2. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients with Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. Circ Heart Fail. 2017;10(6):e003875. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 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.
5. Rich JD, Burns J, Freed B, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 2018;7(20):e009594. doi:10.1161/JAHA.118.009594.
6. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. J Am Coll Cardiol. 2017;69(24):2885-96. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.001.
7. Osipova OA, Kulikovskii VF, Plaksina KG, et al. Clinical efficacy of a betablockers therapy in patients with chronic heart failure on the background of postinfarction cardiosclerosis. Res Res Pharmacol: Pharmacol Clin Pharmacol. 2017;3(1):90-6. doi:10.18413/2500-235X-2017-3-1-90-96.
8. Toyoda S, Haruyama A, Inami S, et al. Effects of carvedilol vs bisoprolol on inflammation and oxidative stress in patients with chronic heart failure. J Cardiol. 2020;75(2):140-7. doi:10.1016/j.jjcc.2019.07.011.
9. Osipova OA, Gosteva EV, Shepel RN, et al. Study of the role of oxidative stress, antioxidant protection and immune inflammation markers in the pathogenesis of chronic heart failure by the middle range ejection fraction in elderly patients depending on gender. J Crit Rev. 2020;7(15):14-21. doi:10.31838/jcr.07.15.03.
10. Mohamed EA, Kassem HH. Protective effect of nebivolol on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. Arch Med Sci. 2018;14(6):1450-8. doi:10.5114/aoms.2018.79008.
11. Azizi M. Aldosterone receptor antagonists. Ann Endocrinol (Paris). 2021;82(3-4):179-81. doi:10.1016/j.ando.2020.03.009.
12. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492.
13. Swedberg K. EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: Results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) study. J Am Coll Cardiol. 2012;59(18):1598-603. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.063.

14. 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.
15. Ovchinnikov AG, Ozherel'eva MG, Ageev FT. Left ventricular fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment brotic treatment. *Emergency Cardiology*. 2015;4:11-26. (In Russ.) Овчинников А.Г., Ожерельева М.Г., Агеев Ф.Т. Фиброз левого желудочка: патогенез, диагностика, лечение. *Неотложная кардиология*. 2015;4:11-26.
16. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(8):459-69. doi:10.1038/nrneph.2013.110.
17. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
18. 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(1):92-100. doi:10.1152/ajpheart.00719.2017.
19. López B, Querejeta R, González A, et al. Collagen cross-linking but not collagen amount associates with elevated filling pressures in hypertensive patients with stage C heart failure: potential role of lysyl oxidase. *Hypertension*. 2012;60(3):677-83. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196113.
20. Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M, et al. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2000;36(2):220-5. doi:10.1161/01.hyp.36.2.220.
21. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure—comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Circ J*. 2011;75(11):2605-13. doi:10.1253/circj.cj-11-0568.
22. Li F, Xu M, Fan Y, et al. Diffuse myocardial fibrosis and the prognosis of heart failure with reduced ejection fraction in Chinese patients: a cohort study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(4):671-89. doi:10.1007/s10554-019-01752-0.
23. 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/ehf.696.
24. González A, Schelbert EB, Díez J, et al. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(15):1696-706. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.021.
25. González A, Ravassa S, Beaumont J, et al. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(18):1833-43. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.058.
26. Shemisa K. Novel Biomarkers of Subclinical Cardiac Dysfunction in the General Population. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):301-10. doi:10.1007/s11897-017-0342-3.
27. Ferreira SM, Ferreira MJ, Falcão-Pires I, et al. 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.
28. Larina VN. Eplerenone administration opportunities in heart failure from the standpoint of evidence-based medicine. *RMJ. Medical Review*. 2019;1(II):87-92. (In Russ.) Ларина В.Н. Возможности применения эплеренона при сердечной недостаточности с позиций доказательной медицины. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;1(II):87-92.

Ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа с офтальмологическими заболеваниями в популяционной выборке старше 55 лет

Диреев А. О.^{1,2}, Мунц И. В.¹, Мазуренко Е. С.², Шапкина М. Ю.¹, Рябиков А. Н.^{1,2}, Bobak M.³, Малютина С. К.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Новосибирск, Россия;

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН».

Новосибирск, Россия; ³Университетский колледж Лондона. Лондон, Великобритания

Цель. Изучение ассоциаций сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (СД-2) с офтальмологическими заболеваниями в популяционной выборке мужчин и женщин от среднего до старческого возраста (Новосибирск).

Материал и методы. Популяционная когорта исходно обследована в 2003-2005 гг. (n=9360, 45-69 лет, Новосибирск, проект HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe). При повторном обследовании (2015-2017 гг.) в случайной подвыборке (n=1011) идентифицировали офтальмологические заболевания (ОЗ) — гипертоническую ретинопатию (ГР), диабетическую ретинопатию (ДР), катаракту, глаукому, возрастную макулярную дистрофию (ВМД), патологию оптического диска и другие ОЗ.

Результаты. Распространенность признаков ГР у лиц с артериальной гипертензией (АГ) и без АГ составила 81 и 46%, соответственно (p<0,001), ассоциация сохранялась независимо от других факторов, отношение шансов =2,27 (95% доверительный интервал: 1,78-4,17). Связи ВМД, катаракты и ДР с АГ в многофакторных моделях нивелировались и преимущественно объяснялись метаболическими факторами. У лиц с СД-2 чаще, чем без СД-2, встречались признаки ДР (9,3 vs 0,4%, p<0,001), ВМД (22 vs 17%, p=0,042) и глаукома (14 vs 7%, p=0,001); ассоциации СД-2 с ДР и глаукомой сохранялись независимо от других факторов. Шанс иметь признаки ГР у лиц с каротидным атеросклерозом (АСА) был выше в 1,6 раз, чем у лиц без АСА при поправке на пол, возраст и курение (p=0,013).

Заключение. В обследованной популяционной выборке преимущественно пожилого возраста выявили ряд ассоциаций между кардиометаболическими и распространенными ОЗ. Идентифицированные варианты коморбидности могут иметь важное лечебно-профилактическое применение в стареющей популяции.

Ключевые слова: ретинопатия, старение, популяция, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет.

Отношения и деятельность. Базовый проект HAPIEE поддержан грантами Wellcome Trust (81081/Z/06/Z); National Institute of Aging (1R01 AG23522). Настоящий этап поддержан грантом РНФ (20-15-00371) и РАН (ГЗ № АААА-А17-117112850280-2).

Поступила 18/04-2021

Рецензия получена 07/05-2021

Принята к публикации 03/08-2021



Для цитирования: Диреев А. О., Мунц И. В., Мазуренко Е. С., Шапкина М. Ю., Рябиков А. Н., Bobak M., Малютина С. К. Ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа с офтальмологическими заболеваниями в популяционной выборке старше 55 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):2886. doi:10.15829/1728-8800-2021-2886

Associations of cardiovascular diseases and type 2 diabetes with ophthalmic diseases in a population sample over 55 years old

Direev A. O.^{1,2}, Munts I. V.¹, Mazurenko E. S.², Shapkina M. Yu.¹, Ryabikov A. N.^{1,2}, Bobak M.³, Malyutina S. K.^{1,2}

¹Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk, Russia; ²Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk, Russia; ³University College London. London, Great Britain

Aim. To study associations of cardiovascular diseases and type 2 diabetes (T2D) with ophthalmic diseases in a population sample of men and women from middle to old age (Novosibirsk).

Material and methods. The population cohort was initially studied in 2003-2005 (n=9360, 45-69 years old, Novosibirsk, the Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe (HAPIEE) project). At the

second survey (2015-2017) in a random subsample (n=1011), the following ophthalmic diseases were identified: hypertensive retinopathy (HR), diabetic retinopathy (DR), cataract, glaucoma, age-related macular degeneration (AMD), optic disc abnormalities, etc.

Results. The prevalence of HR signs in persons with and without hypertension (HTN) was 81 and 46%, respectively (p<0,001). This association

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.direev@gmail.com

Тел.: +7 (913) 395-78-39

[Диреев А. О.* — аспирант очного обучения кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ; врач-офтальмолог, ORCID: 0000-0003-3801-6844, Мунц И. В. — аспирант очного обучения кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ORCID: 0000-0003-4908-3946, Мазуренко Е. С. — к.м.н., м.н.с., ORCID: 0000-0003-3351-1993, Шапкина М. Ю. — аспирант очного обучения, ORCID: 0000-0002-8577-8801, Рябиков А. Н. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, г.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-9868-855X, Bobak M. — д.м.н., профессор, зам. руководителя отдела эпидемиологии и общественного здоровья, ORCID: 0000-0002-2633-6851, Малютина С. К. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ; зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466].

persisted regardless of other factors (odds ratio, 2,27 (95% confidence interval: 1,78-4,17). The prevalence of AMD, cataract and DR increased in HTN, but associations were largely explained by metabolic factors in multivariate models. People with T2D more often than without T2D had signs of DR (9,3 vs 0,4%, $p < 0,001$), AMD (22 vs 17%, $p = 0,042$) and glaucoma (14 vs 7%, $p = 0,001$). Associations of T2D with DR and glaucoma persisted regardless of other factors. Individuals with carotid atherosclerosis (CA) were 1,6 times more likely to have HR than those without CA when adjusted for sex, age, and smoking ($p = 0,013$).

Conclusion. In the surveyed population sample of mainly elderly people, a number of associations between cardiometabolic and common ophthalmic diseases were revealed. The identified comorbidities may have important therapeutic and prophylactic applications in an aging population.

Keywords: retinopathy, aging, population, cardiovascular diseases, diabetes.

Relationships and Activities. The basic HAPIEE project was supported by the Wellcome Trust grants (81081/Z/06/Z); National Institute of Aging (1R01 AG23522). This phase was supported by a grant from

the Russian Science Foundation (20-15-00371) and the Russian Academy of Sciences (№ АААА-А17-117112850280-2).

Direev A. O.* ORCID: 0000-0003-3801-6844, Munts I. V. ORCID: 0000-0003-4908-3946, Mazurenko E. S. ORCID: 0000-0003-3351-1993, Shapkina M. Yu. ORCID: 0000-0002-8577-8801, Ryabikov A. N. ORCID: 0000-0001-9868-855X, Bobak M. ORCID: 0000-0002-2633-6851, Malyutina S. K. ORCID: 0000-0001-6539-0466.

*Corresponding author: dr.direev@gmail.com

Received: 18/04-2021

Revision Received: 07/05-2021

Accepted: 03/08-2021

For citation: Direev A. O., Munts I. V., Mazurenko E. S., Shapkina M. Yu., Ryabikov A. N., Bobak M., Malyutina S. K. Associations of cardiovascular diseases and type 2 diabetes with ophthalmic diseases in a population sample over 55 years old. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2886. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2886

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСА — атеросклероз сонных артерий, ВМД — возрастная макулярная дистрофия, ГР — гипертоническая ретинопатия, ДИ — доверительный интервал, ДР — диабетическая ретинопатия, ЗН — зрительный нерв, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МИ — мозговой инсульт, ОД — оптический диск, ОЗ — офтальмологические заболевания, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Введение

На фоне увеличения продолжительности жизни мировой популяции средняя ожидаемая продолжительность жизни в 2019г в России составляла 73,4 года [1], оставаясь на 8-9 лет ниже, чем в Европе и США.

Демографические изменения сопровождаются увеличением частоты хронических неинфекционных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет 2 типа (СД-2). Это актуализирует изучение поражения органов-мишеней и коморбидности при кардиометаболических заболеваниях. Связи ССЗ с патологией органа зрения изучены в клинических и ряде американских, европейских и азиатских популяционных исследований: ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), Framingham Study, Blue Mountains Eye Study [2]. Результаты показали связи ишемической болезни сердца (ИБС) и мозгового инсульта (МИ) с гипертонической ретинопатией (ГР); острого коронарного синдрома с окклюзией центральной артерии сетчатки; СД-2 и геморрагического МИ с диабетической ретинопатией (ДР) [3]. Данные о связях ССЗ с офтальмологической патологией в Российской популяции ограничены.

Цель исследования — изучение ассоциаций ССЗ и СД-2 с офтальмологическими заболеваниями в популяционной выборке мужчин и женщин от среднего до старческого возраста (Новосибирск).

Материал и методы

Обследуемые являются участниками когорты долгосрочного наблюдения российской части международного

проекта “Детерминанты ССЗ в Центральной и Восточной Европе” HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe) и исходно обследованы в 2003-2005гг (n=9360, 45-69 лет, Новосибирск). Дизайн, формирование когорты, сбор данных в базовом и втором обследовании HAPIEE поддержаны грантами Wellcome Trust (81081/Z/06/Z) и National Institute of Aging (1R01 AG23522).

В рамках третьего скрининга обследовано 3898 мужчин и женщин 55-84 лет (отклик 60,1%); среди них в случайной подвыборке проведено офтальмологическое клинко-инструментальное обследование (1011 мужчин и женщин 55-84 лет, отклик 84%). Исследование одобрено Этическим комитетом “Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины” (2017г) и Этическим комитетом НГМУ. Участники подписали информированное согласие. Сбор данных на третьем этапе и настоящий анализ поддержаны Российским Научным Фондом (РНФ) (20-15-00371) и Российской Академией Наук (РАН) (ГЗ № АААА-А17-117112850280-2).

Дизайн работы — кросс-секционное исследование. Протокол включал оценку ССЗ и их факторов риска эпидемиологическими методами [4]: оценка медицинской истории артериальной гипертензии (АГ), СД-2, основных ССЗ, стенокардии напряжения (опросник) Rose; факторов риска (курение, употребление алкоголя); биохимический анализ липидов и глюкозы крови энзиматическим методом (KoneLab 300i, США); социально-демографические характеристики. Физикальное обследование включало 3-кратное измерение артериального давления (АД) (Omron M-5, Япония), антропометрию, электрокардиографию в 12-ти отведениях (Cardiax, Венгрия) с кодированием по Миннесотскому коду (МК).

АД измеряли 3-кратно на правой руке в положении сидя после 5-мин отдыха с 2-мин интервалом между измерениями; использовали среднее из 3-х измерений офисного АД. АГ диагностировали при показателях си-

Таблица 1
Ассоциации АГ и ОЗ в популяционной выборке (n=1011, муж./жен., 55-84 лет, Новосибирск)

ОЗ	Об- сле- дова- но, n	Частота в группах АГ		Р		Модель 1		Р ₁		Модель 2		Р ₂		Модель 3		Р ₃		Модель 4		Р ₄	
		АГ	Нет АГ	АГ	Нет АГ	АГ	Нет АГ	АГ	Нет АГ	АГ	Нет АГ	АГ	Нет АГ	АГ	Нет АГ	АГ	Нет АГ	АГ	Нет АГ	АГ	Нет АГ
ВМД, п/обследовано, %	920	141/722 19,5%	26/198 13,1%	0,03	<0,001	1,39 (0,88-2,20)	1,0	0,163	1,43 (0,90-2,28)	1,0	0,127	1,59 (0,93-2,73)	1,0	0,090	1,58 (0,92-2,72)	1,0	0,096				
Катаракта, п/обследовано, %	951	540/747 72,3%	121/204 59,3%	<0,001	1,07 (0,73-1,55)	1,0	0,744	1,08 (0,74-1,57)	1,0	0,704	0,93 (0,59-1,48)	1,0	0,772	0,95 (0,59-1,51)	1,0	0,947					
Глаукома п/обследовано, %	999	72/787 9,3%	12/212 5,7%	0,094	1,46 (0,77-2,78)	1,0	0,245	1,44 (0,76-2,74)	1,0	0,267	1,41 (0,67-2,97)	1,0	0,364	1,38 (0,65-2,90)	1,0	0,401					
ГР п/обследовано, %	947	603/747 80,7%	91/200 45,5%	<0,001	4,58 (3,26-6,42)	1,0	<0,001	4,58 (3,26-6,43)	1,0	<0,001	2,61 (1,71-3,98)	1,0	<0,001	2,27 (1,78-4,17)	1,0	<0,001					
ДР п/обследовано, %	905	20/708 2,8%	2/197 0,7%	0,017	-	1,0	0,995	-	1,0	0,995	-	1,0	0,995	-	1,0	0,995					
Патология ОД, п/обследовано, %	940	23/120 19,2%	151/820 18,4%	0,843	1,20 (0,78-1,86)	1,0	0,413	1,18 (0,76-1,82)	1,0	0,471	1,20 (0,72-2,02)	1,0	0,484	1,20 (0,72-2,01)	1,0	0,490					
Другие ОЗ, п/обследовано, %	983	218/773 28,1%	72/210 34,3%	0,080	0,86 (0,62-1,20)	1,0	0,381	0,86 (0,62-1,20)	1,0	0,371	0,92 (0,62-1,39)	1,0	0,699	0,92 (0,62-1,39)	1,0	0,703					

Примечание: модели логистической регрессии, модель 1 — контроль по возрасту, курению; модель 2 — контроль по полу, возрасту, курению; модель 3 — контроль по полу, возрасту, курению, систолическому АД, ОХС, ИМТ; модель 4 — контроль по полу, возрасту, курению, систолическому АД, ОХС, ИМТ, уровню образования. АГ — артериальная гипертензия, ВМД — возрастная макулярная дистрофия, ГР — гипертоническая ретинопатия, ДИ — доверительный интервал, ДР — диабетическая ретинопатия, ОД — оптический диск, ОЗ — офтальмологические заболевания, ОШ — отношение шансов.

столического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) Guidelines, 2018) или регулярном приеме гипотензивных препаратов в течение 2-х последних недель. ИБС диагностировали на основании или при ишемических изменениях на электрокардиограмме (классы 1, 4, 5 по Миннесотскому коду), или при указании на перенесенный инфаркт миокарда, или острого коронарного синдрома, или коронарную реваскуляризацию с документально подтвержденной госпитализацией. МИ диагностировали при указании на перенесенный МИ или транзиторную ишемическую атаку с документально подтвержденной госпитализацией. Композитную категорию ССЗ устанавливали при наличии ИБС или МИ по указанным критериям. СД-2 диагностировали при указании на СД-2 с лечением в анамнезе или уровне глюкозы плазмы крови натощак ≥ 7 ммоль/л (ESC/EASD (European Association for the Study of Diabetes) Guidelines, 2013). Проводили ультразвуковое исследование сонных артерий высокого разрешения (Vivid q, GE HealthCare, Норвегия), линейным датчиком 5-13 МГц. Атеросклероз сонных артерий (АСА) определяли при наличии атеросклеротических бляшек по критериям Mannheim Consensus.

В анализ включено 5 категорий заболеваний: ССЗ (АГ, ИБС, АСА, ССЗ) и СД-2.

Офтальмологические заболевания (ОЗ) устанавливали по данным анамнеза и клинко-инструментального исследования [5]. Инструментальное обследование включало визометрию, авторефрактометрию (Huvitz HRK-7000A, Южная Корея), измерение внутриглазного давления (Icare, Финляндия), биомикроскопию, фотофиксацию глазного дна (Visucam 524 Carl Zeiss (Германия)). Катаракту диагностировали при наличии помутнений хрусталика. Глаукому выявляли по данным анамнеза, осмотра глазного дна или при внутриглазном давлении $P_0 > 21$ -22 мм рт.ст. ГР, возрастную макулодистрофию (ВМД), ДР и патологию диска зрительного нерва (ЗН) (миопический конус, перипапиллярная атрофия, друзы ЗН, гипоплазия диска, коллобома диска, атрофия ЗН, застой диска ЗН, оптический папиллит, нейрооптикопатии) диагностировали по данным биомикроофтальмоскопии. Категория “другие” ОЗ включала миопию, гиперметропию, астигматизм, птеригиум, пингвекулу, дистрофии роговицы и сетчатки, новообразования и воспалительные заболевания глазного яблока и придаточного аппарата глаза.

Для статистического анализа применяли пакет программ SPSS v13.0. Использовали стандартные методы вариационной статистики. Для количественных сравнений применяли дисперсионный анализ ANOVA с использованием критерия F Фишера; при распределении, отличном от нормального, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Частоту признака в группах сравнивали с помощью кросс-табуляции с использованием критерия χ^2 Пирсона. Ассоциации кардиометаболических с офтальмологическими заболеваниями оценивали в анализе логистической регрессии при поправке на возраст (Модель 1) и в серии многофакторных моделей (Модели 2-4). В качестве зависимой переменной тестировали ОЗ, результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Ковариационный анализ проводили с помощью логистической регрессии.

ты включали в модели как непрерывные переменные — возраст, систолическое АД, общий холестерин (ОХС), индекс массы тела (ИМТ), и как категориальные переменные — пол, курение, уровень образования. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Обследованная выборка включала 43,3% женщин; средний возраст составил 67,78 года (SD=6,76), возрастной диапазон 55–84 года. Распространенность АГ в выборке составила 78,9%, СД-2 — 20,6% и была близка у мужчин и женщин. Частота ИБС и ССЗ составила 12,7 и 17,3%, субклинический АСА был выявлен у 72,9% обследованных. Антигипертензивную терапию получали 82,4% лиц с АГ, сахароснижающую терапию — 95,7% лиц с СД-2. Мужчины были несколько младше женщин — 67,3 и 68,2 года ($p=0,042$), имели более высокие уровни АД, отношение окружности талии к окружности бедер, глюкозы плазмы, более высокую распространенность ИБС (16,0 vs 10,2%, $p=0,006$), погранично большую частоту АСА и ССЗ ($p=0,052$ и $p=0,076$), достоверно выше частоту текущего курения и потребления алкоголя, достоверно более высокие уровни образования и значимо чаще статус одиноких и статус работающих. Женщины имели более высокие уровни ИМТ и липидов крови (все $p<0,001$), более высокую приверженность в лечении АГ (89,7 vs 71,4%, $p<0,001$), значимо чаще статус одиноких и статус неработающих; обследованные женщины были в подавляющем большинстве в менопаузальном периоде.

Распространенность ВМД в выборке составила, в среднем, 18,1%, катаракты — 69,5%, глаукомы — 8,5%, ГР — 73,2%, ДР — 2,2%, патологии оптического диска (ОД) — 18,6%, других ОЗ — 29,4%. Среди ОЗ частота ГР была выше у женщин, чем у мужчин (76,4 vs 69,0%, $p=0,011$), для остальных ОЗ частота была схожей у мужчин и женщин.

Наличие АГ (таблица 1) ассоциировалось с частотой катаракты (72,3 vs 59,3% при АГ и нормотензии, $p<0,001$), частотой ГР (80,7 vs 45,5%, $p<0,001$), ДР (2,8 vs 0,7%, $p=0,017$), ВМД (19,5 vs 13,1%, $p=0,039$). Связь АГ с ГР сохранялась при поправке на множественные факторы: ОШ иметь ГР составило 2,27, 95% ДИ: 1,78–4,17 ($p<0,001$) (модель 4). Для катаракты и ВМД при учете возраста, пола и других факторов значимость связи с АГ уменьшалась до уровня пограничной (ВМД, $p=0,096$) или статистически незначимой (катаракта). Связи АГ с глаукомой, патологией ОД и комплексом “других” ОЗ не выявлено.

Наличие СД-2 (таблица 2) ассоциировалось с частотой катаракты (77,1 vs 67,6% при СД-2 и без СД-2, $p=0,011$), ДР (9,3 vs 0,4%, $p<0,001$) и глаукомы (13,9 vs 7,2%, $p=0,002$), ГР (80,6 vs 71,3%,

Таблица 2

Ассоциации СД-2 и ОЗ в популяционной выборке (n=1011, муж./жен., 55–84 лет, Новосибирск)

ОЗ	Об- сле- дова- но, n	Частота в группах СД-2		p		Модель 1		Р ₁		Модель 2		Р ₂		Модель 3		Р ₃		Модель 4	
		Нет				ОШ (95% ДИ)		Нет		ОШ (95% ДИ)		Нет		ОШ (95% ДИ)		Нет		ОШ (95% ДИ)	
		СД-2	СД-2	СД-2	СД-2	СД-2	СД-2	СД-2	СД-2	СД-2	СД-2	СД-2	СД-2	СД-2	СД-2	СД-2	СД-2	СД-2	СД-2
ВМД, п/обследовано, %	920	42/190 22,1%	125/730 17,1%	0,113	1,25 (0,83–1,88)	1,0	0,282	1,26 (0,84–1,90)	1,0	0,259	1,40 (0,91–2,15)	1,0	0,120	1,41 (0,92–2,17)	1,0	0,113			
Катаракта, п/обследовано, %	951	145/188 77,1%	516/763 67,6%	0,011	1,55 (1,01–2,38)	1,0	0,047	1,55 (1,00–2,39)	1,0	0,046	1,38 (0,88–2,18)	1,0	0,158	1,36 (0,86–2,15)	1,0	0,183			
Глаукома п/обследовано, %	999	28/202 13,9%	57/797 7,2%	0,002	1,98 (1,21–3,24)	1,0	0,007	2,01 (1,22–3,31)	1,0	0,006	2,22 (1,31–3,74)	1,0	0,003	2,20 (1,30–3,72)	1,0	0,003			
ГР п/обследовано, %	947	154/191 80,6%	539/756 71,3%	0,009	1,61 (1,08–2,41)	1,0	0,019	1,61 (1,07–2,40)	1,0	0,020	1,33 (0,86–2,04)	1,0	0,192	1,32 (0,85–2,03)	1,0	0,208			
ДР п/обследовано, %	905	17/183 9,3%	3/722 0,4%	<0,001	26,39 (7,64–91,18)	1,0	<0,001	26,14 (7,54–90,57)	1,0	<0,001	24,58 (6,78–89,13)	1,0	<0,001	24,32 (6,64–88,96)	1,0	<0,001			
Патология ОД, п/обследовано, %	940	42/193 21,8%	134/749 17,8%	0,203	1,27 (0,85–1,90)	1,0	0,236	1,28 (0,86–1,92)	1,0	0,213	1,33 (0,88–2,02)	1,0	0,169	1,34 (0,88–2,03)	1,0	0,165			
Другие ОЗ, п/обследовано, %	983	47/196 24,0%	241/787 30,6%	0,068	0,67 (0,46–0,97)	1,0	0,036	0,66 (0,45–0,97)	1,0	0,036	0,72 (0,49–1,07)	1,0	0,110	0,72 (0,49–1,07)	1,0	0,109			

Примечание: модели логистической регрессии, модель 1 — контроль по возрасту; модель 2 — контроль по полу, возрасту, курению; модель 3 — контроль по полу, возрасту, курению, систолическому АД, ОХС, ИМТ; модель 4 — контроль по полу, возрасту, курению, систолическому АД, ОХС, ИМТ, уровню образования. АГ — артериальная гипертензия, ВМД — возрастная макулярная дистрофия, ГР — гипертензивная ретинопатия, ДИ — доверительный интервал, ДР — диабетическая ретинопатия, ОД — оптический диск, ОЗ — офтальмологические заболевания, ОШ — отношение шансов.

Таблица 3

Ассоциации ИБС и ОЗ в популяционной выборке (n=1011, муж./жен., 55-84 лет, Новосибирск)

ОЗ	Об- сле- дова- но	Частота в группах ИБС		Р		Модель 1 ОШ (95% ДИ)		Р ₁		Модель 2 ОШ (95% ДИ)		Р ₂		Модель 3 ОШ (95% ДИ)		Р ₃		Модель 4 ОШ (95% ДИ)		Р ₄	
		ИБС	Нет ИБС	ИБС	Нет ИБС	ИБС	Нет ИБС	ИБС	Нет ИБС	ИБС	Нет ИБС	ИБС	Нет ИБС	ИБС	Нет ИБС	ИБС	Нет ИБС	ИБС	Нет ИБС	ИБС	Нет ИБС
ВМД, п/обследовано, %	919	21/116 18,1%	147/803 18,2%	0,984	0,85 (0,51-1,43)	1,0	0,555	0,85 (0,51-1,44)	1,0	0,565	0,91 (0,54-1,55)	1,0	0,748	0,90 (0,53-1,53)	1,0	0,710					
Катаракта, п/обследовано, %	949	108/119 82,4%	562/830 67,7%	0,010	1,69 (0,96-2,97)	1,0	0,068	1,65 (0,93-2,92)	1,0	0,082	1,43 (0,80-2,56)	1,0	0,224	1,40 (0,78-2,50)	1,0	0,258					
Глаукома п/обследовано, %	997	13/126 10,3%	72/871 8,2%	0,414	1,13 (0,60-2,14)	1,0	0,687	1,07 (0,56-2,02)	1,0	0,834	1,04 (0,54-2,01)	1,0	0,885	1,01 (0,53-1,95)	1,0	0,959					
ГР п/обследовано, %	945	91/119 76,5%	602/826 72,8%	0,393	1,07 (0,67-1,69)	1,0	0,771	1,10 (0,69-1,75)	1,0	0,669	1,27 (0,77-2,08)	1,0	0,335	1,24 (0,75-2,04)	1,0	0,390					
ДР п/обследовано, %	934	5/114 4,4%	15/790 1,9%	0,092	2,42 (0,85-6,90)	1,0	0,097	2,35 (0,81-6,81)	1,0	0,115	1,91 (0,63-5,75)	1,0	0,251	1,85 (0,61-5,63)	1,0	0,275					
Патология ОД, п/обследовано, %	940	29/162 17,9%	145/778 18,6%	0,826	0,94 (0,57-1,55)	1,0	0,835	0,92 (0,56-1,52)	1,0	0,767	0,94 (0,57-1,57)	1,0	0,838	0,94 (0,56-1,56)	1,0	0,822					
Другие ОЗ, п/обследовано, %	822	25/123 20,3%	263/859 30,6%	0,019	0,64 (0,40-1,02)	1,0	0,065	0,64 (0,40-1,03)	1,0	0,070	0,65 (0,40-1,05)	1,0	0,080	0,65 (0,40-1,05)	1,0	0,084					

Примечание: модели логистической регрессии, модель 1 — контроль по возрасту; модель 2 — контроль по полу, возрасту, курению; модель 3 — контроль по полу, возрасту, курению, систолическому АД, ОХС, ИМТ; модель 4 — контроль по полу, возрасту, курению, систолическому АД, ОХС, ИМТ, уровню образования. АГ — артериальная гипертензия, ВМД — возрастная макулярная дистрофия, ГР — гипертоническая ретинопатия, ДИ — доверительный интервал, ДР — диабетическая ретинопатия, ОД — оптический диск, ОЗ — офтальмологические заболевания, ОШ — отношение шансов.

Таблица 4

Ассоциации АСА и ОЗ в популяционной выборке (n=1011, муж./жен., 55-84 лет, Новосибирск)

ОЗ	Об- сле- дова- но	Частота в группах ИБС		Р		Модель 1 ОШ (95% ДИ)		Р ₁		Модель 2 ОШ (95% ДИ)		Р ₂		Модель 3 ОШ (95% ДИ)		Р ₃		Модель 4 ОШ (95% ДИ)		Р ₄	
		АСА	Нет АСА	АСА	Нет АСА	АСА	Нет АСА	АСА	Нет АСА	АСА	Нет АСА	АСА	Нет АСА	АСА	Нет АСА	АСА	Нет АСА	АСА	Нет АСА	АСА	Нет АСА
ВМД, п/обследовано, %	681	100/498 20,1%	34/183 18,6%	0,663	0,93 (0,59-1,46)	1,0	0,761	0,90 (0,57-1,42)	1,0	0,661	0,89 (0,56-1,40)	1,0	0,623	0,90 (0,57-1,42)	1,0	0,662					
Катаракта, п/обследовано, %	703	383/515 74,4%	105/188 55,9%	0,000	1,31 (0,86-1,97)	1,0	0,198	1,23 (0,81-1,87)	1,0	0,321	1,25 (0,82-1,91)	1,0	0,294	1,22 (0,79-1,86)	1,0	0,360					
Глаукома п/обследовано, %	737	46/535 8,6%	15/202 7,4%	0,607	0,96 (0,51-1,80)	1,0	0,920	0,92 (0,49-1,74)	1,0	0,816	0,91 (0,48-1,72)	1,0	0,777	0,88 (0,46-1,68)	1,0	0,712					
ГР п/обследовано, %	706	397/512 77,5%	129/194 66,5%	0,003	1,55 (1,06-2,26)	1,0	0,021	1,62 (1,10-2,37)	1,0	0,013	1,48 (0,98-2,24)	1,0	0,061	1,45 (0,95-2,20)	1,0	0,081					
ДР п/обследовано, %	675	11/493 2,2%	4/182 2,2%	0,979	0,96 (0,29-3,19)	1,0	0,955	1,07 (0,32-3,57)	1,0	0,907	1,02 (0,29-3,47)	1,0	0,975	0,94 (0,27-3,29)	1,0	0,948					
Патология ОД, п/обследовано, %	680	101/503 20,1%	40/177 22,6%	0,478	0,74 (0,48-1,14)	1,0	0,172	0,75 (0,48-1,16)	1,0	0,205	0,73 (0,47-1,14)	1,0	0,176	0,73 (0,46-1,15)	1,0	0,177					
Другие ОЗ, п/обследовано, %	721	148/523 28,3%	66/198 33,3%	0,187	0,91 (0,63-1,31)	1,0	0,637	0,93 (0,64-1,34)	1,0	0,710	0,95 (0,66-1,39)	1,0	0,824	0,97 (0,66-1,41)	1,0	0,872					

Примечание: модели логистической регрессии, модель 1 — контроль по возрасту; модель 2 — контроль по полу, возрасту, курению; модель 3 — контроль по полу, возрасту, курению, систолическому АД, ОХС, ИМТ; модель 4 — контроль по полу, возрасту, курению, систолическому АД, ОХС, ИМТ, уровню образования. АГ — артериальная гипертензия, ВМД — возрастная макулярная дистрофия, ГР — гипертоническая ретинопатия, ДИ — доверительный интервал, ДР — диабетическая ретинопатия, ОД — оптический диск, ОЗ — офтальмологические заболевания, ОШ — отношение шансов.

Таблица 5

Ассоциации ССЗ и ОЗ в популяционной выборке (n=1011, муж./жен., 55-84 лет, Новосибирск)

ОЗ	Об-сле-дова-но, n	Частота в группах ССЗ		р	Модель 1 ОШ (95% ДИ)		p ₁	Модель 2 ОШ (95% ДИ)		p ₂	Модель 3 ОШ (95% ДИ)		p ₃	Модель 4 ОШ (95% ДИ)		p ₄
		ССЗ	Нет ССЗ		ССЗ	Нет ССЗ		ССЗ	Нет ССЗ		ССЗ	Нет ССЗ		ССЗ	Нет ССЗ	
ВМД, п/обследовано, %	920	141/722 19,5%	26/198 13,1%	0,518	1,03 (0,66-1,60)	1,0	0,897	1,03 (0,66-1,61)	1,0	0,881	1,11 (0,70-1,76)	1,0	0,635	1,10 (0,69-1,74)	1,0	0,681
Катаракта, п/обследовано, %	951	540/747 72,3%	121/204 59,3%	0,001	1,60 (0,99-2,59)	1,0	0,053	1,59 (0,98-2,57)	1,0	0,058	1,38 (0,84-2,27)	1,0	0,196	1,37 (0,83-2,25)	1,0	0,209
Глаукома, п/обследовано, %	999	72/787 9,3%	12/212 5,7%	0,265	1,22 (0,70-2,60)	1,0	0,475	1,17 (0,67-2,06)	1,0	0,566	1,15 (0,64-2,05)	1,0	0,628	1,13 (0,63-2,02)	1,0	0,664
ГР п/обследовано, %	947	603/747 80,7%	91/200 45,5%	0,165	1,19 (0,79-1,79)	1,0	0,404	1,21 (0,80-1,84)	1,0	0,345	1,36 (0,87-2,12)	1,0	0,166	1,35 (0,87-2,11)	1,0	0,178
ДР п/обследовано, %	905	20/708 2,8%	2/197 0,7%	0,331	1,67 (0,59-4,72)	1,0	0,330	1,63 (0,57-4,64)	1,0	0,356	1,29 (0,43-3,87)	1,0	0,643	1,25 (0,41-3,76)	1,0	0,692
Патология ОД, п/обследовано, %	940	23/120 19,2%	151/820 18,4%	0,843	0,86 (0,55-1,35)	1,0	0,537	0,85 (0,54-1,34)	1,0	0,505	0,87 (0,55-1,38)	1,0	0,562	0,87 (0,55-1,38)	1,0	0,574
Другие ОЗ, п/обследовано, %	983	218/773 28,1%	72/210 34,3%	0,029	0,70 (0,47-1,05)	1,0	0,091	0,71 (0,47-1,06)	1,0	0,095	0,71 (0,47-1,08)	1,0	0,111	0,71 (0,47-1,08)	1,0	0,115

Примечание: модели логистической регрессии, модель 1 — контроль по возрасту; модель 2 — контроль по полу, возрасту, курению; модель 3 — контроль по полу, возрасту, курению, систолическому АД, ОХС, ИМТ; модель 4 — контроль по полу, возрасту, курению, систолическому АД, ОХС, ИМТ, уровень гипертензии, ВМД — возрастная макулярная дистрофия, ГР — гипертоническая ретинопатия, ДИ — доверительный интервал, ДР — диабетическая ретинопатия, ОД — оптический диск, ОЗ — офтальмологические заболевания, ОШ — отношение шансов.

p=0,009). Связь СД-2 с ДР и глаукомой сохранялась при поправке на другие факторы. ОШ иметь ДР при СД-2 составило 24,32, 95% ДИ: 6,65-88,96 (p<0,001) (модель 4), ОШ для глаукомы составило 2,20, 95% ДИ: 1,30-3,72 (p<0,001) (модель 4). Связи СД-2 с ГР, катарактой и другими ОЗ не зависели от пола, возраста и курения, но нивелировались в моделях 3-4 и объяснялись вкладом метаболических факторов риска. Связи СД-2 с ВМД, патологией ОД не выявлено.

Наличие ИБС положительно ассоциировалась с частотой катаракты (82,4 vs 67,7% при ИБС и без ИБС, p=0,010) и отрицательно с комплексом других ОЗ (20,3 vs 30,6% при ССЗ и без ССЗ, p=0,019). При учете возраста, пола и курения значимость связей уменьшалась до статистически незначимой (таблица 3). Ассоциации ИБС с ВМД, глаукомой, ГР, ДР, патологией ОД не выявлено.

Наличие АСА ассоциировалось с частотой катаракты (74,4 vs 55,9% при АСА и без АСА, p<0,001) и ГР (77,5 vs 66,5%, p=0,003). При учете возраста, пола и других факторов значимость связи АСА с катарактой нивелировалась (таблица 4). Связь ГР с АСА сохранялась при поправке на возраст, пол и курение с ОШ 1,62, 95% ДИ: 1,12-2,37 (p=0,013) (модель 2), и нивелировалась при учете множественных факторов в остальных моделях. Связи АСА с ВМД, глаукомой, ДР, патологией ОД и другими ОЗ не обнаружено.

Наличие ССЗ (таблица 5) положительно ассоциировалось с частотой катаракты (80,9 vs 67,2% при ССЗ и без ССЗ, p=0,001) и отрицательно — с комплексом других ОЗ (22,3 vs 30,8%, p=0,029). При учете возраста, пола и курения значимость связей ССЗ с частотой катаракты и других ОЗ уменьшалась до статистически незначимой. Ассоциации ССЗ с ВМД, глаукомой, ГР, ДР, патологией ОД не выявлено.

Обсуждение

В популяционной выборке мужчин и женщин 55-84 лет (Новосибирск) выявили ряд ассоциаций между ССЗ и СД-2 с основными ОЗ.

Установлена прямая независимая связь АГ и ГР, что соответствует данным ряда исследований [2, 6], например, Beaver Dam Eye Study и Blue Mountains Eyes Study, где продемонстрирована связь между наличием и тяжестью АГ и микроструктурными изменениями сетчатки, включая ГР. Высокая частота ГР в изучаемой выборке >55 лет связана с широким распространением АГ и отсутствием антигипертензивной терапии у 20%. Наш предшествующий анализ в этой популяции показал достижение эффективного контроля АД у каждого 4-го среди гипертоников и у каждого 3-го среди принимающих антигипертензивную терапию [7]. Длительно существующая АГ приводит к утолще-

нию интимы, гиперплазии медики стенки сосуда, гиалиновой дегенерации и ангиосклерозу сетчатки [8]. Существенная частота выявления признаков, типичных для ГР, среди нормотоников может быть связана с вкладом маскированной или не выявленной в условиях скрининга АГ и неоптимального “высокого нормального” АД, сопровождающихся поражением органов-мишеней, включая сетчатку. Wong TY, et al. [9] при оценке фундус-снимков ($n=26477$) также установили наличие ГР у лиц ≥ 40 лет без истории АГ.

Выявленная связь АГ и катаракты существенно зависела от метаболических факторов, что согласуется с данными других исследований [10]. Например, Lee SM, et al. [11] установили, что АГ может вызвать изменение структуры белков капсулы хрусталика, что ухудшает мембранный транспорт и приводит к образованию катаракты.

Как и ожидалось, в обследованной выборке получена связь СД-2 с частотой ДР, что соответствует данным литературы и находит подтверждение в популяционных исследованиях [12, 13]. Выявлено и увеличение частоты глаукомы в связи с СД-2 в ~ 2 раза. В частности, в метаанализе крупных исследований (BlueMountains Eye Study, Beaver Dam Eye Study, Framingham Eye Study) Newman-Casey P, et al. [14] показано увеличение на 27-50% риска глаукомы при СД-2. Предполагается негативное влияние СД-2 на процессы апоптоза нейронов, нарушение ретроградного аксонального транспорта, лежащие в основе глаукомной оптической нейропатии. Выявленное авторами увеличение частоты ВМД при СД-2 на 25% согласуется с данными других исследований: например, в исследовании EUREYE (the European Eye Study) [15] установлено увеличение частоты неоваскулярной ВМД у лиц > 75 лет при СД-2.

В обследованной выборке авторы выявили увеличение частоты катаракты и ГР у лиц с ИБС и ССЗ, однако эта связь объяснялась вкладом возраста и других факторов, что отличается от данных ARIC об ассоциации ГР с маркерами сердечно-сосудистого здоровья [16].

В настоящем исследовании имеются ограничения. Нельзя исключить, что лица с тяжелыми нарушениями зрения могли не откликнуться на обследование. Однако отклик в настоящем исследовании был достаточно высок (84%) и потенциальный эффект “неотклика” не влиял на оценку распространенной офтальмологической патологии, т.к. доля нереспондентов по причине патологии зрения составила только 5%. Использование мидриатических капель у некоторых участников было исключено по противопоказаниям, что потенциально могло вызвать недооценку патологии. Это ограничение компенсировали использованием современной немидриатической фундус-камеры (Visucam 524 Carl Zeiss), позволившей получать снимки на узкий

зрачок. Анализ в выборке пожилого возраста ограничивает генерализацию результатов, но с учетом наибольшей частоты кардиометаболических и ОЗ в старшем возрасте, можно полагать, что результаты информативно отражают их ассоциации в подверженной части популяции.

По нашим сведениям, это первое исследование коморбидности ССЗ и СД-2 с основными ОЗ в крупной неселективной выборке российской популяции от среднего до старческого возраста. Исследование выявило существенную частоту и конкретные варианты коморбидности кардиометаболических заболеваний с ОЗ; эти результаты важны для оптимизации тактики ведения и ранней диагностики поражений глаза как органа-мишени у пациентов с АГ, субклиническим атеросклерозом периферических артерий, СД-2, ИБС и ССЗ в целом. Полученные новые данные могут быть использованы в рамках направленного вмешательства по снижению факторов риска для профилактики осложнений ССЗ и СД-2. Практическое использование выявленных закономерностей, в целом, послужит снижению бремени коморбидности в пожилом возрасте.

Заключение

В популяционной выборке мужчин и женщин 55-84 лет АГ сопровождалась ГР в 81% случаев vs 46% у лиц без АГ; ОШ иметь ГР при АГ составило 2,27, и эта связь сохранялась независимо от других факторов ($p < 0,001$). Увеличение частоты ВМД при АГ было на уровне пограничной связи и частично объяснялось вкладом возраста.

В обследованной выборке СД-2 сопровождался ДР в 9,3% случаев vs 0,4% у лиц без СД-2, и эта связь сохранялась независимо от других факторов ($p < 0,001$). СД-2 также ассоциировался с независимым увеличением частоты глаукомы в 2 раза ($p = 0,003$).

В популяционной выборке ИБС и объединенная категория ССЗ сопровождалась увеличением частоты катаракты, но эти связи объяснялись вкладом возраста и курения.

Субклинический АСА ассоциировался с наличием ГР с ОШ 1,6 при поправке на пол, возраст и курение ($p = 0,013$); связь частично объяснялась вкладом метаболических факторов.

В популяционной выборке не выявлено ассоциаций кардиометаболических заболеваний с комплексом других офтальмологических заболеваний (аметропии, птеригиум, пингвекула, дистрофии, новообразования, воспалительные заболевания).

Отношения и деятельность. Базовый проект НАРПЕЕ поддержан грантами Wellcome Trust (81081/Z/06/Z); National Institute of Aging (1R01 AG23522). Настоящий этап поддержан грантом РНФ (20-15-00371) и РАН (ГЗ № АААА-А17-117112850280-2).

Литература/References

1. Abalmasova A. Statistical Study of the Average Life Expectancy of The Population in Russia. Journal "U". Economy. Management. Finance. 2020;2:51-6. (In Russ.) Абалмасова А. О. Статистическое исследование средней продолжительности жизни населения в России. Журнал "У". Экономика. Управление. Финансы. 2020;2:51-6. <https://www.portal-u.ru/index.php/journal/article/view/342> (8 февраля 2021).
2. Direev AO, Munts IV, Kuleshova ON, et al. Pathological changes of the eye retina at cardiovascular disease and diabetes mellitus. Atherosclerosis. 2020;16(2):49-62. (In Russ.) Диреев А. О., Мунц И. В., Кулешова О. Н. и др. Патологические изменения сетчатки глаза при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете. Атеросклероз. 2020;16(2):49-62. doi:10.15372/ATER20200205.
3. Hägg S, Thorn LM, Forsblom CM, et al. Different risk factor profiles for ischemic and hemorrhagic stroke in type 1 diabetes mellitus. Stroke. 2014;45(9):2558-62. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005724.
4. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. BMC public health. 2006;6(1):1-10. doi:10.1186/1471-2458-6-255.
5. Avetisov SE, Egorov EA, Moshetova LA. Ophthalmology. National leadership. Moscow: Geotar-Media. 2019 p. 752. (In Russ.) Аветисов С. Э., Егоров Е. А., Мошетова Л. К. и др. Офтальмология. Национальное руководство. Москва: Гэотар-Медиа, 2019. 752 с. ISBN: 978-5-9704-5125-0.
6. Rao VRRM, Natarajaboopathy R, Kumar KMS, et al. Hypertensive retinopathy-prevalence, risk factors and comorbidities. J Evol Med Dent Sci. 2016;5(93):6872-5. doi:10.14260/jemds/2016/1553.
7. Malyutina SK, Mazdorova EV, Shapkina Myu, et al. The profile of drug treatment in subjects aged over 50 years with hypertension in an urban russian population. Kardiologiya. 2020;60(3):21-9. (In Russ.) Малютина С. К., Маздорова Е. В., Шапкина М. Ю. и др. Профиль медикаментозной терапии у лиц с артериальной гипертензией старше 50 лет в городской российской популяции. Кардиология. 2020;60(3):21-9. doi:10.18087/cardio.2020.3.n948.
8. Kiseleva TN, Ezhov MV, Ajemyan NA. Violation of Retinal Circulation in Hypertension. Pharmathics. Farmateka. 2014;20:14-8. (In Russ.) Киселева Т. Н., Ежов М. В., Аджемьян Н. А. Нарушение ретиальной циркуляции при артериальной гипертензии. Фарматека. 2014;20:14-8.
9. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. New Engl J Med. 2004;351(22):2310-7. doi:10.1056/NEJMra032865.
10. Mehta R, Patil M, Page S. Comparative study of cataract in hypertensive patients and non-hypertensive patients. Indian J Clin Exp Ophthalmol. 2016;2(2):153. doi:10.5958/2395-1451.2016.00034.2.
11. Pearce I, Simó R, Lövestam-Adrian M, et al. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: implications for care. A systematic review. Diabetes Obes Metab. 2019;21(3):467-78. doi:10.1111/dom.13550.
12. Zhao YX, Chen XW. Diabetes and risk of glaucoma: systematic review and a Meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Ophthalmol. 2017;10(3):1430. doi:10.18240/ijo.2017.09.16.
13. Singh C, Jusufbegovic D, Lind J, et al. Glaucoma and Diabetes: A Sweet Connection. Proc IMPRS. 2020;3(1). doi:10.18060/24766.
14. Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, et al. The relationship between components of metabolic syndrome and open-angle glaucoma. Ophthalmology. 2011;118(7):1318-26. doi:10.1016/j.ophtha.2010.11.022.
15. Topouzis F, Anastasopoulos E, Augood C, et al. Association of diabetes with age-related macular degeneration in the EUREYE study. Brit J Ophthalmol. 2009;93(8):1037-41. doi:10.1136/bjo.2008.146316.
16. He MS, Chang FL, Lin HZ, et al. The association between diabetes and age-related macular degeneration among the elderly in Taiwan. Diabetes Care. 2018;44(10):2202-11. doi:10.2337/dc18-0707.

Показатели микроциркуляции сосудов кожи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с различной степенью систолической дисфункции левого желудочка

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Беляев Ю. Г., Русинов И. С.

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

Цель. Изучить взаимосвязи основных механизмов регуляции микроциркуляции (МКЦ) и внутрисердечной гемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. 80 пациентам с ХСН II-IV функционального класса по NYHA (New-York Heart Association) было проведено исследование показателей МКЦ методом лазерной доплеровской флоуметрии и эхокардиографических показателей внутрисердечной гемодинамики.

Результаты. Включенные в исследование пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от клинико-морфологического паттерна ХСН: с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) ($>50\%$) — 27 пациентов, промежуточной ФВ (ХСНпФВ) (40-50%) — 25 пациентов и низкой ФВ (ХСНнФВ) ($<40\%$) — 28 пациентов. Сравнительный анализ выявил значимое снижение коэффициента вариации (Kv) во всех группах при отсутствии различий показателя МКЦ. Наибольшее количество значимых корреляционных взаимосвязей было выявлено между миогенным компонентом частотного спектра регуляции МКЦ и показателями внутрисердечной гемодинамики: ФВ левого желудочка ($r=0,351$, $p<0,05$); конечно-диастолического размера ($r=-0,492$, $p<0,05$), конечно-систолического размера ($r=-0,474$, $p<0,05$), конечно-диастолического объема ($r=-0,544$, $p<0,05$), конечно-систолического объема ($r=-0,449$, $p<0,05$) и пр.

Заключение. У пациентов вне зависимости от ФВ левого желудочка наблюдается удовлетворительная перфузия, которая достигается за счет угнетения активных механизмов и компенсаторной активации пассивных механизмов регуляции МКЦ. Отмечается взаимосвязь развития ремоделирования миокарда и микроциркуляторной дисфункции.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, клинико-морфологические паттерны, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/07-2021

Рецензия получена 09/08-2021

Принята к публикации 13/09-2021



Для цитирования: Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Беляев Ю. Г., Русинов И. С. Показатели микроциркуляции сосудов кожи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с различной степенью систолической дисфункции левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):2989. doi:10.15829/1728-8800-2021-2989

Skin microcirculation in patients with heart failure with different left ventricular systolic dysfunction

Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Belyaev Yu. G., Rusinov I. S.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the relationship of mechanisms of microcirculation regulation and intracardiac hemodynamics in patients with heart failure (HF).

Material and methods. In eighty patients with NYHA class II-IV HF, microcirculation was assessed by laser Doppler flowmetry and intracardiac hemodynamics — by echocardiography.

Results. The patients were divided into 3 groups depending on HF type: with preserved ejection fraction (CHpEF) ($>50\%$) — 27 patients, mid-range EF (CHmrEF) (40-50%) — 25 patients, reduced EF (CHrEF) ($<40\%$) — 28 patients. Comparative analysis revealed a significant decrease in the coefficient of variation (CV) in all groups without microcirculation differences. The greatest number of significant correlations was found between the myogenic component of microcirculation frequency range and the following echocardiographic parameters: left ventricular EF ($r=0,351$, $p<0,05$); end-diastolic dimension ($r=-0,492$, $p<0,05$), end-systolic dimension ($r=-0,474$,

$p<0,05$), end-diastolic volume ($r=-0,544$, $p<0,05$), end-systolic volume ($r=-0,449$, $p<0,05$), etc.

Conclusion. In patients, regardless of left ventricular EF, satisfactory perfusion was obtained, which is achieved due to inhibition of active mechanisms and compensatory activation of passive mechanisms of microcirculation regulation. The relationship between the development of myocardial remodeling and microcirculatory dysfunction is noted.

Keywords: heart failure, clinical and morphological patterns, microcirculation, laser Doppler flowmetry.

Relationships and Activities: none.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Dragomiretskaya N. A.* ORCID: 0000-0002-6531-6255, Belyaev Yu. G. ORCID: 0000-0002-0270-4111, Rusinov I. S. ORCID: 0000-0003-3414-9834.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dragomiretskaya_n_a@staff.sechenov.ru

Тел.: + (925) 519-56-50

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Драгомирецкая Н. А.* — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-6531-6255, Беляев Ю. Г. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-0270-4111, Русинов И. С. — студент, ORCID: 0000-0003-3414-9834].

*Corresponding author: dragomiretskaya_n_a@staff.sechenov.ru

Received: 08/07-2021

Revision Received: 09/08-2021

Accepted: 13/09-2021

For citation: Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Belyaev Yu.G., Rusinov I.S. Skin microcirculation in patients with heart failure with different left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2989. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2989

Ад — амплитудный показатель дыхательного частотного диапазона, Ам — амплитудный показатель миогенного частотного диапазона, Ан — амплитудный показатель нейрогенного частотного диапазона, Ас — амплитудный показатель кардиального (сердечного) частотного диапазона, Аз — амплитудный показатель эндотелиального частотного диапазона, ИММ — индекс массы миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, МКЦ — микроциркуляция, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ПМ — показатель МКЦ, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСН_{нФВ} — ХСН с низкой ФВ, ХСН_{пФВ} — ХСН с промежуточной ФВ, ХСН_{сФВ} — ХСН с сохраненной ФВ, ЭхоКГ — эхокардиография, Чв — коэффициент вариации, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, NYHA — New York Heart Association, σ — среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), определяемая Клиническими рекомендациями ОССН/РКО/РНМОТ (Общество специалистов по сердечной недостаточности/Российское кардиологическое общество/Российское научное медицинское общество терапевтов) (2019) как синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса нейрогормональных систем и сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма [1], подразумевает развитие у пациентов нарушений кровоснабжения в сосудах разного калибра, формирующих сосудистое русло. Синдром малого выброса, рефлекторная системная вазоконстрикция и формирующееся увеличение постнагрузки приводят преимущественно к уменьшению притока крови к органам и тканям, в то время как нарушенный венозный возврат и повышенная преднагрузка сопровождаются замедлением капиллярного кровотока, повышением гидростатического капиллярного давления и пропотеванием плазмы в межклеточное пространство, приводя к формированию отека синдрома [2, 3].

При патологии миокарда любой этиологии, сопровождающейся систолической или диастолической дисфункцией, включается ряд компенсаторных механизмов, направленных на сохранение перфузионного давления [3]. За последние десятилетия изучение ферментативных, гистологических и нейрогуморальных изменений, наблюдаемых при ХСН, показало, что нарушения гемодинамики не всегда коррелируют с симптомами заболевания, что получило название “гемодинамического парадокса” [4]. Доказано, что сердечный выброс является фактором, определяющим состояние гемодинамики лишь на начальных стадиях ХСН, в то время как при прогрессировании явлений недостаточности кровообращения уменьшается роль нарушений центральной гемодинамики и увеличивается значимость нарушений периферического кровообращения и микроциркуляторной дисфункции [5–8].

Параметры микроциркуляции (МКЦ) подробно изучались у больных с артериальной гипертензией [9–10], ишемической болезнью сердца (ИБС)

[11] и сахарным диабетом [12]. Имеются отдельные исследования, посвященные изучению микроциркуляторной дисфункции при ХСН [13, 14], однако до настоящего времени вклад различных компонентов регуляции МКЦ в патогенез ХСН до конца не изучен, как не установлены и взаимосвязи показателей МКЦ (ПМ) и параметров внутрисердечной гемодинамики, что определило цель настоящего исследования — изучить взаимосвязи основных параметров МКЦ и внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ХСН.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 80 пациентов, госпитализированных в кардиологическое и терапевтическое отделения УКБ №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет). Критериями включения было наличие у больного ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association) на фоне ИБС и/или гипертонической болезни на протяжении не <6 мес., возраст >18 лет. Диагноз ХСН устанавливался на основании анамнестических данных, типичных симптомов и признаков ХСН и подтверждался данными эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования и/или увеличением уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) >125 пг/мл. Критериями исключения явились злокачественные новообразования, в т.ч. лимфо- и миелопролиферативные; тяжелая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа; сахарный диабет I типа; анемия средней и тяжелой степени; поражения кожи в области наложения светового зонда. ФК ХСН оценивался согласно шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева [1].

Всем больным проведено общеклиническое обследование, включавшее общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмму, электрокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, рентгенографию органов грудной клетки. ЭхоКГ исследование проводилось на аппарате TOSHIBA XARIO SSA-660A (Япония), по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом эхокардиографии. Фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) определяли методом Simpson. По величине ФВ ЛЖ пациенты были разделены на 3 группы, соответствующие рекомендованным Российским кардиологическим обществом клинко-морфологическим паттернам [1]: с сохраненной ФВ ЛЖ ≥50% (ХСН_{сФВ}), промежуточ-

ной ФВ ЛЖ 40-49% (ХСНпФВ) и низкой ФВ ЛЖ <40% (ХСНнФВ).

Уровень NT-proBNP определяли в плазме крови в первые 1-2 сут. госпитализации методом иммуноферментного анализа BI-20852W Biomedica (Австрия).

Состояние МКЦ изучали на медиальной поверхности верхней трети голени методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием лазерного анализатора “ЛАЗМА-ПФ” (НПП “Лазма”, Москва), обеспечивающего определение показателей кожного микрокровотока в относительных (перфузионных) единицах (П.Е.) с помощью эффекта Доплера — изменения длины волны гелий-неонового лазера при отражении от движущихся объектов (эритроцитов) [15, 16]. Исследование длительностью 15 мин проводилось в стандартизированных условиях: в положении больного сидя в помещении с температурой $+24 \pm 1^\circ \text{C}$; после 20-мин. адаптационного периода; все участники исследования воздерживались от употребления пищи, кофеин-содержащих и алкогольных напитков, курения, физических упражнений не менее чем за 2 ч до исследования.

Анализ параметров МКЦ проводился на основе постоянной составляющей перфузии ПМ, измеряемой методом ЛДФ, а также среднеквадратического отклонения колебаний перфузии (σ) и коэффициента вариации (Kv) [16, 17], рассчитываемых при помощи программного обеспечения LDF 3.1 LAZMA MC (НПП “Лазма”, Москва). Для вычисления корректных значений параметров МКЦ все сегменты были проанализированы на наличие артефактов, применен фильтр по данным гироскопа и дыхательной пробы. Для обхода ограничений Фурье-преобразования, рассчитанного для анализа стационарных систем, был выбран метод вейвлет-преобразования, представляющий собой цифровую обработку сигнала, позволяющую выделить частоты активных и пассивных факторов регуляции, определить мощность их спектров и оценить вклад каждого из них в результирующую мощность суммарного сигнала [8, 16-18]. По результатам вейвлет-преобразования в частотном интервале регистрации 0,007-1,6 Гц были ранжированы диапазоны, соответствующие активным факторам регуляции — эндотелиальной (Аэ) (0,007-0,017 Гц), симпатической/нейрогенной (Ан) (0,023-0,046 Гц), миогенной (Ам) (0,06-0,15 Гц) составляющим, а также пассивным, формирующимся вне системы МКЦ, дыхательной (Ад) (0,21-0,6 Гц) и сердечной (Ас) (0,7-1,6 Гц) составляющим частотного спектра регуляторной активности [8, 17]. Общую мощность спектра определяли как сумму квадратов показателей амплитуд компонентов спектра: $M = A_{\text{э}}^2 + A_{\text{н}}^2 + A_{\text{м}}^2 + A_{\text{д}}^2 + A_{\text{с}}^2$, а вклад отдельных составляющих рассчитывали по формуле: $A^2/M \times 100\%$ [10].

Системный характер нарушений МКЦ при ХСН позволяет использовать исследование кожного кровотока в качестве неинвазивного и доступного способа изучения расстройств МКЦ [7, 13, 14, 17, 18], а возможность установки световодного зонда практически на любом участке поверхности кожи в зависимости от задач исследования устраняет ограничения по выбору тестируемой области [17, 19]. Выбор точки регистрации параметров МКЦ (медиальная поверхность верхней трети голени), отличающейся от рекомендованной разработчиками методики (тыльная поверхность 1 пальца стопы) был обусловлен

необходимостью уменьшения влияния локальных гемодинамических причин, способных исказить исследуемые показатели. Обследуемые больные имели высокие риски облитерирующего атеросклероза дистальных сосудов нижних конечностей в связи с наличием у них сочетания гипертонической болезни и ИБС, как этиологических факторов ХСН, а также сахарного диабета 2 типа у 15 (18,75%) пациентов. Кроме того, у части пациентов имелись выраженные признаки застойных явлений по большому кругу кровообращения, соответствующие IIБ-III стадии ХСН по классификации Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко, проявляющиеся не только отеками, но и лимфореями, что являлось техническим ограничением проведения замеров в “стандартной точке”.

В связи с отсутствием референсных значений для выбранной точки регистрации ЛДФ-граммы из медицинского персонала клиники была сформирована группа контроля, в которую вошли 15 добровольцев в возрасте 48 ± 9 лет — 6 (40%) мужчин и 9 (60%) женщин, некурящих и не имеющих признаков сердечно-сосудистых, онкологических, респираторных, аутоиммунных заболеваний, анемии и почечной недостаточности.

Статистический анализ данных был выполнен при помощи программы STATISTICA 12. Биохимические и инструментальные показатели были проанализированы на нормальность распределения методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также графическими методами построения нормально-вероятностного графика и ящичной диаграммы. Для выявления статистически значимых различий между группами был применен критерий Краскела-Уоллиса (one way ANOVA). Для выявления корреляционных взаимосвязей использовался метод Пирсона для нормального распределения и Спирмена для распределения, отличного от нормального. Достоверным считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов, принявших участие в исследовании, составил 72 ± 11 лет. Соотношение мужчин и женщин было сопоставимым — 39 (54%) и 31 (46%), соответственно. Подавляющее большинство пациентов (70%) имели признаки ХСН III ФК по NYHA, тогда как пациенты со II ФК составили 20%, а с IV ФК — 10%. Общая клиническо-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

При выделении подгрупп пациентов по степени нарушения сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) согласно принятой классификации, у 27 (33,75%) пациентов имелась ХСНсФВ, у 25 (31,25%) — ХСНпФВ, у 28 (35%) — ХСНнФВ.

Пациенты в выделенных подгруппах были сопоставимы по возрасту и ряду биохимических показателей. Среди пациентов с низкой ФВ, в отличие от других групп, преобладали мужчины (64%). Пациенты с клинико-морфологическим паттерном ХСНпФВ отличались более высокими показателями индекса массы тела и уровня гликемии натощак, однако эти различия не достигли уровня статистической значимости. Сравнительная характеристика

клинико-лабораторных данных больных представлена в таблице 2.

Большинство пациентов на амбулаторном этапе и во время стационарного лечения получали терапию бета-адреноблокаторами (97%), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами ангиотензиновых рецепторов (92%), диуретиками (92%). Так как основными этиологи-

ческими факторами ХСН у больных явились артериальная гипертензия и ИБС, пациенты получали соответствующую терапию антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота или клопидогрель (47%)), статинами (39%), а также антикоагулянтами (55%) в связи с имеющейся у них фибрилляцией предсердий. Пациенты, получающие пролонгированные нитраты, в настоящее исследование не включались.

По данным ЭхоКГ в когорте больных с ХСН были выявлены признаки лево- и правожелудочковой дисфункции, проявляющиеся снижением ФВ ЛЖ до 44 [38; 55]%, расширением камер сердца и повышением систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 41 [28; 52] мм рт.ст. Ожидается у пациентов с ХСН по мере снижения ФВ ЛЖ отмечались и другие признаки дезадаптивного ремоделирования сердца в виде увеличения систолических и диастолических размеров и объемов ЛЖ (КСР, КДР, КСО, КДО), индекса массы миокарда (ИММ) и СДЛА, достигающих максимальных значений у больных с ХСНнФВ, что представлено в таблице 3.

Сравнительный анализ параметров МКЦ показал, что, несмотря на отсутствие достоверных различий ПМ у больных с ХСН с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ и у здоровых лиц, наличие ХСН сопровождалось значимо более низкими показателями Кв, особенно у больных с ХСНпФВ, что представлено в таблице 4.

При анализе регуляторных механизмов поддержания тканевой перфузии на микроциркуляторном уровне у пациентов с ХСН имелись значимые отклонения частотно-амплитудных показателей регуляции МКЦ от значений здоровых лиц, что представлено на рисунке 1. Выраженное снижение вклада эндотелиальных (Аэ) и симпатических (Ан) компонентов частотного спектра наблюдалось у всех больных с ХСН, независимо от фенотипа, но было достоверно более выраженным у больных с ФВ ЛЖ <50%.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы	72±11
Пол, м/ж (n, %)	43 (53,7%)/37 (46,3%)
ИМТ, кг/м ²	32,04 [25; 47,2]
СКФ*, мл/мин/1,73 м ²	50±14,34
ФК NYHA:	
II	16 (20%)
III	56 (70%)
IV	8 (10%)
ФВ ЛЖ, %	44 [37; 56]
Клинико-морфологические паттерны ХСН:	
ХСНсФВ, n (%)	27 (33,75%)
ХСНпФВ, n (%)	25 (31,25%)
ХСНнФВ, n (%)	28 (35%)
Наличие сахарного диабета 2 типа	15 (18,75%)
Гликемия, ммоль/л	6,13 [5; 8,7]
Холестерин, ммоль/л	4,87 [3,75; 7,32]
Наличие нарушений ритма сердца**	46 (57,6%)
NT-proBNP, пг/мл	1656,65 [714; 2536]

Примечание: * — скорость клубочковой фильтрации, рассчитываемая по формуле СКД-EPI, ** — фибрилляция или трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия. ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ, ХСНпФВ — ХСН с промежуточной ФВ, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, NYHA — New York Heart Association.

Таблица 2

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных данных пациентов в подгруппах больных с ХСН с различной степенью систолической дисфункции

Параметр, Ме [25%; 75%]	1 группа — ХСНсФВ, n=27	2 группа — ХСНпФВ, n=25	3 группа — ХСНнФВ, n=28
Возраст, лет	76 [65; 83]	74 [61; 80]	72 [67; 82]
Пол, м%/ж%	34%/66%	41%/59%	64%/36%
ИМТ, кг/м ²	29,2 [25,6; 34,6]	36 [26,5; 47,2]	26 [22,4; 36]
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [4,95; 6,5]	6,6 [5,7; 7,5]	6,25 [5,2; 7,7]
Общий холестерин, ммоль/л	5,47 [3,97; 6,12]	4,97 [3,35; 6,19]	4,19 [3,26; 5,76]
Гемоглобин, г/л	134 [129; 143]	133 [115; 140]	136 [121; 140]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	55,3 [43; 61,5]	47,05 [32,05; 57,08]	48,5 [39; 57]
NT-proBNP, пг/мл	786 [439; 1480]	1939 [1101; 3021]*	2112 [1463; 4525]*†

Примечание: * — p<0,05 при сравнении с 1 группой, † — p<0,05 при сравнении со 2 группой. ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ, ХСНпФВ — ХСН с промежуточной ФВ, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида.

Таблица 3

Параметры ЭхоКГ у больных с разными фенотипами ХСН

Показатель, Ме [25%; 75%]	Все больные, n=80	1 группа — ХСНсФВ, n=27	2 группа — ХСНпФВ, n=25	3 группа — ХСНнФВ, n=28
ФВ ЛЖ, %	44 [38; 55]	60 [54; 62]	43,5 [41; 48]*	33 [30; 37,5]*†
КДР ЛЖ, мм	50 [43; 53]	43 [41; 47]	50 [45,5; 53]*	52 [49; 58]*
КСР ЛЖ, мм	37 [31; 44]	30 [29; 31]	38,5 [34,5; 42]*	44 [40; 47]*†
КДО ЛЖ, мл	106 [83; 135]	105 [88; 112]	105 [75; 138]	111 [79; 146]
КСО ЛЖ, мл	49 [41; 85]	42 [40; 47]	60 [30,3; 83]	76 [47,5; 98,5]*
СДЛА, мм рт.ст.	41 [30,5; 52]	34 [21; 40]	43,5 [35; 49,5]*	46,5 [34; 69]*

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с 1 группой, † — $p < 0,05$ при сравнении со 2 группой. КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ, ХСНпФВ — ХСН с промежуточной ФВ, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 4

Основные параметры МКЦ в группах с разными фенотипами ХСН и в группе контроля

Показатель, Ме [Q25-Q 75]	1 группа — СНсФВ, n=27	2 группа — СНпФВ, n=25	3 группа — ХСНнФВ, n=28	4 группа — группа контроля, n=15
ПМ, П.Е.	7,38 [6,53; 8,76]	8 [6,34; 8,64]	6,7 [6,00; 7,98]	6,32 [5,54; 7,94]
Kv, %	7,17* [5,58; 9,85]	5,36*† [4,52; 6,26]	7,51*†‡ [5,42; 9,76]	8,44 [7,23; 9,25]
σ , П.Е.	0,48 [0,34; 0,77]	0,42 [0,30; 0,57]	0,48 [0,34; 0,72]	0,46 [0,41; 0,74]
Аэ, П.Е.	0,11 [0,06; 0,15]	0,07*† [0,05; 0,08]	0,075* [0,06; 0,11]	0,15 [0,11; 0,21]
Ан, П.Е.	0,13 [0,10; 0,22]	0,11*† [0,05; 0,15]	0,12* [0,08; 0,17]	0,24 [0,13; 0,38]
Ам, П.Е.	0,18 [0,10; 0,21]	0,15* [0,09; 0,18]	0,10*† [0,09; 0,15]	0,20 [0,13; 0,31]
Ад, П.Е.	0,15 [0,12; 0,19]	0,14 [0,12; 0,21]	0,15 [0,11; 0,19]	0,16 [0,11; 0,17]
Ас, П.Е.	0,25 [0,22; 0,38]	0,21 [0,17; 0,29]	0,27 [0,19; 0,39]	0,19 [0,18; 0,26]

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля, † — $p < 0,05$ при сравнении с 1 группой, ‡ — $p < 0,05$ при сравнении со 2 группой. Ад — амплитудный показатель дыхательного частотного диапазона, Ам — амплитудный показатель миогенного частотного диапазона, Ан — амплитудный показатель нейрогенного частотного диапазона, Ас — амплитудный показатель кардиального (сердечного) частотного диапазона, Аэ — амплитудный показатель эндотелиального частотного диапазона, ПМ — показатель МКЦ, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ, ХСНпФВ — ХСН с промежуточной ФВ, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ.

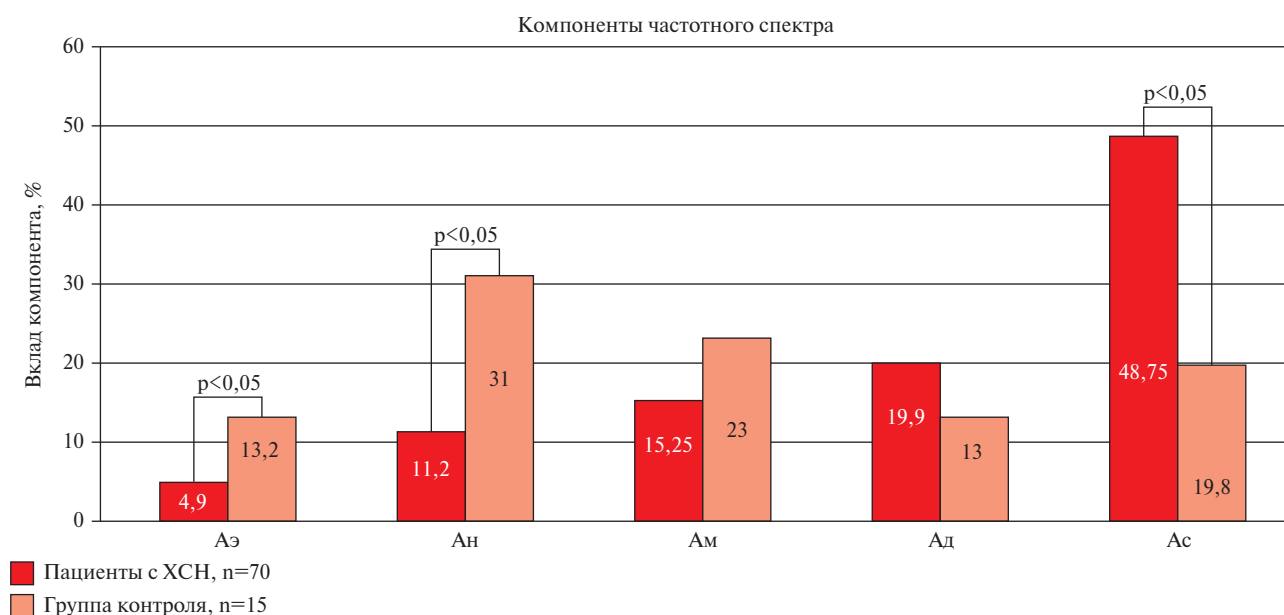


Рис. 1 Вклад пассивных (Ас и Ад) и активных (Ам, Ан, Аэ) компонентов частотного спектра регуляции МКЦ у больных с ХСН и в группе контроля.

В целом в группе больных с ХСН наблюдалось преобладание амплитуд сердечного диапазона (Ас > Ад > Ам > Ан > Аэ) и резкое снижение амплитуд Аэ и частотного диапазона Ан [16].

Проведение корреляционного анализа с использованием метода Спирмена позволило выявить взаимосвязи между отдельными параметрами МКЦ и данными ЭхоКГ, что представлено в таблице 5.

Таблица 5

Коэффициенты корреляции параметров МКЦ
и показателей внутрисердечной гемодинамики у больных с ХСН

Показатель	Пациенты с ХСН (n=80)							
	ПМ	σ	Kv	Ac	Ad	Am	An	Aэ
ФВ ЛЖ, %	0,237	0,119	0,083	0,049	0,075	0,351*	0,203	0,167
КДР ЛЖ, мм	-0,349*	-0,226	-0,120	-0,077	-0,174	-0,492*	-0,039	0,106
КСР ЛЖ, мм	-0,179	-0,224	-0,152	-0,09	-0,175	-0,474*	-0,141	0,002
КДО ЛЖ, мл	-0,354*	-0,276	-0,410	-0,492*	-0,453*	-0,544*	-0,077	-0,003
КСО ЛЖ, мл	-0,384*	-0,209	-0,012	-0,156	-0,266	-0,449*	-0,111	-0,073
МЖП, мм	-0,147	-0,424*	-0,382*	-0,445*	-0,260	-0,264	-0,042	-0,178
ЗСЛЖ, мм	0,083	-0,206	-0,338*	-0,139	-0,026	-0,068	0,015	-0,082
ИММ ЛЖ, г/м ²	-0,340*	-0,347*	-0,119	-0,174	-0,299	-0,407*	-0,078	-0,122
ММ, г	-0,410*	-0,447*	-0,264	-0,239	-0,322*	-0,492*	-0,098	-0,126
СДЛА, мм рт.ст.	-0,031	-0,394*	0,077	0,232	0,427*	0,182	0,004	0,031
ДЛА, мм	-0,234	-0,196	-0,172	-0,042	-0,195	-0,132	-0,164	0,090

Примечание: * — значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции Спирмена. ДЛА — диаметр легочной артерии, ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ в диастолу, ИММ — индекс массы миокарда, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ММ — масса миокарда, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ, ХСНпФВ — ХСН с промежуточной ФВ, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

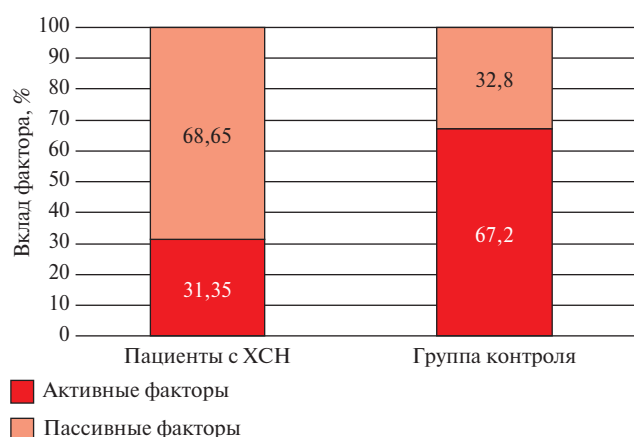


Рис. 2 Соотношение активных (Аэ, Ан, Ам) и пассивных (Ас, Ад) факторов регуляции МКЦ у больных с ХСН и в группе контроля.

Наибольшее количество значимых корреляционных взаимосвязей было выявлено между показателями внутрисердечной гемодинамики и миогенными компонентами частотного спектра показателей регуляции МКЦ. В частности, отмечены значимые обратные корреляции между Ам и систолическими и диастолическими объемными показателями и прямая корреляция между Ам и ФВ ЛЖ.

Следует отметить, что взаимосвязей между показателями внутрисердечной гемодинамики и эндотелиальным и нейрогенным частотными диапазонами регуляции МКЦ (Аэ и Ан) выявлено не было, что указывает на относительную независимость данных микроциркуляторных регуляторных компонентов от параметров центральной гемодинамики.

Обсуждение

Классические гистологические исследования капиллярного русла у больных с разными стадиями ХСН, проведенные отечественными патоморфологами еще в 1970-1980гг [20, 21], показали разнонаправленный характер изменений, описываемый как “пестрая картина” кровенаполнения капиллярных сетей: наличие паретически расширенных артериол и прекапиллярных сфинктеров на фоне большого количества резко спазмированных артериол, возрастание количества шунтирующих капилляров и артериоловеноулярных анастомозов [20, 21]. В условиях измененной морфологии микроциркуляторного русла постоянство тканевой гемодинамики, лежащее в основе поддержания гомеостаза органов и тканей и организма в целом, осуществляется за счет функционирования целого ряда регуляторных систем [2], в связи с чем выбранный подход одновременной оценки состояния центральной гемодинамики и параметров МКЦ представляется предпочтительным для системного изучения взаимосвязей центральных и периферических компонентов регуляции тканевого кровотока [2, 3, 5, 6].

Вызывают интерес полученные в нашем исследовании данные о сохранении величин ПМ даже у пациентов со значительно сниженной систолической функцией миокарда ЛЖ. Аналогичные данные получены в работах Васильева А. П. и Стрельцовой Н. Н. (2020), показавших отсутствие значимых различий ПМ у пациентов с ИБС, сахарным диабетом и без него [11]. В то же время у всех больных с ХСН, независимо от уровня ФВ, отмечено значимое снижение Kv по сравнению с группой контроля, что, по аналогии с вариабельностью рит-

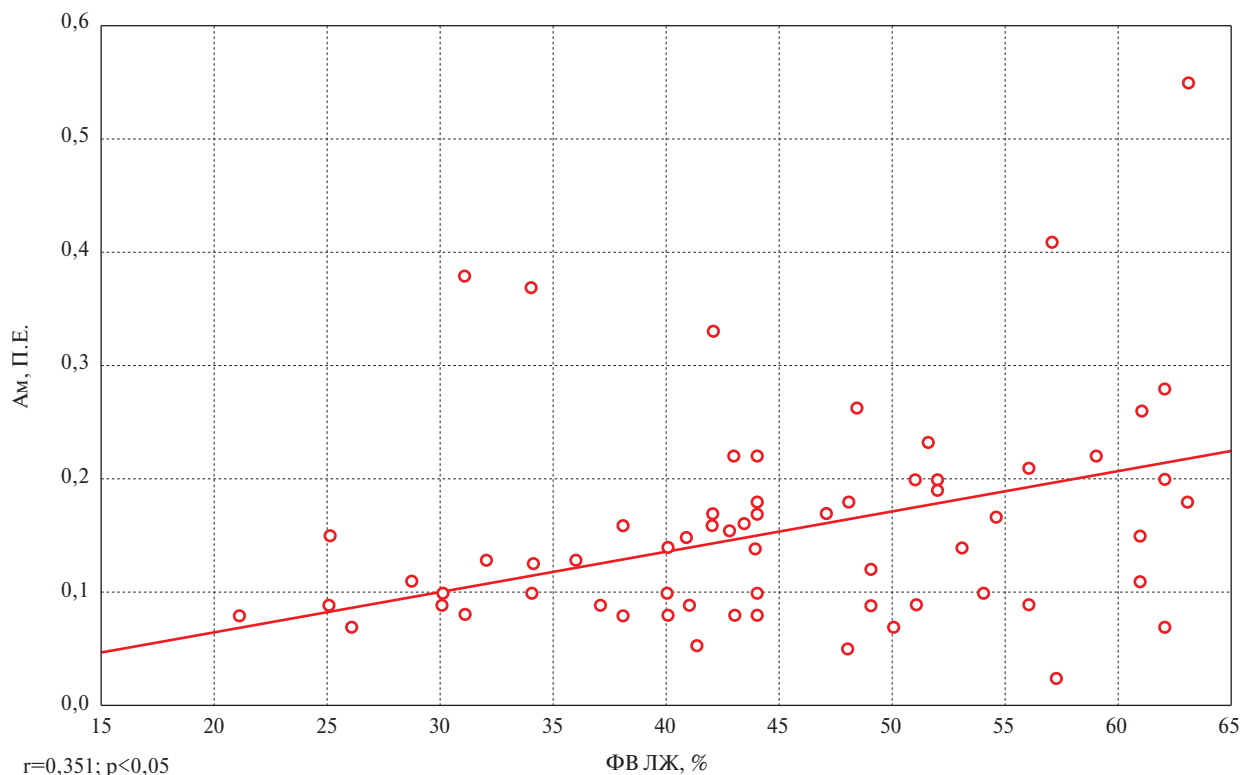


Рис. 3 Корреляционная связь между Ам и ФВ ЛЖ.

ма сердца, можно расценивать как снижение вариабельности ПМ, свидетельствующее об уменьшении компенсаторных резервов микроциркуляторного русла у больных с ХСН.

Сохранение постоянства ПМ является важным внекардиальным адаптивным механизмом обеспечения тканевого метаболизма у больных даже с тяжелыми стадиями ХСН. Поддержание константы тканевой перфузии напрямую не зависит от величины сердечного выброса, а определяется взаимодействием многих локальных регуляторных систем, основой которых является паракринная активность эндотелиоцитов, продуцирующих эндотелины, цитокины, оксид азота и пр. Значимое снижение вклада Аэ частотного спектра регуляции МКЦ, наблюдаемое у больных с ХСН, по сравнению с группой контроля (4,9 vs 12,3%) (рисунок 2), можно рассматривать как проявление выраженной эндотелиальной дисфункции. Отсутствие корреляций между Аэ и параметрами внутрисердечной гемодинамики представляется весьма логичным в связи с большей зависимостью этого регуляторного компонента частотного спектра от локальных нейрогормональных механизмов [8, 17, 21–24]. Хорошо известна роль оксида азота, простаглицина, некоторых интерлейкинов, кальцитонин-ген-родственного пептида, субстанции Р во влиянии на тонус сосудов микроциркуляторного русла [2, 16, 25], однако оценка влияния многих других биологически активных молекул (гаптоглобина, копептина и др.) и результаты

активации их эндотелиальных рецепторов требует дальнейшего изучения.

В целом у больных с ХСН наблюдалось обратное соотношение вклада активных и пассивных компонентов регуляции МКЦ, достигающее 2:1 (рисунок 2).

В настоящем исследовании не было обнаружено корреляций параметров внутрисердечной гемодинамики и Аэ и Ан частот регуляции МКЦ. Напротив, миогенные (Ам) компоненты частотного спектра имели наибольшее количество корреляционных связей как с систолическими, так и с диастолическими ЭхоКГ показателями. Прямая корреляция между Ам и ФВ ЛЖ (рисунок 3) и обратные значимые корреляции между Ам и размерами полостей сердца (таблица 5) отражают единство ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных с ХСН.

При анализе вклада амплитуд учитывалось, что значения нейрогенного и миогенного тонусов обратно пропорциональны амплитудам осцилляций соответствующего диапазона, поэтому снижение амплитуды колебаний отражает повышение активности соответствующего механизма модуляции кровотока и тонуса сосудистой стенки [16, 17].

Таким образом, снижение вклада миогенных колебаний в ЛДФ-грамме, традиционно трактуемое как признак спазмирования артериол и прекапиллярных сфинктеров [10, 11, 16], у больных с ХСН служит проявлением констрикции пре-

капиллярного сегмента микрососудистого русла, а выявленная обратная корреляция амплитуд мио-генного диапазона регуляции МКЦ ЛДФ-граммы микрососудов кожи и показателей сократимости миокарда ЛЖ свидетельствует о повышении сосудистого тонуса на уровне прекапилляров и сфинктеров по мере снижения ФВ ЛЖ.

Принято считать, что спазмирование артериол и прекапилляров, а также извилистость и полнокровие посткапилляров и собирательных венул, выявляемые при морфологических исследованиях у больных с ХСН [19, 20], носят приспособительный характер и направлены на улучшение транскапиллярного обмена путем увеличения перфузионного давления [21–23]. Таким образом, выявленные в настоящем исследовании корреляционные взаимосвязи между Ам и ФВ ЛЖ, систолическими и диастолическими размерами и объемами ЛЖ (таблица 5) свидетельствуют о компенсаторном повышении мышечного тонуса прекапилляров при прогрессировании ХСН. Именно эти адаптивные реакции обеспечивают постоянство величины перфузии (ПМ) при ХСНсФВ [26, 27], однако при прогрессировании ХСН к нарастающему снижению скорости кровотока присоединяется увеличение гидростатического давления вследствие уменьшения венозного возврата, что ведет к формированию отека синдрома [2, 20, 28, 29].

Ремоделирование периферических артерий среднего калибра, сопровождающее становление хронической недостаточности кровообращения у больных ИБС было описано результатами гистологического исследования Флоря В. Г. и др. (1998) [30], в котором на материале, полученном от 34 пациентов, была выявлена достоверная корреляцион-

ная связь толщины комплекса интима-медиа с показателями толщины стенок ЛЖ, что позволило авторам сделать вывод о параллельно протекающих процессах ремоделирования миокарда и мышечной оболочки периферических сосудов [30]. Результаты представленного исследования, выявившие взаимосвязи между признаками миокардиальной и микроциркуляторной дисфункции, позволяют расширить представления об уровнях ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных с разными клинико-морфологическими паттернами ХСН.

Заключение

У больных с ХСН, независимо от степени выраженности систолической дисфункции ЛЖ, значения ПМ не отличаются от таковых в группе сравнения. Значимое снижение Кв при ХСН следует расценивать как ригидность ПМ в рамках уменьшения компенсаторных резервов микроциркуляторного русла.

Отсутствие взаимосвязей между показателями внутрисердечной гемодинамики и амплитудой эндотелиального и нейрогенного диапазона МКЦ указывает на относительную независимость данных регуляторных компонентов от параметров центральной гемодинамики у больных с ХСН.

Изменения параметров МКЦ, коррелирующих со степенью увеличения массы миокарда и величиной полостей сердца, свидетельствуют о параллельном и взаимосвязанном развитии ремоделирования миокарда и микрососудистой дисфункции.

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

Литература/References

1. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58:8-158. (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;58:8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
2. Lilly LC. Pathophysiology of the cardiovascular system, 4-th ed., M.: BINOM. Knowledge Lab, 2016, 736. (In Russ.) Под ред. Лилли Л. С. Патофизиология сердечно-сосудистой системы. 4 издание, М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2016, 736 с. ISBN: 978-5-9963-0726-5.
3. Litvitskiy PF. Regional blood flow and microcirculation disorders. Regional blood circulation and microcirculation. 2020;19:82-92. (In Russ.) Литвицкий П. Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1):82-92. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92.
4. Nilsson KR, Duscha BD, Hranitzky PM, et al. Chronic heart failure and exercise intolerance: the hemodynamic paradox. Curr Cardiol Rev. 2008;4:92-100. doi:10.2174/157340308784245757.
5. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. Eur Heart J. 2019;40:2155-63. doi:10.1093/eurheartj/ehz158.
6. Seo DY, Kwak HB, Kim AH, et al. Cardiac adaptation to exercise training in health and disease. Pflugers Arch. 2020;472:155-68. doi:10.1007/s00424-019-02266-3.
7. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. Microcirculation. 2012;19:47-64. doi:10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x.
8. Makolkin VI, Podzolkov VI, Branko VV, et al. Microcirculation in cardiology. Moscow, 2004. 135 p. (In Russ.) Маколкин В. И., Подзолков В. И., Бранько В. В. и др. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт, 2004. 135 с.
9. Podzolkov VI, Vasilyeva LV, Matveev VV, et al. Gender-related features of microcirculation in healthy individuals and patients with hypertension at initial stage. Rational Pharmacotherapy

- in Cardiology. 2012;8:746-51. (In Russ.) Подзолков В. И., Васильева Л. В., Матвеев В. В. и др. Гендерные особенности микроциркуляции у здоровых лиц и пациентов с начальной стадией артериальной гипертензии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012;8:746-51. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-6-746-451.
10. Vasilyev AP, Streltsova NN, Sekisova MA. Variants of functional organization of cutaneous microcirculation in patients with hypertension based on the laser Doppler flowmetry data. Russian Journal of Cardiology. 2015;(4):7-12. (In Russ.) Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Секисова М. А. Варианты функциональной организации микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией по результатам лазерной доплеровской флоуметрии. Российский кардиологический журнал. 2015;(4):7-12. doi:10.15829/1560-4071-2015-4-7-12.
11. Jung F, Pindur G, Ohlmann P, Spitzer G, et al. Microcirculation in hypertensive patients. Biorheology. 2013;50(5-6):241-55. doi:10.3233/BIR-130645.
12. Vasiliev AP, Streltsova NN. Skin microcirculation in patients with arterial hypertension and in patients with a combination of arterial hypertension and type II diabetes mellitus. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19:44-52. (In Russ.) Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. Микроциркуляторная картина кожи у больных артериальной гипертензией и у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии с сахарным диабетом II типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19:44-52. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-4-44-52.
13. Klinkova AS, Kamenskaya OV. Microcirculatory reserves and reactivity of tissue metabolism in patients with ischemic heart disease at various stages of chronic heart failure. Russ J Cardiol. 2016;(8):42-7. (In Russ.) Клинкова А. С., Каменская О. В. Резервы микроциркуляции и реактивность тканевого метаболизма у больных ИБС при различной стадии хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):42-7. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-38-42.
14. Dubiel M, Królczak J, Gašowski J, et al. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure. Cardiol J. 2011;18:270-6.
15. Mrowietz C, Franke RP, Pindur G, et al. Evaluation of Laser-Doppler-Fluxmetry for the diagnosis of microcirculatory disorders. Clin Hemorheol Microcirc. 2019;71(2):129-35. doi:10.3233/CH-189402.
16. Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of mikrotsirkuljatorno-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity. Guide for Physicians. M.: Lenand, 2016. p. 496. (In Russ.) Крупаткин А. И., Сидоров В. И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: ЛЕНАНД, 2016. 496 с. ISBN: 978-5-9710-3331-8.
17. Karpova IE, Fedorovich AA, Soboleva GN, et al. Laser dopplerographic flowmetry in assessment of functional condition of the skin microvessels in patients with microvascular angina. Russ J Cardiol. 2015;(3):58-63. (In Russ.) Карпова И. Е., Федорович А. А., Соболева Г. Н., Самойленко Л. Е. и др. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке функционального состояния микрососудов кожи у больных микрососудистой стенокардией. Российский кардиологический журнал. 2015;(3):58-63. doi:10.15829/1560-4071-2015-3-58-63.
18. Dubin A, Henriquez E, Hernández G. Monitoring peripheral perfusion and microcirculation. Curr Opin Crit Care. 2018;24(3):173-80. doi:10.1097/MCC.0000000000000495.
19. Jonasson H, Fredriksson I, Larsson M, Strömberg T. Validation of speed-resolved laser Doppler perfusion in a multimodal optical system using a blood-flow phantom. J Biomed Opt. 2019;24(9):1-8. doi:10.1117/1.JBO.24.9.095002.
20. Malaya LT, Miklaev IY, Kravchun PG. Microcirculation in cardiology. Kh.: Vishcha shkola, 1977. p. 232. (In Russ.) Малая Л. Т., Микляев И. Ю., Кравчун П. Г. Микроциркуляция в кардиологии. Х.: Вища школа, 1977. 232 с.
21. Chernukh AM, Alexandrov PN, Alekseev OV. Microcirculation. M.: Medicine, 1984. p. 432. (In Russ.) Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1984. 432 с.
22. Kadlec AO, Gutterman DD. Redox Regulation of the Microcirculation. Compr Physiol. 2019;10(1): 229-59. doi:10.1002/cphy.c180039.
23. Teplyakov AT, Kalyuzhin VV, Kalyuzhina EV, et al. Pathology of the peripheral circulation in chronic heart failure. Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16:162-78. (In Russ.) Тепляков А. Т., Калюжин В. В., Калюжина Е. В. и др. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16:162-78. doi:10.20538/1682-0363-2017-1-162-178.
24. Reichman-Warmusz E, Domal-Kwiatkowska D, Matysiak N, et al. Tissue factor is unregulated in microvascular endothelial cells of patients with heart failure. J Clin Pathol. 2016;69:221-5. doi:10.1136/jclin-path-2015-203172.
25. Huxley VH, Kemp SS. Sex-Specific Characteristics of the Microcirculation. Adv Exp Med Biol. 2018;1065:307-28. doi:10.1007/978-3-319-77932-4_20.
26. Giamouzis G, Schelbert EB, Butler J. Growing evidence linking microvascular dysfunction with heart failure with preserved ejection fraction. J Am Heart Assoc. 2016;5:e003259. doi:10.1161/JAHA.116.003259.
27. Lee JF, Barrett-O'Keefe Z, Garten RS, et al. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. Heart. 2016;102:278-84. doi:10.1136/heartjnl-2015-308403.
28. Dremín VV, Kozlov IO, Zhrebtsov EA, et al. Capabilities of laser Doppler flowmetry in the assessment of the state of microhemolymphocirculation. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16:42-9. (In Russ.) Дремин В. В., Козлов И. О., Жеребцов Е. А. и др. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния микрогемолимфоциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16:42-9. doi:10.24884/16826655-2017-16-4-42-49.
29. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure. Compr Physiol. 2015;6:187-214. doi:10.1002/cphy.c140055.
30. Florya VG, Popovich MI, Kostin SI, et al. Remodeling of peripheral vessels accompanies the formation of chronic circulatory insufficiency in patients with coronary heart disease. Cardiologia. 1998;38:14-9. (In Russ.) Флорья В. Г., Попович М. И., Костин С. И. и др. Ремоделирование периферических сосудов сопровождается становление хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 1998;38:14-9.

Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла

Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Иванова Т. В., Золотухина А. С., Хабарова Н. В., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.

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

Цель. Изучить влияние полихимиотерапии (ПХТ) на динамику показателей структурно-функционального состояния сосудистой стенки, электрофизиологических параметров, кардиогемодинамики у пациентов с раком желудка.

Материал и методы. В исследование включены 3 группы по 25 человек: здоровые добровольцы, доказанная кардиальная патология (артериальная гипертензия + ишемическая болезнь сердца), аденокарцинома желудка (ПХТ препаратами платины, фторпиримидинами). Онкологическим больным до и после курсов ПХТ проводили неинвазивную оценку состояния сосудистой стенки и дисфункции эндотелия (видеокапилляроскопия, пальцевая фотоплетизмография), электрокардиографические исследования, эхокардиографию. Здоровым добровольцам, кардиологическим пациентам обследование проводилось однократно.

Результаты. У онкопациентов еще до курсов ПХТ выявлялась дисфункция эндотелия (ДЭ) (индекс окклюзии 1,7 (1,4; 1,9), норма >1,8) и структурные нарушения сосудистой стенки (индекс жесткости 8,9 м/с (7,7; 9,7), норма <8 м/с, индекс отражения 32,4% (27,5; 37,7), норма <30%). Все показатели достоверно ухудшились после ПХТ (прогрессирование ДЭ и процессов ремоделирования стенки сосудов: индекс окклюзии 1,3 (1,2; 1,5) ($p < 0,0002$); индекс жесткости 10,3 м/с (9,5; 11,2) ($p < 0,0001$), индекс отражения 40,2% (35,5; 43,6) ($p < 0,001$). Выявлено снижение фракции выброса левого желудочка, а также диастолической функции левого желудочка; определялось значимое увеличение количества наджелудочковой экстрасистолы и желудочковой экстрасистолы в ходе ПХТ, в 9 и 10 раз, соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. В исследовании впервые проведена комплексная оценка влияния ПХТ на ДЭ, жесткость сосудистой стенки и кардиогемодинамику у больных раком желудка. Доказано достоверное усугубление всех параметров после лечения, что требует дальнейшего изучения с целью разработки критериев ранней кардиоваскулотоксичности.

Ключевые слова: рак желудка, кардиотоксичность, васкулотоксичность, полихимиотерапия, сердечно-сосудистое ремоделирование, дисфункция эндотелия, аритмия.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90034 "Дисфункция эндотелия сосудистого русла у больных онкологическими заболеваниями желудка до и после полихимиотерапии". Средства гранта были использованы для закупки расходных материалов/инструментов, реагентов, проведения статистического анализа данных.

Поступила 19/05-2021

Рецензия получена 12/07-2021

Принята к публикации 03/09-2021



Для цитирования: Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Иванова Т. В., Золотухина А. С., Хабарова Н. В., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2923. doi:10.15829/1728-8800-2021-2923

Cardiovascular toxicity of antitumor therapy: effect on myocardial and vascular remodeling

Kirichenko Yu. Yu., Ilgisonis I. S., Ivanova T. V., Zolotukhina A. S., Khabarova N. V., Privalova E. V., Belenkov Yu. N.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To study the effect of multiagent chemotherapy on structural and functional vascular, electrophysiological parameters and cardiac hemodynamics in patients with stomach cancer.

Material and methods. The study included 3 groups of 25 people: healthy volunteers, those with established cardiac disease (hypertension + coronary artery disease), gastric adenocarcinoma

(fluoropyrimidine/platinum-based chemotherapy). Cancer patients before and after chemotherapy courses underwent non-invasive assessment of vascular wall and endothelial dysfunction (video-capillaroscopy, digital photoplethysmography), as well as electrocardiography and echocardiography. Healthy volunteers and cardiac patients were examined once.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kataraza@yandex.ru

Тел.: +7 (985) 474-56-35

[Кириченко Ю. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-8271-7704, Ильгисонис И. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 Института, ORCID: 0000-0001-6817-6270, Иванова Т. В. — студентка 4 курса Института, ORCID: 0000-0002-1634-2190, Золотухина А. С. — студентка 4 курса Института, ORCID: 0000-0002-8509-7758, Хабарова Н. В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 Института, ORCID: 0000-0001-8843-2374, Привалова Е. В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института, ORCID: 0000-0002-9908-9476, Беленков Ю. Н. — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 Института, ORCID: 0000-0002-3014-6129].

Results. In cancer patients, even before chemotherapy courses, endothelial dysfunction (ED) (occlusal index, 1,7 (1,4; 1,9), normal values >1,8) and structural vascular disorders (stiffness index, 8,9 m/s (7,7; 9,7), normal values <8 m/s; refractive index, 32,4% (27,5; 37,7), normal values <30%). All above-mentioned parameters significantly worsened after multiagent chemotherapy (progression of ED and vascular wall remodeling: occlusal index, 1,3 (1,2; 1,5) ($p<0,0002$); stiffness index, 10,3 m/s (9,5; 11,2) ($p<0,0001$); reflection index, 40,2% (35,5; 43,6) ($p<0,001$). Decrease in left ventricular ejection fraction and diastolic function was detected. The number of supraventricular and ventricular premature beats during chemotherapy increased 9 and 10 times, respectively ($p<0,05$).

Conclusion. The study for the first time assessed the effect of multiagent chemotherapy on ED, vascular stiffness and cardiac hemodynamics in patients with gastric cancer. A significant aggravation of all endothelial function parameters after treatment has been proven, which requires further study in order to develop criteria for early cardiovascular toxicity.

Keywords: stomach cancer, cardiotoxicity, vascular toxicity, multiagent chemotherapy, cardiovascular remodeling, endothelial dysfunction, arrhythmia.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research within project № 19-315-90034

"Vascular endothelial dysfunction in patients with gastric cancer before and after multiagent chemotherapy". The grant was used for the purchase of consumables/tools, reagents, and statistical analysis of data.

Kirichenko Yu. Yu.* ORCID: 0000-0002-8271-7704, Ilgisonis I. S. ORCID: 0000-0001-6817-6270, Ivanova T. V. ORCID: 0000-0002-1634-2190, Zolotukhina A. S. ORCID: 0000-0002-8509-7758, Khabarova N. V. ORCID: 0000-0001-8843-2374, Privalova E. V. ORCID: 0000-0002-9908-9476, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129.

*Corresponding author:

kataraza@yandex.ru

Received: 19/05-2021

Revision Received: 12/07-2021

Accepted: 03/09-2021

For citation: Kirichenko Yu. Yu., Ilgisonis I. S., Ivanova T. V., Zolotukhina A. S., Khabarova N. V., Privalova E. V., Belenkov Yu. N. Cardiovascular toxicity of antitumor therapy: effect on myocardial and vascular remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2923. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2923

АГ — артериальная гипертензия, ДД — диастолическая дисфункция, ДЭ — дисфункция эндотелия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЦР — микроциркуляторное русло, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, ПКСп — плотность капиллярной сети в покое, ПКСрг — плотность капиллярной сети после тестов с реактивной гиперемией, ПХТ — полихимиотерапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, aSI (arterial stiffness index) — индекс жесткости артерий, E/A — отношение между наполнением левого желудочка в диастолу и систолу предсердий, ET-1 — эндотелин-1, IO (occlusion index) — индекс окклюзии по амплитуде, RI (reflection index) — индекс отражения, PS (phase shift) — сдвиг фаз, VWF — фактор Виллебранда.

Сердечно-сосудистые (ССЗ) и онкологические заболевания уже многие годы остаются лидирующей причиной смертности среди взрослого населения в мире [1]. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от сердечно-сосудистой патологии погибает ~18 млн человек, от онкозаболеваний >9 млн [1]. Одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований среди населения России, характеризующимся высокой летальностью, является рак желудка [2]. Современные комбинации эффективных противоопухолевых препаратов достоверно удлиняют время до прогрессирования заболевания и общую продолжительность жизни [3]. К сожалению, несмотря на доказанную эффективность применения химиотерапевтических агентов, у части предрасположенных лиц могут развиваться тяжелые, вплоть до жизнеугрожающих, осложнения, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы (систолоческая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), артериальная гипертензия (АГ), тромбозы и эмболии, кардиомиопатии, нарушения ритма и проводимости) [4]. У трети онкологических больных именно осложнения со стороны сердца и сосудов станут причиной смерти в ближайшие 10 лет. Это происходит вследствие негативного влияния полихимиотерапии (ПХТ) на структурные компонен-

ты кардио- и/или эндотелиоцитов с исходом как в прямую кардиотоксичность, так и в дисфункцию эндотелия (ДЭ), приводящую к развитию васкуло-токсичности, которая, в свою очередь, усугубляет выраженность миокардиального повреждения [5]. Доказано, что ДЭ является первым этапом развития сердечно-сосудистой патологии с исходом в ремоделирование сосудистой стенки на всех уровнях сосудистого русла и необратимым прогрессом заболеваний сердца [6].

Таким образом, раннее выявление ДЭ, повышенной жесткости сосудистой стенки у онкологических пациентов представляется необходимым с целью замедления их прогрессирования, что в дальнейшем может существенно снизить уровень инвалидизации и смертности в данной группе больных.

Материал и методы

Всего в исследовании приняли участие 75 человек, по 25 в каждой из групп: основная группа — больные с гистологически подтвержденной аденокарциномой желудка II-IV стадии, группа ССЗ — пациенты с доказанными ССЗ (АГ + ишемическая болезнь сердца (ИБС)) и группа контроля — здоровые добровольцы. Критериями не включения/исключения пациентов в исследование явились тяжелые поражения сердца и легких, печени и почек, вирусные и бактериальные инфекции, аутоиммунные заболевания, беременность. Группа ССЗ по ос-

Таблица 1

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	1	2	3	
	Основная группа (n=25)	Группа ССЗ (n=25)	Группа контроля (n=25)	p
Средний возраст, годы	63,6±13,4	65,5±7	54,6±10,5	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
Пол: М/Ж, n (%)	17/8 (68%/32%)	11/14 (44%/56%)	11/14 (44%/56%)	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
*ИМТ, кг/м ²	25,87±3,52	30,2±6,2	27,71±4,74	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
Курение, n (%)	9 (36%)	10 (40%)	7 (28%)	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Гиперхолестеринемия, n (%)	9 (36%)	8 (32%)	11 (44%)	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Нарушения углеводного обмена, n (%)	3 (12%)	3 (12%)	0	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
АГ, n (%)	12 (48%)	25 (100%)	0	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
ИБС, n (%)	7 (28%)	25 (100%)	0	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
ХСН, n (%)	3 (12%)	0	0	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
*ЧСС, уд./мин	72 (67; 83)	68 (61; 73)	68 (60; 74)	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
*Среднее АД, мм рт.ст. (САД/ДАД)	140 (130; 150)/90 (85; 95)	135 (125; 145)/85 (75; 85)	118 (110; 125)/80 (75; 85)	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05

Примечание: данные в таблице указаны как Ме [Q1-Q3] или как абсолютные и относительные значения; для возраста и ИМТ — как среднее значение ± стандартное отклонение; * — для пациентов основной группы данные представлены до курсов ПХТ, для пациентов контрольной группы и группы ССЗ однократно во время обследования; p — статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия χ^2 . АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

новным клинико-функциональным характеристикам была сопоставима с основной группой (таблица 1).

Сопутствующая кардиальная патология была выявлена у большинства онкологических пациентов, в связи с чем они получали терапию согласно современным рекомендациям научных кардиологических обществ. АГ была выявлена у 48% больных, и имела контролируемое течение; ИБС определялась у 7 пациентов: 5 со стабильной стенокардией, по 1 с безболевой ишемией и инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) присутствовала у 3 человек (II функциональный класс по NYHA (New-York Heart Association) — у 1, III функциональный класс по NYHA — у 2).

В группе кардиологических пациентов АГ+ИБС были диагностированы у всех больных, причем ИБС в виде стабильной стенокардии у 13 пациентов, ИМ в анамнезе — у 6.

С учетом наличия сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ, ХСН) онкопациенты и больные группы ССЗ получали рекомендованные кардиологические препараты. Пациенты группы ССЗ значимо чаще получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны, антагонисты рецепторов альдостерона, бета-блокаторы, антиагреганты, статины и блокаторы Са-каналов по сравнению с пациентами основной группы. Группы больных были сопоставимы по частоте назначения диуретиков, гипогликемических и антиаритмических препаратов.

Выбор именно данной когорты больных в качестве основной группы обусловлен тем, что, согласно современным данным, препараты платины и фторпиримидинов в большей мере оказывают васкулотоксические эффекты (до 68% случаев), проявляющиеся в виде ишемии миокарда, ишемии головного мозга, вплоть до инфарктов этих органов, а также АГ, тромбозомболическими осложнениями и даже внезапной сердечной смертью.

Таблица 2

Параметры структурно-функционального
состояния стенки сосудов во всех исследуемых группах

Показатель	1	2	3	4	p
	Основная группа (n=25)		Группа ССЗ (n=25)	Группа контроля (n=25)	
	До курсов ПХТ	После курсов ПХТ			
aSI, м/с (норма <8 м/с)	8,9 [7,7; 9,76]	10,3 [9,46; 11,18]	9,1 [8,85; 10,15]	8,6 [7,2; 9,6]	p ₁₋₄ <0,7 p ₂₋₄ <0,0002 p ₃₋₄ <0,4 p ₁₋₃ <0,2 p ₂₋₃ <0,0001 p*<0,0001
RI, % (норма <30%)	32,45 [27,48; 37,68]	40,15 [35,5; 43,58]	35,9 [25,15; 48,35]	31,9 [24,2; 39,3]	p ₁₋₄ <0,9 p ₂₋₄ <0,005 p ₃₋₄ <0,3 p ₁₋₃ <0,4 p ₂₋₃ <0,1 p*<0,0002
PS, мс (норма >10 мс)	-6,75 [-11,23; -2,15]	-3,7 [-6,33; -2,28]	-5,1 [-8,3; -2,2]	-4,7 [-8,3; -1,2]	p ₁₋₄ <0,5 p ₂₋₄ <0,6 p ₃₋₄ <0,8 p ₁₋₃ <0,6 p ₂₋₃ <0,5 p*<0,2
IO (норма >1,8)	1,7 [1,4; 1,9]	1,3 [1,2; 1,5]	1,5 [1,3; 1,7]	1,5 [1,2; 1,8]	p ₁₋₄ <0,3 p ₂₋₄ <0,1 p ₃₋₄ <0,7 p ₂₋₃ <0,1 p ₂₋₃ <0,1 p*<0,0004

Примечание: данные представлены как Me [Q1-Q3]; p — статистическая значимость оценена с применением критерия Манна-Уитни; p* — статистическая значимость внутригрупповых различий оценена с применением критерия Вилкоксона (p<0,05). ПХТ — полихимиотерапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, aSI (arterial stiffness index) — индекс жесткости артерий, IO (occlusion index) — индекс окклюзии по амплитуде, RI (reflection index) — индекс отражения, PS (phase shift) — сдвиг фаз.

Для оценки специфического воздействия противоопухолевых агентов на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (миокард, стенка артериального сосуда на разных уровнях сосудистого русла) всем онкологическим больным выполнялись: забор образцов крови, электрокардиография (ЭКГ), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа (аппарат Капилляроскан-1, ООО “Новые энергетические технологии”, Россия) и пальцевая фотоплетизмография (аппарат Ангиоскан-01, “Ангиоскан”, Россия) до и после курсов специфической терапии. Пациенты основной группы получили от 3 до 7 программных курсов ПХТ: схему FOLFOX (оксалиплатин+5-фторурацил) 8 больных, в среднем 6 курсов, XELOX (капецитабин+оксалиплатин) 11 пациентов, в среднем 5 курсов, химиотерапия (капецитабин+цисплатин) 6 человек, в среднем 6 курсов. Лицам группы ССЗ и группы контроля все вышеуказанные манипуляции были проведены однократно во время обследования.

При проведении пальцевой фотоплетизмографии выполнялся контурный анализ скорости распространения пульсовой волны. Изучались следующий параметр: частота пульса, индекс жесткости крупных проводя-

щих артерий (aSI, stiffness index, м/с) индекс отражения мелких мышечных артерий (RI, reflection index, %). Для определения функционального состояния эндотелия выполнялась проба с реактивной гиперемией: результат теста оценивали по степени увеличения амплитуды пульсовых волн на плечевой артерии (IO, occlusion index) после ее окклюзии в течение 5 мин посредством сфигмоманометра, времени их запаздывания или по параметру “сдвиг фаз” (PS, phase shift, мс). По результатам видеокапилляроскопии дорсальной поверхности кожи пальца рассчитывали параметры для оценки структурного и функционального состояний капилляров: плотность капиллярной сети в покое (ПКСп), после тестов с венозной окклюзией и реактивной гиперемией (ПКСрг), процент капиллярного восстановления и процент перфузируемых капилляров.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие, одобренное Локальным Комитетом по этике. Для статистической обработки результатов использовали непараметрические методы статистики GraphPadPrism 8.0 (критерий Вилкоксона и Манна-Уитни). Корреляционный анализ данных проводили по методу Спирмена. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при p<0,05.

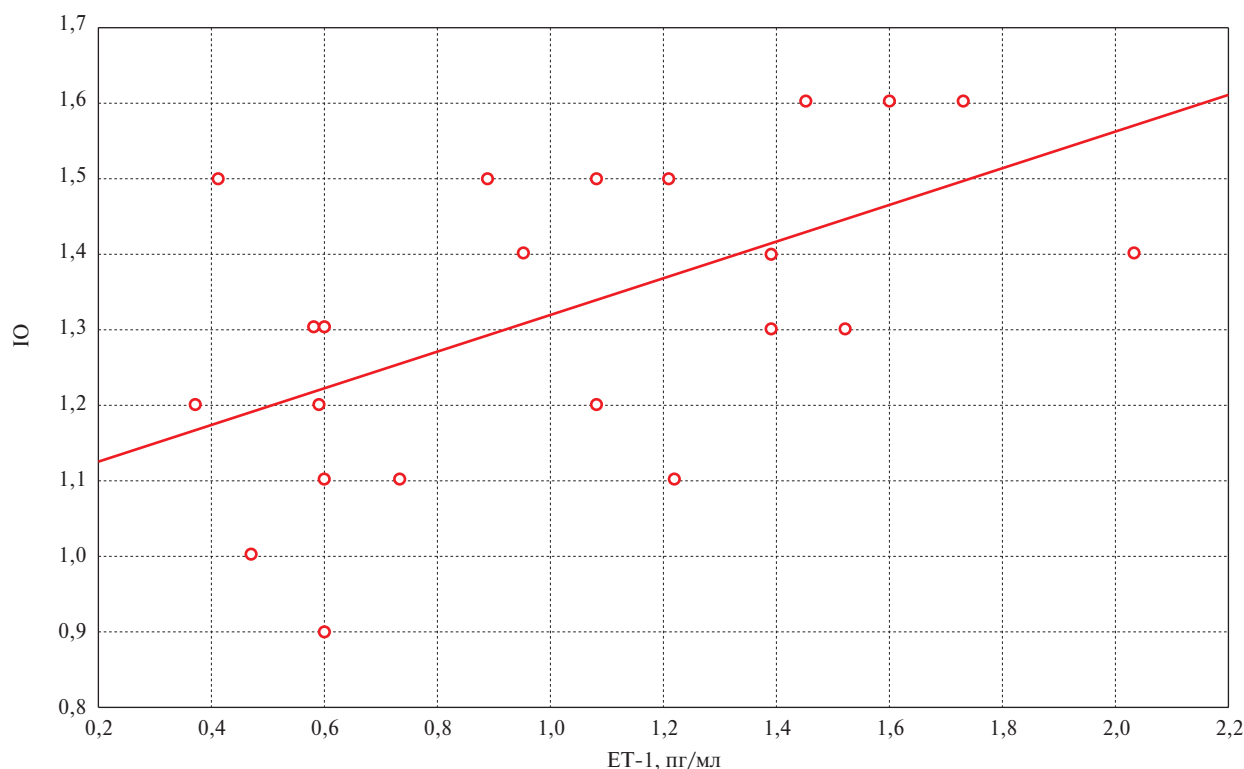


Рис. 1 Корреляционная связь между функциональными изменениями артериол (IO) и уровнем ET-1.

Результаты

Динамика структурно-функционального состояния стенки сосудов, включая микроциркуляцию, во всех исследуемых группах

В результате исследования было установлено, что у пациентов основной группы еще до проведения ПХТ имеются структурные и функциональные нарушения на уровне крупных и мелких сосудов: $aSI=8,9$ м/с [7,7; 9,76], $RI=32,45\%$ [27,48; 37,68], $IO=1,7$ [1,38; 1,9], $PS=-6,75$ мс [-11,23; -2,15] (таблица 2). Стоит отметить, что различий по сравниваемым показателям между онкобольшими до лечения и группой кардиальных пациентов выявлено не было. С помощью корреляционного анализа определены достоверные связи между возрастом и структурно-функциональными изменениями сосудов (возраст и RI ($r_s=0,52$, $p<0,05$); возраст и PS ($r_s=0,4$, $p<0,05$)), что подтвердило гипотезу значимости возраста, как самостоятельного маркера прогноза.

После курсов специфической терапии все вышеуказанные параметры сосудистого ремоделирования достоверно ухудшались, о чем свидетельствует достоверное повышение индексов aSI и RI на 15 и 23%, соответственно ($p<0,001$ для обоих параметров), и снижение IO на 24% ($p<0,0002$) (таблица 2). Интересно, что по данным сравнительного анализа были выявлены достоверные различия между группой онкологических больных после лечения, группами контроля и ССЗ.

Сходные структурно-функциональные изменения определялись у онкологических пациентов и на уровне капиллярной сети микроциркуляторного русла (МЦР), все параметры достоверно ухудшались после курсов ПХТ (разрежение ПКСп и ПКСрг) (43,23 [38,42; 46,18] и 42,19 кап/мм² [29,8; 45,37], $p<0,01$, для ПКСп до и после ПХТ, соответственно, и 46,77 [38,8; 48,98] и 44,11 кап/мм² [35; 47,5], $p<0,02$, для ПКСрг). Указанные изменения свидетельствуют о прогрессировании процессов ремоделирования сосудов МЦР в ходе химиотерапевтического лечения, что в будущем способствует инициированию сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и/или ухудшению ее течения.

По результатам корреляционного анализа установлены связи параметров структурных и функциональных нарушений микрососудов с биомаркерами ДЭ (эндотелин-1 — ET-1) и IO ($r_s=0,56$, $p=0,005$) (рисунок 1); ET-1 и процент капиллярного восстановления ($r_s=-0,7$, $p=0,018$); фактором Виллебранда (VWF) и IO ($r_s=0,4$, $p=0,06$); VWF и RI ($r_s=0,382$, $p=0,07$)), что может свидетельствовать о повреждении сосудов микроциркуляции у пациентов с раком желудка.

Динамика электрофизиологических показателей во всех исследуемых группах

У онкологических больных еще до начала курсов ПХТ выявлялись клинически незначимые нарушения проводимости (блокады ножек пучка Гиса), нарушения ритма (наджелудочковая (НЖЭС) и же-

Таблица 3

Частота развития нарушений ритма сердца по данным
суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру во всех исследуемых группах

Экстра систолы	1	2	3	4	p
	Основная группа (n=25)		Группа ССЗ (n=25)	Группа контроля (n=25)	
	До курсов ПХТ	После курсов ПХТ			
НЖЭС	44,5 [20; 541]	402 [197; 108]	36 [24; 223]	34 [8; 70]	$p_{1-4} < 0,2$ $p_{2-4} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,5$ $p_{1-3} < 0,9$ $p_{2-3} < 0,002$ $p^* < 0,0007$
ЖЭС	5,5 [2; 46]	54 [27; 112]	6 [2; 115]	0 [0; 3]	$p_{1-4} < 0,005$ $p_{2-4} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,003$ $p_{1-3} < 0,7$ $p_{2-3} < 0,2$ $p^* < 0,009$

Примечание: данные представлены как Ме [Q1-Q3]; p — статистическая значимость оценена с применением критерия Манна-Уитни; p* — статистическая значимость внутригрупповых различий, оценена с применением критерия Вилкоксона ($p < 0,05$). ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, ПХТ — полихимиотерапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

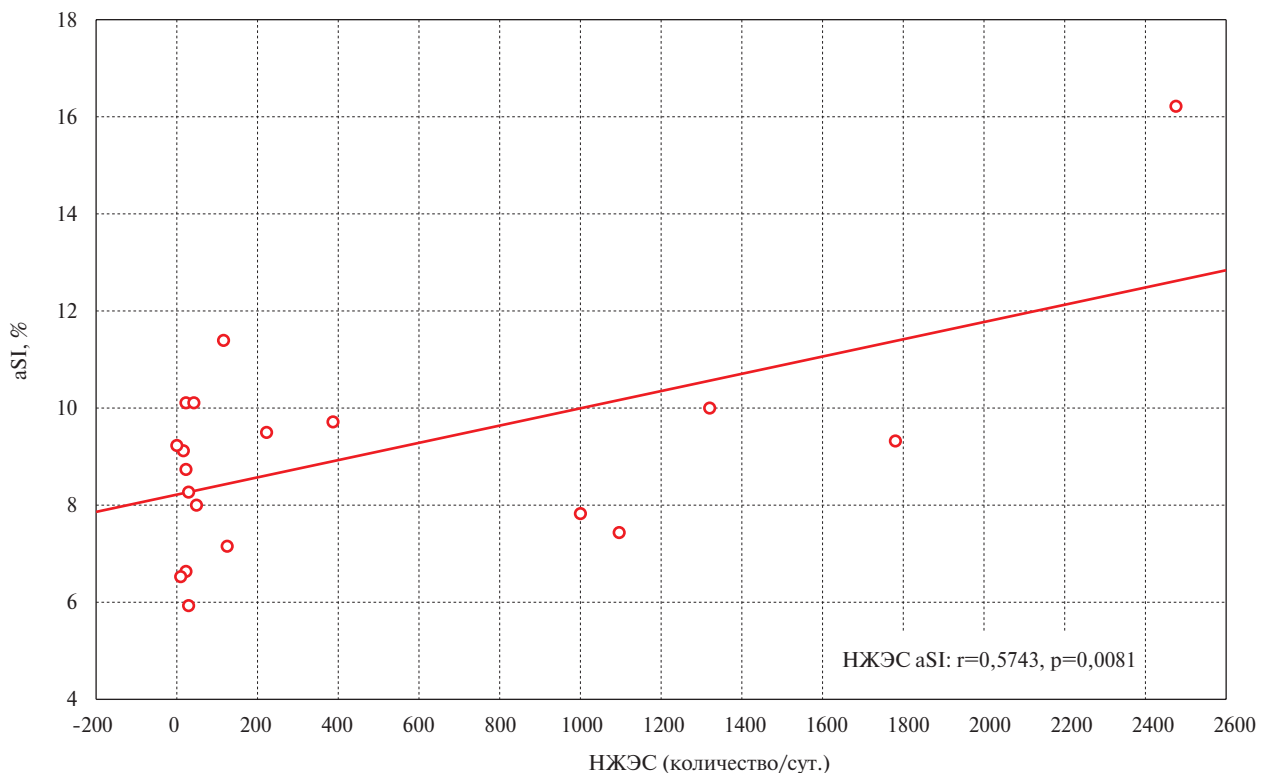


Рис. 2 Корреляционная связь между частотой НЖЭС и степенью выраженности структурных изменений крупных артерий (aSI).

лудочковая экстрасистолия (ЖЭС)), нарушения процессов реполяризации (изменения полярности зубцов Т) по данным ЭКГ и Холтеровского мониторирования. После проведения специфического лечения указанные изменения усугублялись, в первую очередь, в виде значительного увеличения частоты НЖЭС и ЖЭС — в 9 и 10 раз, соответственно ($p < 0,05$ для обоих сравнений) (таблица 3). Установлены достоверные связи частоты возникно-

вения НЖЭС со структурными изменениями крупных артерий (aSI) и биомаркером ДЭ (ЕТ-1) (рисунки 2, 3).

Динамика параметров внутрисердечной гемодинамики во всех исследуемых группах

У онкологических больных, по данным трансторакальной ЭхоКГ, отмечалось умеренное снижение систолической функции ЛЖ в ходе специфического лечения ($p = 0,05$) (таблица 4). Дополнительно, при-

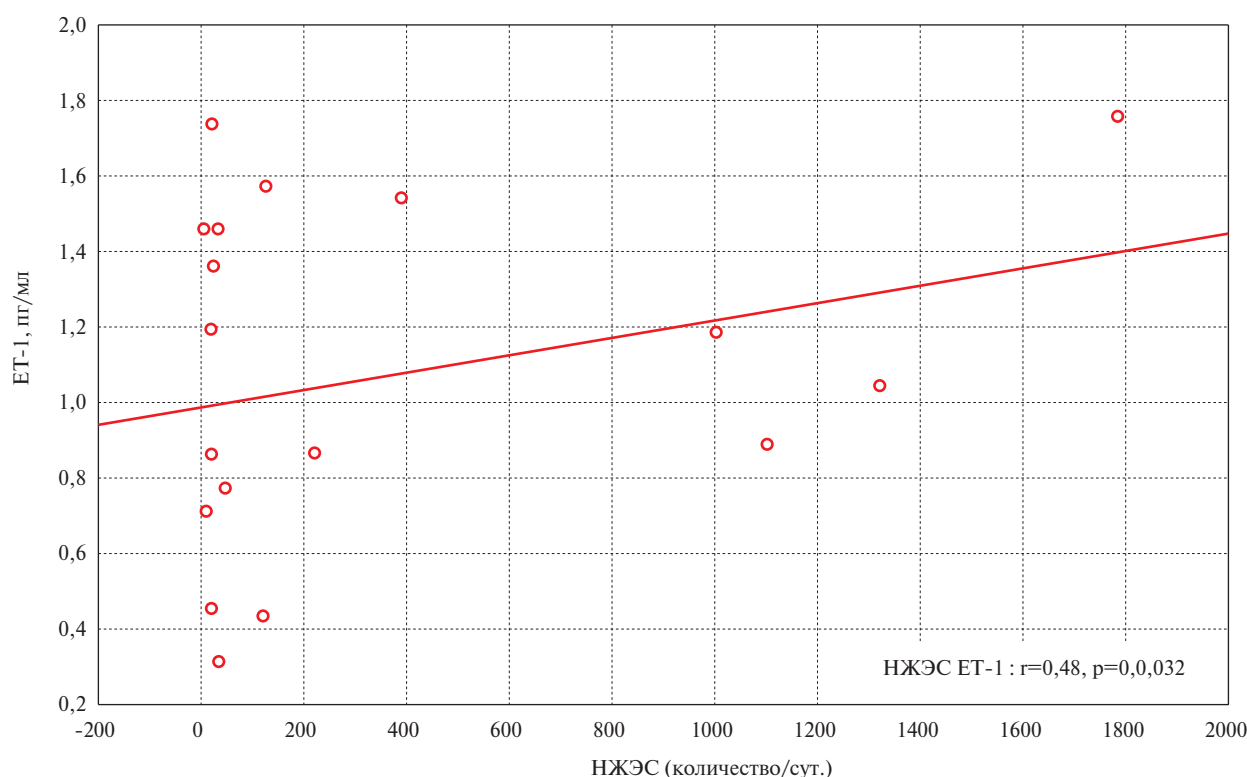


Рис. 3 Корреляционная связь между частотой НЖЭС и уровнем ЕТ-1.

Таблица 4

Динамика параметров внутрисердечной гемодинамики и морфометрических показателей сердца во всех исследуемых группах

Показатель	1	2	3	4	p
	Основная группа (n=25)		Группа ССЗ (n=25)	Группа контроля (n=25)	
	До курсов ПХТ	После курсов ПХТ			
ФВ ЛЖ, %	62 (58; 64)	60 (53; 65)	60 (57; 63)	61 (59; 66)	p=0,05
Е/А	0,9 (0,7; 1,11)	0,7 (0,6; 0,76)	0,7 (0,54; 0,9)	1,16 (0,8; 1,3)	p<0,0001
КДР ЛЖ, см	4,5 (4,3; 4,8)	5 (4,6; 5,3)	4,6 (4,5; 4,7)	4,9 (4,4; 5,1)	p<0,01
КСО ЛЖ, мл	35 [26; 45]	46 [28; 51]	37 [32; 42]	36 [27; 46]	p<0,008
КДО ЛЖ, мл	86 [70; 112]	99 [84; 115]	88 [78; 99]	91 [74; 113]	p<0,001
ЛП, мл	41 [34; 64]	47 [39; 63]	54 [42; 64]	53 [45; 64]	p<0,02
ПП, мл	40 [33; 50]	44 [37; 62]	46 [36; 52]	48 [44; 52]	p<0,01
ТМЖП, мм	9 [8; 11]	10 [9; 11]	11 [10; 12]	10 [9; 10]	p>0,05
ТЗСЛЖ, мм	10 [8; 11]	10 [7; 11]	11 [11; 12]	10 [10; 10]	p>0,05

Примечание: данные представлены как Ме [Q1-Q3]; p — статистическая значимость внутригрупповых различий оценена с применением критерия Вилкоксона (p<0,05). КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ПХТ — полихимиотерапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, Е/А — отношение между наполнением левого желудочка в диастолу и систолу предсердий.

сутствующая диастолическая дисфункция ЛЖ (ДД ЛЖ) у указанных пациентов еще до курсов ПХТ, статистически значимо ухудшалась после терапии (p<0,0001) (таблица 4). Этим можно объяснить выявление у онкологических пациентов нарастания объемов левого предсердия и конечных объемов ЛЖ (конечный систолический объем, конечный диастолический объем). Указанные изменения также свиде-

тельствуют о наличии васкулотоксического эффекта применяемых схем ПХТ. Полученные корреляционные связи между параметрами ДД ЛЖ (Е/А — отношение между наполнением ЛЖ в диастолу и систолу предсердий, КДР — конечный диастолический размер ЛЖ) и структурными поражениями артериол (RI) подтверждают данное предположение: RI и Е/А ($r_s = -0,43$, p=0,07); RI и КДР ($r_s = 0,5$, p=0,06).

Обсуждение

В ходе данной работы впервые была проведена комплексная оценка воздействия химиотерапевтических препаратов (фторпиримидины, препараты платины) на структурно-функциональное состояние сосудов различного калибра, в т.ч. МЦР, и сердечно-сосудистый статус у больных раком желудка. Дополнительно проведен сравнительный и корреляционный анализы полученных результатов с данными здоровых добровольцев и лиц с доказанными ССЗ. Стоит отметить, что прототипов описанной работы, в которых изучали негативное воздействие указанных химиотерапевтических препаратов на эндотелий и сосудистое ремоделирование у больных раком желудка, нами в современной литературе не найдено.

В настоящее время ДЭ рассматривается как первичный этап развития кардиоваскулярной патологии в целом, первичный механизм поражения сосудистой стенки с последующим ее ремоделированием, в частности [7-9]. Следовательно, изучение функционального статуса эндотелия представляется важным компонентом, позволяющим выявлять бессимптомных пациентов из групп высокого риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений, с одной стороны, и проводить стратификации риска у онкологических больных с известной кардиальной патологией, с другой. Одновременное использование, как инструментального, так и лабораторного методов оценки ДЭ предполагает наилучшие результаты.

Кардиоваскулотоксические эффекты фторпиримидинов реализуются несколькими основными путями: с одной стороны, через прямое повреждающее действие на структуру кардиомиоцитов токсических продуктов метаболизма (фторацетат) и активных форм кислорода; с другой стороны, через ДЭ вследствие подавления активности эндотелиальной синтазы оксида азота и активации эндотелий-независимой вазоконстрикции в сочетании с прямым повреждением клеток эндотелия, приводящих к избыточному высвобождению ET-1, VWF при низких уровнях синтеза оксида азота [10-12]. Указанные механизмы вызывают повышение сократимости гладкомышечных клеток сосудов, спазм коронарных артерий, тромбозы [13-15].

В результате проведенного исследования было установлено, что у онкобольных еще до начала курсов противоопухолевой терапии имеются признаки структурных аномалий стенки сосудов: высокие показатели индексов жесткости крупных проводящих (aSI) и резистентности мелких мышечных артерий (RI)), а также ДЭ на всех уровнях сосудистого русла (низкие значения PS и IO). Учитывая отсутствие достоверной разницы между группами онкологических больных до лечения и пациентов с ССЗ, можно полагать, что наибольший вклад в развитие

структурно-функциональных нарушений сосудистого русла у онкобольных на данном этапе вносят сопутствующие ССЗ, а не сама онкологическая патология. В дополнение к этому, исходя из выявленных достоверных прямых корреляционных связей структурно-функциональных нарушений крупных и мелких сосудов (PS и RI) с возрастом больных, можно предполагать важность последнего, как значимого самостоятельного маркера прогноза у онкологических пациентов. Все изучаемые параметры нарушения сосудистой стенки (aSI и PS, RI и IO) статистически значимо ухудшались на фоне ПХТ. Принимая во внимание наличие достоверных различий между группой онкологических больных, группой здоровых добровольцев и группой ССЗ на данном этапе, можно говорить о развитии васкулотоксического эффекта у больных раком желудка, обусловленного использованием противоопухолевых агентов групп фторпиримидинового ряда и платины.

Конечным, прогностически неблагоприятным результатом применения противоопухолевых препаратов, является развитие кардиотоксического эффекта. В современной литературе понятие кардиотоксичности трактуется как снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на >10% от начального значения и <55%; или как впервые выявленное снижение ФВ ЛЖ <50%, определяемое с помощью стандартной трансторакальной ЭхоКГ [4, 16, 17].

В ходе оценки изменений параметров внутрисердечной гемодинамики было установлено незначительное снижение глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ. Полученные результаты говорят об умеренном прямом кардиотоксическом влиянии препаратов платины и фторпиримидинов, и также могут быть объяснены приемом большинством онкопациентов медикаментозных препаратов с доказанным кардиопротективным действием (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины). После ПХТ у онкологических больных было отмечено достоверное усугубление диастолической функции ЛЖ, что также может являться подтверждением кардиоваскулотоксических эффектов применяемых противоопухолевых агентов. Развитие васкулотоксичности на фоне ПХТ дополнительно верифицируется выявленными взаимосвязями параметров ДД ЛЖ (Е/А и КДР) со структурными изменениями МЦР (RI). Наличие подобных корреляций может объяснить связующую роль между процессами ремоделирования сосудов мелкого калибра и сердца, указывая на значимость именно структурных нарушений микрососудов в формировании поражения ЛЖ по диастолическому типу на фоне ПХТ.

Выявленное по результатам электрофизиологического наблюдения значительное увеличение

эктопической активности миокарда в виде экстрасистолической аритмии, вероятнее всего, является клиническим отражением ухудшения диастолической функции ЛЖ, нарастания объемов обоих предсердий и конечных объемов ЛЖ в условиях исследуемых режимов ПХТ.

Заключение

Посредством всестороннего изучения кардиоваскулотоксического влияния специфической противоопухолевой терапии показано отрицательное воздействие препаратов платины и фторпиримидинов в отношении прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования у больных раком желудка. Представленное исследование в будущем может положить начало разработке индивидуальных

программ профилактики как сердечно-сосудистой токсичности, так и раннего развития ССЗ в целом, раннего “сосудистого старения” для каждого онкологического больного, что имеет принципиальное значение для улучшения отдаленного прогноза кардиоонкологических пациентов.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90034 “Дисфункция эндотелия сосудистого русла у больных онкологическими заболеваниями желудка до и после полихимиотерапии”. Средства гранта были использованы для закупки расходных материалов/инструментов, реагентов, проведения статистического анализа данных.

Литература/References

1. WHO (World Health Organization). Global Health Estimates 2016 summary tables: DALYs by cause and region [Электронный ресурс]. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GHE2016_DALY_WHOREG_2000_2016.xls?ua=1.
2. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (incidence and mortality). M.: MNIОI them. P.A. Herzen-branch of FSBI ‘NMITS radiology’ MH of Russia; 2018. 250 p. (In Russ.) Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2018. 250 с. ISBN978-5-85502-243-8.
3. Ajani J, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial. J Clin Oncol. 2010;28(9):1547-53. doi:10.1200/JCO.2009.25.4706.
4. Zamorano J, Lancellotti P, Rodriguez D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(36):2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
5. Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C, et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: Preclinical evidence and clinical implications. Cancer Treat Rev. 2012;38(5):473-83. doi:10.1016/j.ctrv.2011.09.002.
6. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27(21):2588-605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254.
7. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37(9):e108-14. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309813.
8. Dashwood M. Editorial: Endothelium: A Target for Therapeutic Intervention. Curr Vasc Pharmacol. 2016;14(2):126-9. doi:10.2174/157016111402160208120152.
9. Gimbrone M, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
10. Chang H, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. J Am Coll Cardiol. 2017;70(20):2536-51. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1096.
11. Kanduri J, More L, Godishala A, et al. Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity. Cardiol Clin. 2019;37(4):399-405. doi:10.1016/j.ccl.2019.07.004.
12. Ederer A, Didier K, Reiter L, et al. Influence of Adjuvant Therapy in Cancer Survivors on Endothelial Function and Skeletal Muscle Deoxygenation. PLoS One. 2016;11(1):e0147691. doi:10.1371/journal.pone.0147691. eCollection 2016.
13. Ameri P, Canepa M, Anker M, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. Eur J Heart Fail. 2018;20(5):879-87. doi:10.1002/ehf1165.
14. Knott K, Starling N, Rasheed S, et al. A case of Takotsubo syndrome following 5-fluorouracil chemotherapy. Int J Cardiol. 2014;177(2):e65-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.154.
15. Campia U, Moslehi J, Amiri Kordestani L, et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(15):e579-602. doi:10.1161/CIR.0000000000000641.
16. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience. Eur J Heart Fail. 2018;20(12):1721-31. doi:10.1002/ehf1292.
17. Raschi E, Diemberger I, Cosmi B, et al. ESC position paper on cardiovascular toxicity of cancer treatments: challenges and expectations. Intern Emerg Med. 2018;13(1):1-9. doi:10.1007/s11739-017-1755-0.

Взаимосвязь уровней Д-димера и фактора Виллебранда с развитием желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по данным регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1)

Шахматова О.О.¹, Комаров А.А.¹, Коробкова В.В.¹, Титаева Е.В.¹,
Добровольский А.Б.¹, Яровая Е.Б.^{1,2}, Шулешова А.Г.¹, Панченко Е.П.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Москва;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Москва, Россия

Цель. Изучить роль фактора Виллебранда (ФВ) и Д-димера (ДД) в качестве предикторов кровотечений (ЖКК) из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включали пациентов со стабильной ИБС, являющихся участниками проспективного регистра РЕГАТА-1 (РЕГистр длительной Антитромботической Терапии-1) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04347200). Первичной конечной точкой являлись явные ЖКК (Bleeding Academic Research Consortium 2-5). Отрезные точки для ДД и ФВ определены методом ROC-анализа. Прогностическая значимость повышения ФВ и ДД оценена методом логистической регрессии.

Результаты. В исследование включены 408 пациентов (77,5% мужчины, средний возраст 61,3±10,8 лет). Медиана длительности наблюдения 2,5 [1,1-14,7] года. ДД определен у всех пациентов, включая 36 пациентов с ЖКК, ФВ — у 169 пациентов (28 пациентов с ЖКК). Повышение уровня ДД >928 нг/мл является независимым предиктором ЖКК, в т.ч. с учетом клинических факторов риска — отношение шансов (ОШ) 3,26 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,43-7,42) (p=0,0047), или числа баллов по разработанной нами ранее шкале РЕГАТА — ОШ 3,73, 95% ДИ: 1,65-8,43 (p=0,0015). ФВ >105% также является независимым предиктором ЖКК — ОШ 14,02, 95% ДИ: 1,41-139,42 (p=0,023), в модели со шкалой РЕГАТА — ОШ 11,3, 95% ДИ: 1,43-88,83 (p=0,021). Наиболее неблагоприятно повышение обоих маркеров: среди таких пациентов доля перенесших ЖКК — 41,4%, среди пациентов с нормальным ДД и повышен-

ным ФВ — 14,9%, с низкими значениями обоих маркеров — 0%. ОШ развития ЖКК у пациентов с повышением обоих маркеров — 4,1, 95% ДИ: 1,6-10,3 (p=0,003).

Заключение. У пациентов со стабильной ИБС повышение уровня ФВ и ДД ассоциируется с увеличением риска ЖКК независимо от наличия клинических факторов риска.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, желудочно-кишечные кровотечения, фактор Виллебранда, Д-димер, эндотелий, фибринолиз, коагуляционные маркеры.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04347200.

Поступила 13/08-2021

Рецензия получена 13/09-2021

Принята к публикации 15/09-2021



Для цитирования: Шахматова О.О., Комаров А.А., Коробкова В.В., Титаева Е.В., Добровольский А.Б., Яровая Е.Б., Шулешова А.Г., Панченко Е.П. Взаимосвязь уровней Д-димера и фактора Виллебранда с развитием желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по данным регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3022. doi:10.15829/1728-8800-2021-3022

Relationship between the D-dimer and von Willebrand factor levels and the development of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the registry of long-term antithrombotic therapy REGATTA-1

Shakhmatova O. O.¹, Komarov A. L.¹, Korobkova V. V.¹, Titayeva E. V.¹, Dobrovolskiy A. B.¹, Yarovaya E. B.^{1,2}, Shuleshova A. G.¹, Panchenko E. P.¹

¹National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. To study the role of von Willebrand factor (VWF) and D-dimer (DD) as predictors of upper gastrointestinal bleeding (GIB) in patients with stable coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included patients with stable CAD who are members of the prospective registry of long-term antithrombotic therapy (REGATTA-1) (ClinicalTrials.gov Identifier:

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

Тел.: +7 (903) 107-47-33

[Шахматова О.О.* — к.м.н., н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-4616-1892, Комаров А.А. — д.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-9141-103X, Коробкова В.В. — аспирант отдела, ORCID: 0000-0003-3536-9177, Титаева Е.В. — к.б.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-5271-9074, Добровольский А.Б. — д.б.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-5397-6857, Яровая Е.Б. — д.ф.-м.н., в.н.с. научно-организационного отдела, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Шулешова А.Г. — д.м.н., профессор, зав. эндоскопическим отделением, ORCID: 0000-0003-1201-5931, Панченко Е.П. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-9158-2522].

NCT04347200). The primary endpoints were actionable GIBs (Bleeding Academic Research Consortium type 2-5). Cut-off points for DD and VWF were determined by ROC analysis. The predictive significance of an increase in VWF and DD was assessed by the logistic regression.

Results. The study included 408 patients (men, 77.5%; mean age, 61.3±10.8 years). The median follow-up period was 2.5 [1.1-14.7] years. DD was determined in all patients, including 36 patients with GIB, while VWF — in 169 patients (28 patients with GIB). An increase in DD >928 ng/ml was an independent predictor of GIB, including taking into account clinical risk factors (odds ratio (OR), 3.26 [95% confidence interval (CI), 1.43-7.42] (p=0.0047), or the previously developed REGATTA scale score (OR, 3.73, 95% CI: 1.65-8.43 (p=0.0015)). VWF >105% was also an independent predictor of GIB (OR, 14.02; 95% CI: 1.41-139.42 (p=0.023)); in the REGATTA scale model — OR 11.3, 95% CI: 1.43-88.83 (p=0.021). The increase in both markers was most unfavorable, since the proportion of those with GIB was 41.4%, while among patients with normal DD and increased VWF — 14.9%, and with low values of both markers — 0%. OR of GIB in patients with an increase in both markers was 4.1 (95% CI: 1.6-10.3 (p=0.003)).

Conclusion. In patients with stable CAD, an increase in VWF and DD was associated with an increase in GIB risk regardless of the presence of clinical risk factors.

Keywords: coronary artery disease, gastrointestinal bleeding, von Willebrand factor, D-dimer, endothelium, fibrinolysis, coagulation markers.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04347200.

Shakhmatova O.O.* ORCID: 0000-0002-4616-1892, Komarov A.L. ORCID: 0000-0001-9141-103X, Korobkova V.V. ORCID: 0000-0003-3536-9177, Titaeva E.V. ORCID: 0000-0001-5271-9074, Dobrovolskiy A.B. ORCID: 0000-0001-5397-6857, Yarovaya E.B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Shuleshova A.G. ORCID: 0000-0003-1201-5931, Panchenko E.P. ORCID: 0000-0002-9158-2522.

*Corresponding author: olga.shakhmatova@gmail.com

Received: 13/08-2021

Revision Received: 13/09-2021

Accepted: 15/09-2021

For citation: Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Korobkova V.V., Titaeva E.V., Dobrovolskiy A.B., Yarovaya E.B., Shuleshova A.G., Panchenko E.P. Relationship between the D-dimer and von Willebrand factor levels and the development of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the registry of long-term antithrombotic therapy REGATTA-1. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3022. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3022

ДД — Д-димер, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИПН — ингибиторы протонного насоса, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, РЕГАТА-1 — проспективный РЕгистр длительной Антитромботической Терапии-1, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фактор Виллебранда, ФР — факторы риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, VEGF — vascular endothelial growth factor.

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) являются самым распространенным осложнением длительной антиагрегантной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Адекватная оценка риска кровотечений может способствовать оптимизации тактики ведения пациента и улучшению его прогноза. Накопленные данные позволяют говорить о том, что, помимо патологии слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и интенсивности антиагрегантной терапии, на риск ЖКК оказывают влияние ряд сопутствующих заболеваний [2]. Ранее авторами было показано, что независимым предиктором кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов с ИБС является периферический атеросклероз и/или аневризма брюшного отдела аорты [3]. “Бремя атеротромбоза” является маркером полиморбидности, “тяжести” пациента, в то же время, можно полагать, что распространенный атеросклероз отражает выраженное нарушение функции эндотелия, его повреждение, что рассматривается как один из потенциальных механизмов повышения риска кровотечений у пациентов с ИБС.

Регуляция сосудистой проницаемости, в т.ч. для форменных элементов крови, является одной из базовых функций эндотелия. Хорошо описан геморрагический синдром при инфекционном повреждении эндотелия, прежде всего, при ряде вирусных заболеваний [4]. Проявлениями эндо-

телиальной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) являются нарушение целостности гликокаликса, повышение проницаемости эндотелия, апоптоз эндотелиоцитов с формированием дефектов в его монослое [5]. Также может нарушаться регуляция фибринолиза и неоваскуляризации. У некоторых пациентов данные процессы могут реализовываться в развитие кровотечений.

Доступным в рутинной клинической практике маркером эндотелиальной дисфункции является фактор Виллебранда (ФВ) [6]. Поскольку эндотелиальная дисфункция традиционно рассматривается как один из механизмов атеротромбоза [7, 8], маркером наиболее “продвинутой” стадии повреждения эндотелия с развитием хронической гиперкоагуляции у пациентов с ССЗ может служить Д-димер (ДД).

Таким образом, целью исследования было изучение роли ФВ и ДД в качестве потенциальных предикторов кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС, получающих антиагрегантную терапию.

Материал и методы

Дизайн исследования. В одноцентровое проспективное когортное исследование включались участники РЕгистра длительной Антитромботической Терапии-1 (РЕГАТА-1) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04347200) [9]. Исследо-

вание соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол одобрен локальным этическим комитетом. Информированное согласие получено у всех участников исследования.

Критерии включения в исследование: верифицированная стабильная ИБС у пациентов ≥ 18 лет. **Критерии не включения** в исследование: острый коронарный синдром (ОКС) давностью < 1 года, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака давностью < 1 мес., эпизод венозной тромбозии давностью < 6 мес., хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA (New-York Heart Association), противопоказания к приему антитромботических препаратов, наличие острых или декомпенсация хронических сопутствующих заболеваний, ожидаемая продолжительность предстоящей жизни < 6 мес.

Пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с действовавшими на момент включения в исследование рекомендациями. В частности, все принимали аспирин 75–100 мг/сут. и статины, после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) также назначали клопидогрел 75 мг/сут. в течение 6–12 мес. (продолжительность определялась лечащим врачом). Профилактическая терапия ингибиторами протонного насоса (ИПН) назначалась на усмотрение лечащего врача.

Проводился сбор демографической информации, данных о сопутствующей патологии, медикаментозном лечении. Проводилось стандартное клиничко-инструментальное обследование, позволяющее оценить классические факторы риска (ФР) ССЗ. Выполнялся скрининг сопутствующего периферического атеросклероза: дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, брюшного отдела аорты и ее ветвей (и/или аортография методом мультиспиральной компьютерной томографии по показаниям), оценивалась клиническая картина перемежающейся хромоты, определялся лодыжечно-плечевой индекс. При наличии симптомов перемежающейся хромоты и/или снижении лодыжечно-плечевого индекса $< 0,9$ проводилось дуплексное сканирование артерий нижних конечностей. Оценивались известные ФР ЖКК (анамнез ЖКК, эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, сопутствующий прием антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), глюкокортикостероидных средств и проч.). Эзофагогастродуоденоскопия и скрининг инфицирования *H. pylori* выполнялись на усмотрение лечащего врача. Для всех пациентов рассчитывалось число баллов по шкале РЕГАТА, разработанной нами ранее при анализе исходов у всех больных, включенных в одноименный регистр, и суммирующей клинические ФР ЖКК [9].

Первичная конечная точка в данном исследовании — большое или клинически значимое кровотечение из верхних отделов ЖКТ (Bleeding Academic Research Consortium 2–5). Кровотечения верифицировались по данным эзофагогастродуоденоскопии или диагностировались на основании типичных симптомов — мелены, рвоты с кровью или их сочетания.

Запланированная длительность проспективного наблюдения составляла не < 2 лет. Плановые визиты в клинику осуществлялись через 6 и 12 мес. после включения пациентов в исследование, затем — каждые 12 мес.

За период 2003–2019 гг регистр РЕГАТА-1 объединил данные наблюдения за 934 пациентами (78,6% мужчин,

средний возраст $61 \pm 10,7$ лет, 76% из них были включены после планового ЧКВ). Медиана длительности наблюдения составила 2,5 [1,1–14,7] года. За время проспективного наблюдения большие и клинически значимые кровотечения из верхних отделов ЖКТ во всей когорте были зарегистрированы у 51 пациента. Источники и клинические ФР кровотечений, прогноз пациентов после перенесенного геморрагического осложнения были описаны ранее [3, 9].

Определение коагуляционных маркеров. Взятие крови проводилось до инвазивных вмешательств или не менее чем через 30 сут. после них. Для анализа были доступны биообразцы от 408 пациентов, в т.ч. от 36, перенесших ЖКК. У всех больных был определен исходный уровень ДД. У части этих же пациентов был определен исходный уровень ФВ: у больных, перенесших ЖКК ($n=28$), и у случайно выбранных пациентов, составивших контрольную группу ($n=141$). ФВ определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе “STA-compact” с использованием набора реактивов “Liatest vWF” производства Diagnostica Stago, Франция. ДД определяли ручным иммуноферментным методом с использованием набора реактивов “Asserachrom D-di” производства Diagnostica Stago, Франция. Измерения выполняли на планшетном фотометре “Multiskan Go” производства ThermoFisher, Финляндия.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Statistica 10.0. Значения непрерывных величин представлены в виде медианы с указанием границ интерквартильного размаха [Q_{25} – Q_{75}] или в виде среднего значения (M) с указанием стандартного отклонения (SD), категориальные величины представлены в виде частоты встречаемости (%). Частота неблагоприятных событий рассчитана на 100 человек в год. В зависимости от типа распределения количественных переменных для сравнения 2-х независимых групп использовали t -критерий Стьюдента или U -критерий Манна-Уитни. Качественные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 и двустороннего точного критерия Фишера.

Поиск отрезных точек ДД и ФВ осуществлялся с помощью квантильного анализа, а также с помощью анализа кривой ошибок (ROC-анализа); за отрезную точку принималось значение с максимальной суммой чувствительности и специфичности. Визуализация частоты кровотечений в зависимости от уровня ДД и ФВ проводилась путем построения кривых Каплана-Мейера. Сравнение кривых проведено с использованием логарифмического рангового критерия.

Для оценки прогностической роли ДД и ФВ в отношении развития ЖКК выполнен многофакторный анализ методом логистической регрессии. В многофакторный анализ, помимо данных маркеров, включались все потенциальные ФР кровотечений из верхних отделов ЖКТ, в отношении которых по результатам однофакторного анализа получены значимые ($p < 0,05$) или близкие к значимым ($p < 0,1$) различия между группами. При построении модели использовали прямой метод пошагового включения переменных. В качестве независимых предикторов кровотечений из финальной модели были отобраны факторы со значением $p < 0,05$. Результаты многофакторного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала

Таблица 1

Демографическая характеристика, сопутствующая сердечно-сосудистая патология, клинические ФР ЖКК у пациентов, включенных в исследование

Признак	Все пациенты n=408	Перенесли ЖКК n=36 (подгруппа 1)	Без ЖКК n=372 (подгруппа 2)	p (1 vs 2)
Пол Мужской	316 (77,5%)	30 (83,3%)	286 (76,9%)	0,377
Женский	92 (22,6%)	6 (16,7%)	86 (23,1%)	
Возраст, М±SD:	61,3±10,8			
<70 лет	319 (78,2%)	23 (63,9%)	297 (79,8%)	0,027
70-79 лет	74 (18,1%)	8 (22,2%)	66 (17,7%)	0,506
≥80 лет	15 (3,7%)	5 (13,9%)	10 (2,7%)	<0,001
ФР и основная патология ССС				
• АГ	359 (88,0%)	32 (88,9%)	327 (87,9%)	0,863
• ИМТ >30 кг/м ²	192 (47,1%)	12 (33,3%)	180 (48,4%)	0,085
• Сахарный диабет	89 (21,8%)	8 (22,2%)	81 (21,8%)	0,951
• Хроническая болезнь почек ≥3а ст.	35 (8,6%)	8 (22,2%)	27 (7,3%)	0,003
• ИМ в анамнезе	229 (56,1%)	17 (47,2%)	212 (57,0%)	0,260
• ЧКВ в течение индексной госпитализации или <12 мес. до нее	388 (95,1%)	16 (44,4%)	372 (100%)	<0,001
• Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе	24 (5,9%)	2 (5,6%)	22 (5,9%)	0,931
Хроническая сердечная недостаточность	31 (7,6%)	11 (30,6%)	20 (5,4%)	<0,001
Атеросклероз периферических артерий и/или аневризма брюшного отдела аорты	93 (22,8%)	19 (52,8%)	74 (19,9%)	<0,001
Состояние верхних отделов ЖКТ:				
Эрозии слизистой в анамнезе	148 (36,3%)	19 (52,8%)	129 (34,7%)	0,032
Язвы слизистой в анамнезе	73 (17,9%)	18 (50,0%)	55 (14,8%)	<0,001
ЖКК в анамнезе	4 (0,98%)	4 (100%)	0	<0,001
Медикаментозная терапия:				
Прием НПВС	4 (0,98%)	4 (11,1%)	0	<0,001
Прием антикоагулянтов (в составе двойной или тройной терапии)	17 (4,2%)	3 (8,3%)	14 (3,8%)	0,191
Профилактический прием ИПН	162 (39,7%)	33 (91,7%)	129 (34,7%)	<0,001
Число баллов по шкале REGATA, М±SD	2,6±2,6	6,5±3,0	2,2±2,2	<0,001

Примечания: данные представлены в виде абсолютного значения и (%) (где не указано иное). Цветом обозначены клинические ФР ЖКК, описанные нами в предыдущих публикациях [3, 9]. АГ — артериальная гипертензия, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИПН — ингибиторы протонного насоса, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ССС — сердечно-сосудистая система, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФР — факторы риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство,

(ДИ). Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

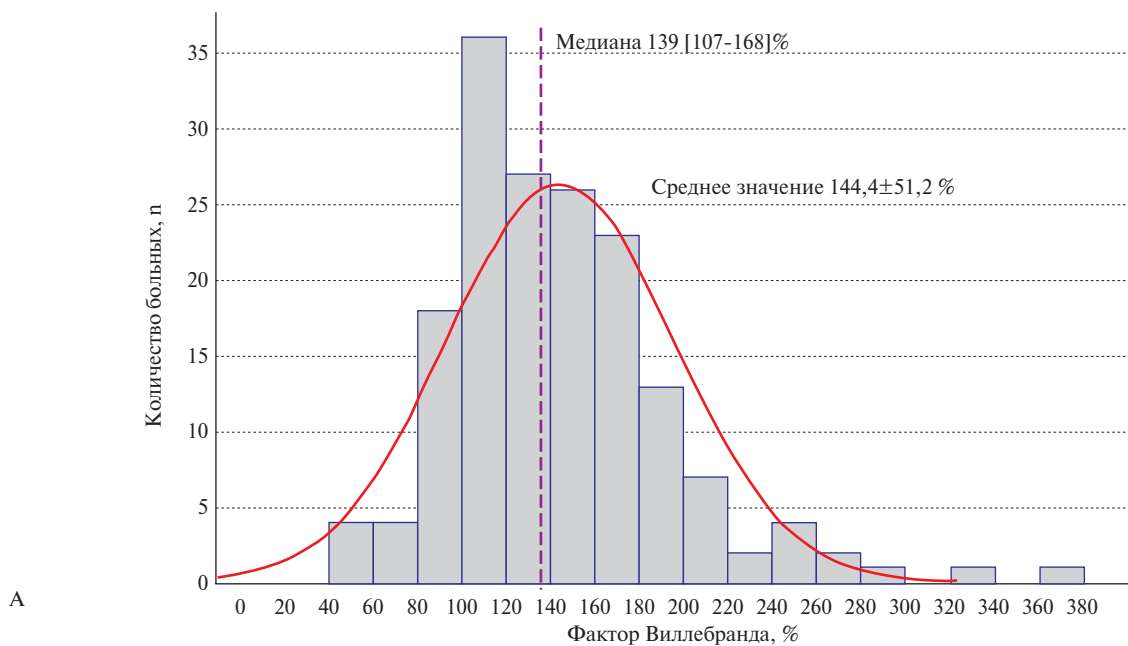
Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование. Клинические ФР ЖКК

В исследование было включено 408 пациентов (77,5% мужчины, средний возраст составил $61,3 \pm 10,8$ лет). Практически все пациенты (95,1%) в течение предшествующего года были подвергнуты плановому ЧКВ и, соответственно, на момент включения в регистр получали двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и клопидогрелом. Несмотря на стабильное течение ИБС на момент включения, пациенты были достаточно тяжелыми: половина больных перенесла ранее инфаркт миокарда, 9,1% — коронарное шунтирование; клинически значимый периферический атеросклероз и/или аневризма брюшного отдела аорты выявлялась

у каждого пятого пациента. Также достаточно высока была распространенность эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ по анамнестическим данным: язвенной болезнью страдали 17,9% пациентов, эрозии когда-либо выявлялись у 36,3% пациентов. Профилактический прием ИПН на момент включения был назначен 39,7% пациентов. Исходно в регистр не включались пациенты, регулярно получающие антикоагулянты и НПВС, однако за время наблюдения у части пациентов возникла потребность в приеме этих препаратов. Исходная характеристика пациентов всей когорты, а также подгрупп, сформированных в зависимости от перенесенного за время наблюдения ЖКК, приведена в таблице 1.

За период наблюдения в обследованной когорте ЖКК перенесли 36 пациентов. Согласно однофакторному анализу, перенесшие ЖКК пациенты были старше, им реже выполнялось плановое ЧКВ, у них чаще встречались такие состояния, как хро-



Б

Квантили распределения	Q1 n=39	Q2 n=33	Q3 n=33	Q4 n=31	Q5 n=33	р для тенденции Q1 vs Q2-5
Границы квintелей ФВ, %	48-105	106-127	129-153	154-179	180-368	
Частота ЖKK, n (%)	1 (2,6%)	6 (18,2%)	6 (18,2%)	5 (16,1%)	10 (30,0%)	
		Средняя частота ЖKK (Q2-Q5) 20,8%				0,008

Рис. 1 Распределение концентрации ФВ (А) и частота ЖKK в зависимости от его уровня (Б).

ническая болезнь почек, периферический атеросклероз и/или аневризма брюшного отдела аорты, хроническая сердечная недостаточность, анамнез ЖKK и эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ, сопутствующий прием НПВС и антикоагулянтов. Число баллов по шкале РЕГАТА было закономерно выше в группе перенесших ЖKK (таблица 1).

ФВ и риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов с ИБС

Концентрация ФВ была определена у 169 пациентов. Средний уровень ФВ в обследованной выборке составил $144,4 \pm 51,2\%$, медиана 139 [107-168]%. У перенесших кровотечение ($n=28$) средний уровень ФВ составил $172,0 \pm 58,9\%$, у пациентов без ЖKK — $138,9 \pm 47,9\%$ ($p=0,005$). На рисунке 1 представлены распределение концентрации ФВ и частота ЖKK для каждого квантиля ФВ. Частота ЖKK у пациентов 2-5 квантилей была достоверно выше, чем у пациентов нижнего квантиля распределения ФВ: соответственно, 20,8 vs 2,6% ($p=0,008$).

Отрезная точка для значений ФВ, ассоциирующихся с повышенным риском ЖKK, была определена методом ROC-анализа и составила 105%, что полностью совпало с границей нижнего квантиля распределения ФВ.

На рисунке 2 представлены кривые дожития (Каплана-Мейера) без развития ЖKK у пациентов с уровнем ФВ выше и ниже определенной нами отрезной точки, наглядно демонстрирующие существенные различия по частоте кровотечений в подгруппах с разным уровнем ФВ.

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа, ОШ развития ЖKK у пациентов с ФВ $>105\%$ составило 9,96, 95% ДИ: 1,29-76,99 ($p=0,026$). Высокая концентрация ФВ сохраняла свое неблагоприятное прогностическое значение и по данным многофакторного регрессионного анализа. В модели, учитывающей основные клинические ФР ЖKK, ОШ для ФВ $>105\%$ составило 14,02, 95% ДИ: 1,41-139,42 ($p=0,023$). Другими независимыми предикторами ЖKK в данной когорте

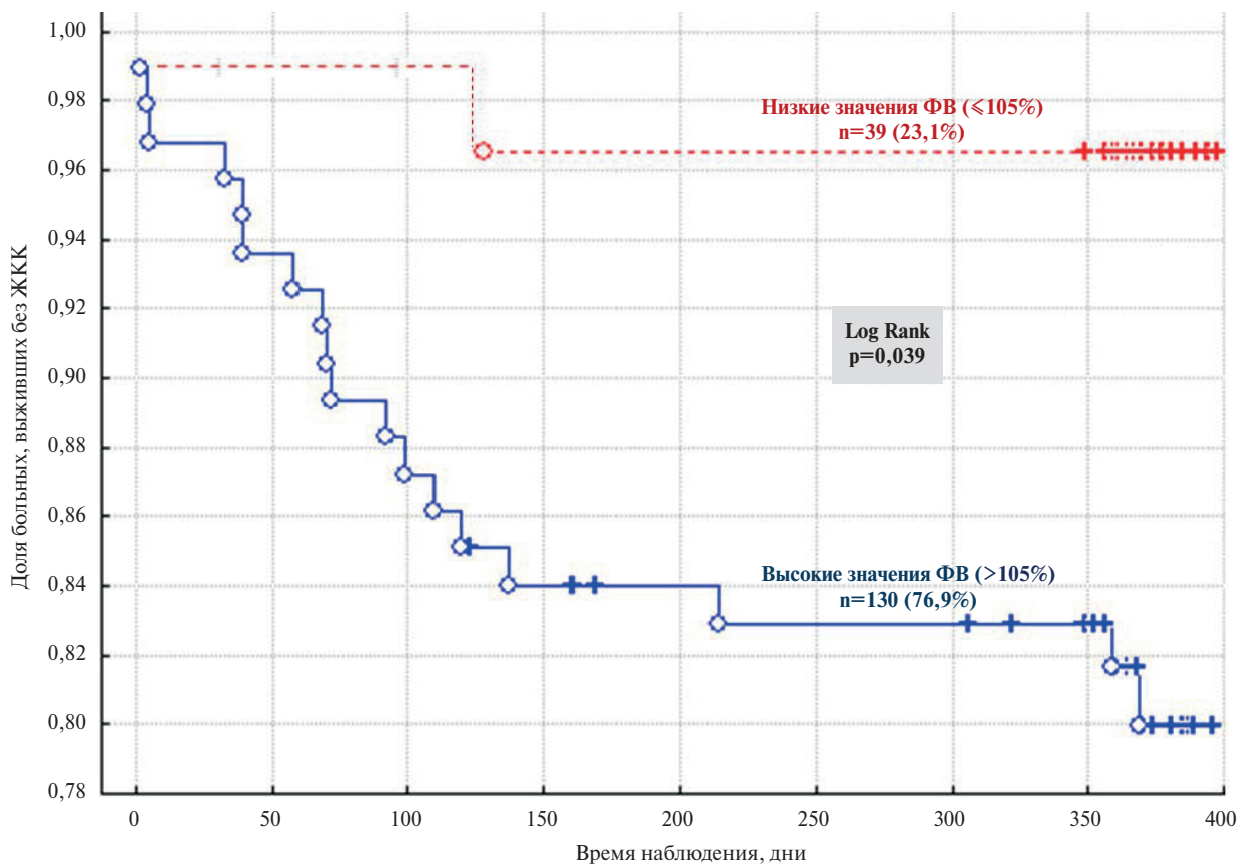


Рис. 2 Дожитие без развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ в зависимости от уровня ФВ: кривые Каплана-Мейера.

пациентов со стабильной ИБС были такие факторы, как возраст ≥ 80 лет — ОШ 8,18, 95% ДИ: 1,04-64,23 ($p=0,044$), анамнез язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки — ОШ 7,33, 95% ДИ: 2,30-23,34 ($p=0,0007$), наличие сопутствующего периферического атеросклероза и/или аневризмы брюшного отдела аорты — ОШ 5,14, 95% ДИ: 1,82-14,54 ($p=0,0019$), а также хроническая сердечная недостаточность — ОШ 13,14, 95% ДИ: 2,85-60,57.

Все вышеперечисленные клинические ФР представлены в шкале РЕГАТА [9]. В модели множественной логистической регрессии, учитывающей высокий риск ЖКК по шкале РЕГАТА, ФВ также оставался независимым предиктором ЖКК: ОШ для ФВ $>105\%$ в этой модели составило 11,3, 95% ДИ: 1,43-88,83 ($p=0,021$). Таким образом, было показано, что повышение уровня ФВ $>105\%$ является независимым предиктором кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС.

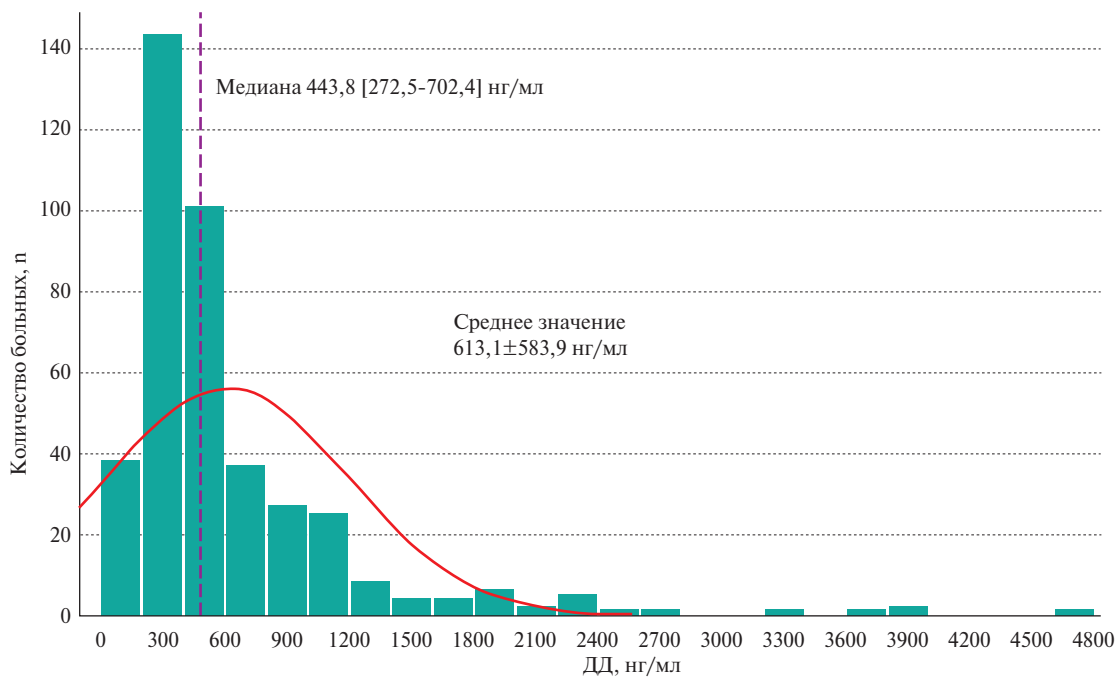
ДД и риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов с ИБС

Уровень ДД был определен во всей когорте включенных в исследование пациентов ($n=408$). Среднее значение концентрации ДД составило $642,2 \pm 619,1$ нг/мл, медиана — 459,7 (Q_{25} – Q_{75}) 283,9–779,0 нг/мл. Средняя концентрация ДД у перенесших ЖКК пациентов ($n=36$) была практиче-

ски вдвое выше в сравнении с таковой у пациентов, не перенесших геморрагическое осложнение: $1065,9 \pm 1094,6$ vs $569,3 \pm 489,0$ нг/мл ($p=0,008$).

На рисунке 3 представлено распределение концентрации ДД и частота ЖКК для каждого квинтиля распределения ДД. Частота ЖКК у пациентов верхнего квинтиля распределения ДД (>870 нг/мл) была достоверно выше (21%) в сравнении с таковой у пациентов четырех нижних квинтилей распределения (5,8%) ($p<0,001$). Отрезная точка для уровня ДД, ассоциирующегося с высоким риском ЖКК, согласно результатам ROC-анализа, составила 928 нг/мл; данное значение оказалось близко к границе верхнего квинтиля распределения ДД (870 нг/мл). Построение кривых Каплана-Мейера позволяет визуализировать различия по частоте развития ЖКК в подгруппах пациентов с концентрацией ДД выше ($n=73$, 17,9%) и ниже ($n=335$, 82,1%) определенной нами отрезной точки (рисунок 4).

Согласно данным однофакторного логистического регрессионного анализа, ОШ развития ЖКК у пациентов с уровнем ДД >928 нг/мл в сравнении с пациентами с более низкой концентрацией данного маркера составляет 5,05, 95% ДИ: 2,47-10,32 ($p<0,0001$). По данным многофакторного анализа, ДД является независимым предиктором ЖКК — ОШ 3,26, 95% ДИ: 1,43-7,42 ($p=0,0047$), также как



А

Квинтили распределения	Q1 n=81	Q2 n=82	Q3 n=82	Q4 n=82	Q5 n=81	р для тенденции Q1-4 vs Q5
Границы квинтилей ДД, нг/мл	20-248	249-359	360-521	522-870	871-4777	
Частота ЖКК, (%) n=36	7,4	4,9	6,1	4,9	21,0	
	Средняя частота ЖКК (Q1-Q4) 5,8%					<0,001

Б

Рис. 3 Распределение концентрации ДД (А) и частота ЖКК в зависимости от его уровня (Б).

и возраст ≥ 80 лет — ОШ 3,96, 95% ДИ: 1,02-15,38 ($p=0,046$), анамнез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — ОШ 6,28, 95% ДИ: 2,75-14,35 ($p=0,00013$), гастрит — ОШ 2,5, 95% ДИ: 1,11-5,63 ($p=0,026$), сопутствующий периферический атеросклероз и/или аневризма брюшного отдела аорты — ОШ 4,30, 95% ДИ: 1,91-4,68 ($p=0,00042$), хроническая сердечная недостаточность — ОШ 4,93, 95% ДИ: 1,83-13,25 ($p=0,0015$). В модели, включающей высокий риск ЖКК по шкале РЕГАТА, ДД также сохранял свою независимую прогностическую значимость — ОШ 3,73, 95% ДИ: 1,65-8,43 ($p=0,0015$).

Сочетанное влияние ДД и ФВ на риск ЖКК у пациентов со стабильной ИБС

ФВ и ДД в некоторой степени являются звеньями одной патогенетической цепи, поэтому целесообразно было оценить, сохраняют ли они свое независимое влияние на риск ЖКК при совместном включении в многофакторную модель.

Независимое влияние данных маркеров на риск ЖКК оценивалось в когорте из 169 пациентов, у которых были определены оба показателя. В модели, включающей высокий риск ЖКК по шкале РЕГАТА, ДД оставался независимым предиктором ЖКК — ОШ 4,03, 95% ДИ: 1,37-11,83 ($p=0,011$), в то время как для ФВ прослеживалась лишь тенденция к подобному влиянию — ОШ 7,39, 95% ДИ: 0,86-63,8 ($p=0,067$).

Частота ЖКК была проанализирована в четырех подгруппах, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия повышения уровня ДД и ФВ выше определенных нами отрезных точек (рисунок 5). В подгруппе пациентов с низкими значениями обоих маркеров ($n=36$) не было зарегистрировано ни одного кровотечения. В наиболее многочисленной подгруппе с повышенным уровнем ФВ и ДД ниже отрезной точки ЖКК произошло в 14,9% случаев. Повышение ДД при условии нормального ФВ регистрировалось крайне редко,

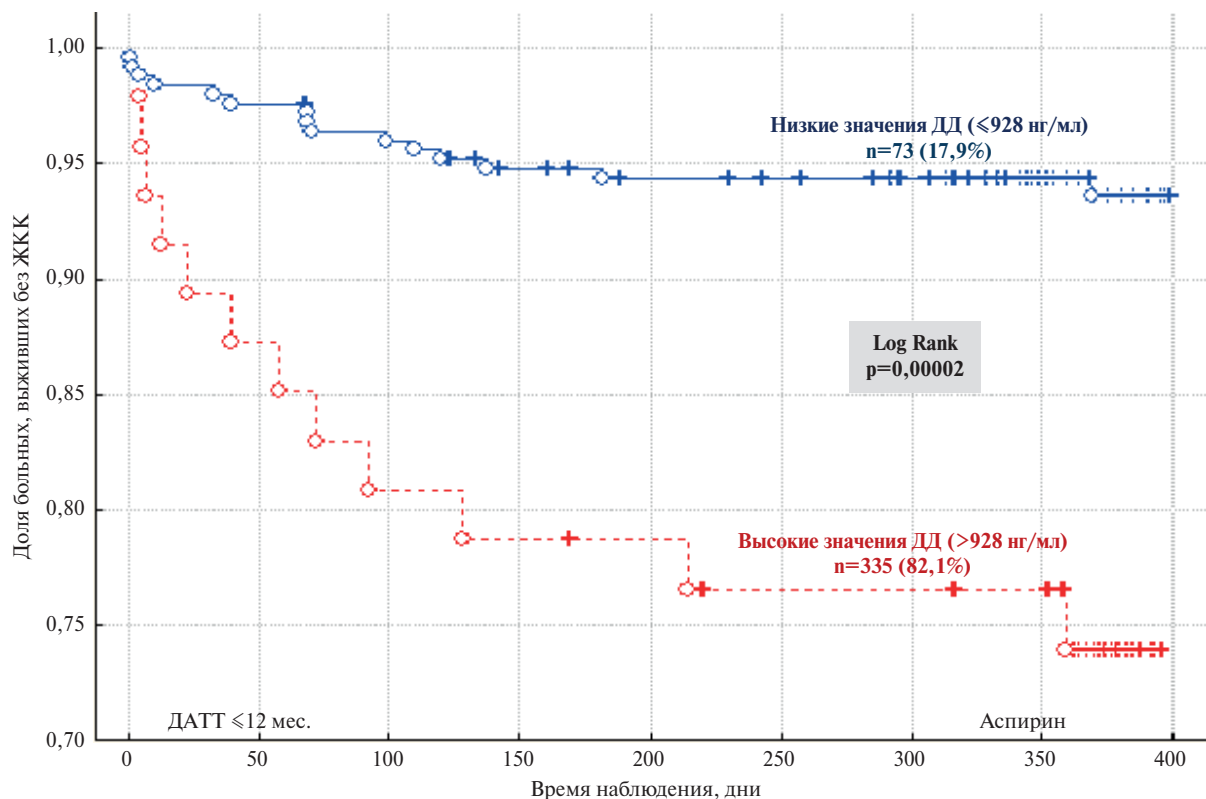


Рис. 4 Дожитие без развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ в зависимости от уровня ДД: кривые Каплана-Мейера. Примечание: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия.

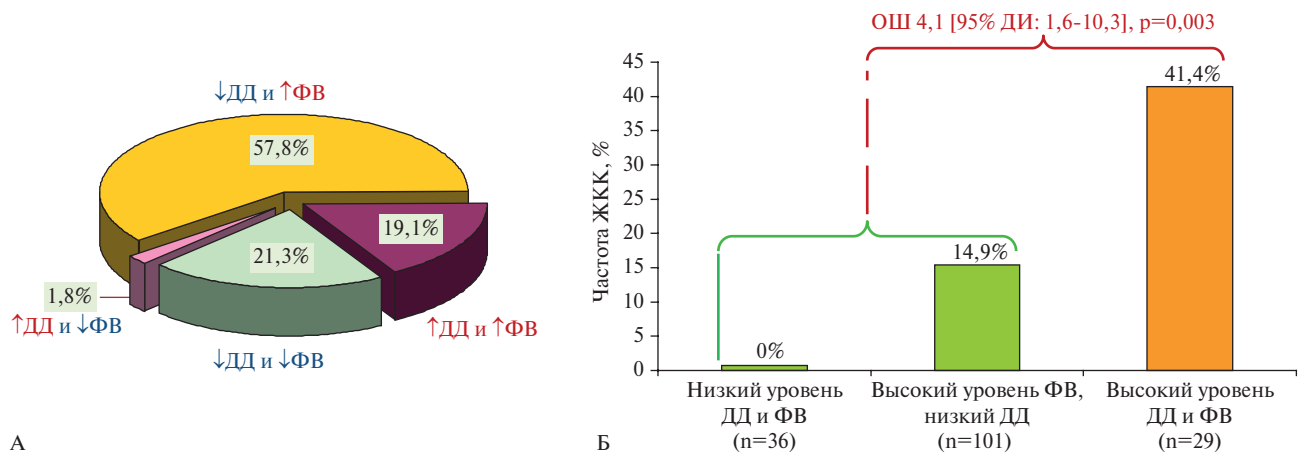


Рис. 5 Сочетанное повышение уровней ДД и ФВ: частота встречаемости (А) и связь с развитием ЖКК (Б). Примечание: “высокий” уровень ФВ $> 105\%$; “высокий” уровень ДД > 928 нг/мл.

всего у 3 пациентов, у одного из них произошло кровотечение. Наиболее неблагоприятной оказалась подгруппа пациентов с уровнями ДД и ФВ, превышающими отрезные значения. В этой подгруппе частота ЖКК составила 41,4%. ОШ развития ЖКК для таких больных, рассчитанное с поправкой на пол, возраст и клинические ФР, составило 4,1, 95% ДИ: 1,6-10,3 ($p=0,003$).

Обсуждение

Исследование показало, что повышение уровня ФВ и ДД выше определенных нами отрезных

значений ассоциируется с увеличением риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС. Наиболее неблагоприятной является ситуация, когда повышены оба маркера. Полагаем, что полученные данные подтверждают концепцию о роли повреждения эндотелия и последующего хронического нарушения процессов гемостаза в развитии геморрагических осложнений у пациентов с ИБС. Низкие уровни ФВ (маркера эндотелиальной дисфункции) и ДД (маркера активации атеротромбоза) свидетельствуют об отсутствии повреждения эндотелия и ассоциируются

с низким уровнем ЖКК (в нашей когорте ни у одного такого пациента кровотечение не развилось). Начальное повреждение эндотелия проявляется повышением ФВ без повышения ДД. Такая ситуация является наиболее распространенной у пациентов со стабильной ИБС и характеризуется умеренным повышением риска ЖКК. Наконец, выраженное повреждение эндотелия вплоть до активации процессов атеротромбоза, маркером которой является повышение уровня ДД, ассоциируется с наиболее высоким риском ЖКК. Следует отметить, что изолированное повышение уровня ДД при низких значениях ФВ практически не встречается. По-видимому, в данном случае причиной повышения ДД являются процессы, отличные от активации атеротромбоза.

Насколько нам известно, в настоящей работе впервые показана связь между повышением уровня ФВ, ДД и увеличением риска кровотечений у пациентов со стабильной ИБС. Традиционно ФВ и ДД рассматривались в качестве ФР тромботических осложнений, в т.ч. у пациентов с ИБС [10–13]. Связь повышения уровня ДД с риском кровотечений была показана для пациентов с венозной тромбозомболией [14], а также для пациентов с фибрилляцией предсердий по данным исследования ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [15]. Повышенный уровень ДД является независимым предиктором геморрагического инсульта [16]. Согласно данным субисследования HORIZONS-AMI (Harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction trial) [17], повышенный ДД оказался предиктором больших кровотечений у пациентов с ОКС, которым выполнено ЧКВ.

Что касается ФВ, в контексте кровотечений до последнего времени рассматривалось только снижение его концентрации и/или нарушение функции у пациентов с болезнью Виллебранда. Однако в последние годы появились отдельные работы, описывающие связь между повышенным уровнем ФВ и риском геморрагического инсульта [18].

Еще одной важной, с нашей точки зрения, находкой является отрезное значение ДД, ассоциирующееся с ЖКК, практически вдвое превышающее формальную норму и значения, которые принято рассматривать как отрезные для повышения риска тромбоза. В представленном исследовании отрезной точкой для ДД является значение 928 нг/мл. Похожие результаты были получены в уже упомянутом исследовании HORIZONS-AMI [17]: в популяции пациентов с ОКС риск кровотечения повышался у пациентов с уровнем ДД >710 нг/мл. По-видимому, более высокие значения ДД отражают более глубокие нарушения в системе гемостаза,

возможно включающие в себя и избыточное усиление фибринолиза. То, что у пациентов с атеросклерозом и эндотелиальной дисфункцией гиперкоагуляция носит хронический характер, на наш взгляд, увеличивает вероятность дисрегуляции процессов гемостаза с увеличением риска кровотечений.

Безусловно, существует и более “прозаическое” объяснение полученным результатам: ФВ и ДД могут являться лишь маркерами каких-то иных ФР кровотечений, в т.ч. неучтенных в многофакторной модели. Существует целый ряд состояний, при которых повышается концентрация ДД и ФВ, например, процессы воспаления. В свою очередь, появляются данные о связи воспаления с риском кровотечений. В работе Namanaka Y, et al. было показано, что системное воспаление ассоциируется с увеличением риска больших кровотечений у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию [19]. Наконец, повышение уровня ДД может расцениваться как маркер общего неблагополучия, коморбидности, “тяжести” пациента.

Теоретически существуют также механизмы косвенного влияния хронического повышения концентрации ФВ на риск кровотечений. Известно, что ФВ регулирует неоангиогенез [20]. Одним из медиаторов воздействия ФВ на неоваскуляризацию является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Повышение концентрации ФВ приводит к снижению синтеза VEGF. Хроническое увеличение концентрации ФВ может негативно влиять на процессы неоваскуляризации тканей и, возможно, ухудшать процессы их репарации. Косвенным свидетельством в пользу такой теории являются наблюдения об увеличении числа геморрагических осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающими анти-VEGF терапию [21].

Заключение

У пациентов со стабильной ИБС повышение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции — ФВ и Д-димера, ассоциируется с увеличением риска ЖКК независимо от наличия клинических ФР. Дальнейшее изучение механизмов этого феномена позволит выявить новые мишени для вмешательств, направленных на повышение безопасности лечения пациентов с ИБС. Поскольку эти маркеры доступны для оценки в рутинной клинической практике, их можно использовать для стратификации риска геморрагических осложнений и оптимизации антитромботической терапии.

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

Литература/References

- Généreux P, Giustino G, Witzenbichler B, et al. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1036-45. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1323.
- Crooks CJ, West J, Card TR. Comorbidities affect risk of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1384-93, 1393.e1-2; quiz e18-9. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.040.
- Shakhmatova OO, Komarov AL, Korobkova VV, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy "REGATTA" results). *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(9):30-8. (In Russ.) Шахматова О.О., Комаров А.Л., Коробкова В.В. и др. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии — РЕГАТА). *Терапевтический архив*. 2020;92(9):30-8. doi:10.26442/00403660.2020.09.000699.
- Mackow ER, Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN. Endothelial cell dysfunction in viral hemorrhage and edema. *Front Microbiol*. 2015;5:733. doi:10.3389/fmicb.2014.00733.
- Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Dyslipidemias, atherosclerosis and coronary heart disease. М.: PatiSS, 2020, р. 302. (In Russ.) Сергеев И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. М.: ПатиСС, 2020. с. 302. ISBN: 978-5-90363-366-1.
- Horvath B, Hegedus D, Szapary L, et al. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases. *Exp Clin Cardiol*. 2004;9(1):31-4.
- Panchenko EP, Dobrovolsky AB. Thrombosis in cardiology. Moscow: Sport and Culture. 1999; 464 p. (In Russ.) Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. М.: Спорт и культура. 1999. 464 с. ISBN: 5-93305-001-6.
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):168-75. doi:10.1161/01.atv.00000051384.43104.fc.
- Komarov AL, Shakhmatova OO, Korobkova VV, et al. Risk factors and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the observational registry of longterm antithrombotic therapy REGATTA-1. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4465. (In Russ.) Комаров А.Л., Шахматова О.О., Коробкова В.В. и др. Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4465. doi:10.15829/1560-4071-2021-4465.
- Komarov AL, Novikova ES, Dobrovolsky AB, et al. Predictive value of the DAPT score and the D-dimer level in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2018;13(2):39-47. (In Russ.) Комаров А.Л., Новикова Е.С., Добровольский А.Б. и др. Прогностическое значение оценки по шкале DAPT и уровня Д-димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиологический вестник*. 2018;13(2):39-47. doi:10.17116/Cardiobulletin201813239.
- Fan M, Wang X, Peng X, et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):72. doi:10.1186/s12872-020-01375-7.
- Simes J, Robledo KP, White HD, et al. D-dimer predicts long-term cause-specific mortality, cardiovascular events, and cancer in patients with stable coronary heart disease patients. *Circulation*. 2018;138:712-23. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029901.
- Panina AV, Puchinyan NF, Dovgalevskiy YaP, et al. Risk of recurrent thrombotic events in patients with acute coronary syndrome and high plasma levels of D-dimer. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(4):26-31. (In Russ.) Панина А.В., Пучиньян Н.Ф., Довгалецкий Я.П. и др. Риск развития повторных тромботических событий у больных с острым коронарным синдромом и высоким уровнем Д-димера в плазме крови. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(4):26-31. doi:10.15829/1728-8800-2013-4-26-31.
- Maestre A, Trujillo-Santos J, Visona A, et al. D-dimer levels and 90-day outcome in patients with acute pulmonary embolism with or without cancer. *Thromb. Res*. 2014;133:384-9. doi:10.1016/j.thromres.2013.12.044.
- Christersson C, Wallentin L, Andersson U, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation — observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1401-12. doi:10.1111/jth.12638.
- Zhou Z, Liang Y, Zhang X, et al. Plasma D-Dimer Concentrations and Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2018;9:1114. doi:10.3389/fneur.2018.01114.
- Kikkert WJ, Claessen BE, Stone GW, et al. D-dimer levels predict ischemic and hemorrhagic outcomes after acute myocardial infarction: a HORIZONS-AMI biomarker substudy. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(2):155-64. doi:10.1007/s11239-013-0953-5.
- Gusev EI, Martynov Mlu, Koltsov IA, et al. Prognostic value of endothelial dysfunction and von Willebrand factor in acute and chronic hemispheric intracerebral hemorrhage. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(8-2):46-52. (In Russ.) Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Кольцов И.А. и др. Прогностическое значение дисфункции эндотелия и фактора фон Виллебранда в остром и отдаленном периодах геморрагического инсульта полушарной локализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(8-2):46-52. doi:10.17116/jnevro201911908246.
- Hamanaka Y, Sotomi Y, Hirata A, et al. Persistent Systemic Inflammation Is Associated With Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients. *Circ J*. 2020;84(3):411-8. doi:10.1253/circj.CJ-19-1006.
- Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*. 2011;117:1071-80. doi:10.1182/blood-2010-01-264507.
- Xiao B, Wang W, Zhang D. Risk of bleeding associated with antiangiogenic monoclonal antibodies bevacizumab and ramucirumab: a meta-analysis of 85 randomized controlled trials. *Onco Targets Ther*. 2018;11:5059-74. doi:10.2147/OTT.S166151.

Состояние брахиоцефальных артерий, белого вещества и коры головного мозга у асимптомных лиц с артериальной гипертензией

Бердалин А. Б., Вишнякова А. Ю., Губский И. Л., Головин Д. А., Лелюк В. Г.

Научно-исследовательский центр радиологии и клинической физиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства. Москва, Россия

Цель. Оценка состояния брахиоцефальных артерий (БЦА), белого вещества и коры головного мозга у асимптомных лиц с артериальной гипертензией (АГ) по данным мультимодального обследования.

Материал и методы. В исследование были включены результаты обследования 147 асимптомных лиц (без ишемического инсульта в анамнезе) с установленным диагнозом АГ (43 пациента, 29,3%) и без таковой. Всем участникам проводили дуплексное сканирование БЦА, транскраниальное дуплексное сканирование, микроэмболюдетекцию в средних мозговых артериях и магнитно-резонансную томографию головного мозга. Выполнен статистический анализ собранных данных с поправкой на возраст и индекс массы тела.

Результаты. У пациентов с АГ чаще выявлялись атеросклеротические бляшки — 37,2 vs 14,4% справа ($p=0,027$) и 41,9 vs 13,5% слева ($p=0,001$), изменения комплекса интима-медиа, больше была степень сужения просвета общих сонных артерий. Была более выражена регионарная атрофия височных долей головного мозга ($p=0,044$ справа и $p=0,046$ слева), центральная атрофия ($p=0,045$), очаговые изменения в перивентрикулярном белом веществе головного мозга ($p=0,004$). Не было выявлено связи между АГ и наличием микрокровоизлияний в головном мозге, а также общим баллом по данным шкалы МОСА (Montreal Cognitive Assessment).

Заключение. У асимптомных лиц с АГ относительно лиц без таковой, при урвненных индексе массы тела и возрасте, более выражены изменения БЦА, но только крупных — общая сонная артерия; более выражены изменения белого вещества и коры головного мозга.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, региональная корковая атрофия, изменения белого вещества головного мозга, профилактика инсульта, болезнь малых сосудов.

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 30/12-2020

Рецензия получена 04/02-2021

Принята к публикации 02/04-2021



Для цитирования: Бердалин А. Б., Вишнякова А. Ю., Губский И. Л., Головин Д. А., Лелюк В. Г. Состояние брахиоцефальных артерий, белого вещества и коры головного мозга у асимптомных лиц с артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):2768. doi:10.15829/1728-8800-2021-2768

State of intra- and extracranial arteries, white matter and cerebral cortex in asymptomatic hypertensive patients

Berdalin A. B., Vishnyakova A. Yu., Gubsky I. L., Golovin D. A., Lelyuk V. G.

Research Center for Radiology and Clinical Physiology, Federal Center for Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency. Moscow, Russia

Aim. To assess the state of intra- and extracranial arteries, white matter and cerebral cortex in asymptomatic hypertensive (HTN) patients according to multimodal examination.

Material and methods. The study included data from 147 asymptomatic individuals (without prior ischemic stroke) with an established HTN ($n=43$; 29,3%) and without it. All participants underwent extracranial duplex ultrasound, transcranial duplex sonography, detection of middle cerebral artery microembolism, and brain magnetic resonance imaging. We performed a statistical analysis of the data obtained, adjusted for age and body mass index.

Results. In patients with HTN, atherosclerotic plaques were more often detected — 37,2 vs 14,4% on the right ($p=0,027$) and 41,9 vs 13,5% on the

left ($p=0,001$). In these patients, intima-media abnormalities and common carotid artery narrowing were also more common. Regional temporal lobe atrophy ($p=0,044$ on the right and $p=0,046$ on the left), central atrophy ($p=0,045$), focal periventricular white matter abnormalities ($p=0,004$) were more pronounced in hypertensive patients. There was no association between HTN and the presence of cerebral microbleeds, as well as the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score.

Conclusion. In asymptomatic hypertensive patients relative to those without HTN, with comparable body mass index and age, head arterial abnormalities are more pronounced, but this regards only large ones — the common carotid artery. In these patients, more pronounced white matter and cerebral cortex changes were revealed.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alex_berdalin@mail.ru

Тел.: +7 (926) 276-88-32

[Бердалин А. Б. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии, ORCID: 0000-0001-5387-4367, Вишнякова А. Ю. — к.м.н. центра, ORCID: 0000-0002-7112-6749, Губский И. Л. — с.н.с. центра, ORCID: 0000-0003-1726-6801, Головин Д. А. — к.м.н., с.н.с. центра, ORCID: 0000-0002-8645-9765, Лелюк В. Г. — д.м.н., профессор, руководитель центра, ORCID: 0000-0002-9690-8325].

Keywords: hypertension, regional cortical atrophy, cerebral white matter abnormalities, stroke prevention, small vessel disease.

Relationships and Activities. The work was carried out within the State Assignment № 056-00171-19-01. Theme registration number AAAA-A19-119042590018-0 dated March 29, 2019.

Berdalin A. B.* ORCID: 0000-0001-5387-4367, Vishnyakova A. Yu. ORCID: 0000-0002-7112-6749, Gubsky I. L. ORCID: 0000-0003-1726-6801, Golovin D. A. ORCID: 0000-0002-8645-9765, Lelyuk V. G. ORCID: 0000-0002-9690-8325.

*Corresponding author: alex_berdalin@mail.ru

Received: 30/12-2020

Revision Received: 04/02-2021

Accepted: 02/04-2021

For citation: Berdalin A. B., Vishnyakova A. Yu., Gubsky I. L., Golovin D. A., Lelyuk V. G. State of intra- and extracranial arteries, white matter and cerebral cortex in asymptomatic hypertensive patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2768. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2768

АГ — артериальная гипертензия, БМС — болезнь малых сосудов, БЦА — брахиоцефальные артерии, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИМТ — индекс массы тела, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОСА — общая сонная артерия, МОСА — Montreal Cognitive Assessment.

Введение

Связь между артериальной гипертензией (АГ) и геморрагическими и ишемическими инсультами не подвергается сомнению, поражение брахиоцефальных артерий (БЦА), к которым приводит АГ, могут обуславливать нарушения кровообращения или кровоизлияние в головной мозг. При АГ ускоряется прогрессирование атеросклероза, прежде всего за счет увеличения вероятности повреждения интимы сосудов высоким артериальным давлением, особенно при его резких перепадах [1]. Характерные деструктивные изменения стенок сосудов при гипертонии — фибриноидный некроз и гиалиноз, плазморрагии, геморрагии, приводят к сужению сосудов мелкого и, возможно, среднего калибра [2]. Не исключено развитие на измененной стенке сосуда тромбозов. АГ считается одной из основных причин развития лакунарных ишемических инсультов [3]. Поскольку размеры инфаркта мозга, соответствующие лакунарному инсульту, являются достаточно условной величиной, нельзя исключать, что более крупные очаги инфарктов головного мозга также могут быть следствием сосудистых изменений при АГ, особенно если другие очевидные причины развития острой фокальной церебральной ишемии — выраженное поражение сердца и (или) атеросклероз БЦА отсутствуют [4].

Длительное течение АГ постепенно приводит к “накоплению” характерных изменений в веществе мозга. Так, совокупность фиксируемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга микрокровоизлияний, очагов гиперинтенсивности в белом веществе, лакунарных инфарктов в сочетании с постепенно прогрессирующими когнитивными расстройствами принято называть “болезнью малых сосудов” (БМС) головного мозга. Процесс связывают с изменениями мелких перфорирующих артерий, артериол, капилляров, венул и мелких вен диаметром от 5 мкм до 2 мм, расположенных в веществе головного мозга (паренхиматозные) и субарахноидальном пространстве (лептоменингеальные) [2]. БМС

является сборной группой патологических изменений разной этиологии, однако именно сопряженный с АГ вариант встречается в большей доле случаев. С морфологической точки зрения изменения сосудов головного мозга при этом характеризуются потерей гладкомышечных клеток меди, отложениями фиброглияльного материала, сужениями просветов и утолщением стенки. Другие морфологические проявления данной формы микроангиопатии — дистальные проявления атеросклероза (микроатеромы) и микроаневризмы [5]. БМС гипертензивной этиологии не только является частой причиной возрастной деменции, но и существенно увеличивает риск инсультов и других сердечно-сосудистых осложнений [6].

Одновременно, выявление конкретных черт, характерных именно для гипертензивной БМС, является достаточно сложной задачей, поскольку и сама АГ и отдельные МРТ-признаки (микрокровоизлияния, очаги гиперинтенсивности в глубоком и перивентрикулярном белом веществе головного мозга и т. п.) ассоциированы с возрастом, наличием другой сопутствующей патологии. В литературе нет единого мнения относительно связи АГ с атрофией коры головного мозга, очагами в белом веществе, микрокровоизлияниями; ряд авторов считает их связанными с возрастом или наличием выраженно-го атеросклероза БЦА [2, 6-8].

В Научно-исследовательском центре радиологии и клинической физиологии осуществляется когортное проспективное исследование по разработке и совершенствованию перспективных направлений первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. Для решения основной задачи этой работы крайне важными являются результаты мультимодального обследования асимптомных лиц с АГ. Это позволит сравнить популяцию исследования с данными других исследовательских групп, получить дополнительные сведения о течении БМС головного мозга у асимптомных лиц, получить базисные данные для анализа субпопуляции перенесших инсульт и решить

вопрос о необходимости введения статистических поправок на наличие АГ при проведении обработки данных в дальнейшем.

Целью настоящей работы явилась оценка состояния БЦА, белого вещества и коры головного мозга у асимптомных лиц с АГ.

Материал и методы

В настоящее проспективное исследование были включены данные 147 асимптомных лиц, обследованных в Научно-исследовательском центре радиологии и клинической физиологии в течение 2019–2020 гг. Критериями не включения были:

- наличие геморрагического или ишемического инсульта;
- наличие транзиторных ишемических атак в анамнезе;
- наличие противопоказаний к проведению МРТ головного мозга;
- наличие онкологического заболевания;
- тяжелое общесоматическое состояние.

Всего обследовано 60 (40,8%) мужчин в возрасте 20–78 лет (средний возраст — 48,3 лет) и 87 (59,2%) женщин в возрасте 24–78 лет (средний возраст — 50,9 лет). У 43 (29,3%) обследованных имелся установленный диагноз АГ. У 2 (1,4%) пациентов имел место инфаркт миокарда в анамнезе, у 2 (1,4%) пациентов диагностировалась мерцательная аритмия, у 13 (8,8%) — сахарный диабет 2 типа.

Диагноз АГ устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями “Артериальная гипертензия у взрослых”, разработанными Российским кардиологическим обществом [9]. Длительность течения АГ у пациентов составила от нескольких месяцев до 10 лет. Все пациенты с АГ получали гипотензивную терапию: 29 пациентов — препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, 7 пациентов — блокаторы рецепторов ангиотензина и 7 пациентов — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента + диуретик.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Всем пациентам было подробно объяснена суть проводимого исследования, после чего участники подписывали добровольное информированное согласие.

Всем участникам исследования проводили осмотр эксперта-невролога с изучением неврологического статуса и оценкой по различным шкалам: модифицированной шкале Пенкин, NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), MOCA (Montreal Cognitive Assessment), высокораз разрешающее дуплексное сканирование экстракраниальных отделов БЦА, транскраниальное дуплексное сканирование артерий основания головного мозга по стандартным методикам на ультразвуковых системах экспертного класса EPIQ7 и EPIQ5 (Philips, США). Собирали данные по наличию, локализации, свойствам атеросклеротических бляшек и степени сужения просвета подключичных, сонных, позвоночных артерий, средних, передних и задних мозговых артерий на уровне разных сегментов, оценивали состояние сосудистой стенки сонных артерий (комплекса интима-медиа), измеряли диаметр, пиковые систолические и конечные диастолические скорости в вышеописанных сосудах, регистрировали наличие деформаций и других изменений. Атеросклеротические

бляшки при ультразвуковом исследовании определяли по стандартной методике [10].

Также проводили транскраниальное доплеровское мониторирование (билатерально) в средних мозговых артериях в течение 1 часа с последующей ручной обработкой данных на сканерах Ангиодин-Универсал (БИОСС, Россия) и регистрацией количества микроэмболических сигналов в единицу времени.

Включенным в исследование лицам также выполняли МРТ головного мозга на томографе с индукцией магнитного поля 3,0 Тл (Discovery 750, GE, США). Степень корковой атрофии оценивали по T1-взвешенным изображениям. Изображения головного мозга каждого из испытуемых анализировались тремя опытными нейрорадиологами независимо друг от друга. Степень атрофии каждой доли больших полушарий (лобной, теменной, височной, затылочной для правого и левого полушария отдельно) оценивали по шкале от 0 до 3, где “0” соответствует отсутствию признаков атрофии, а “3” — выраженным атрофическим изменениям. В качестве итогового балла, характеризующего степень корковой атрофии каждой доли, использовали медиану трех оценок, выставленных разными нейрорадиологами. Степень атрофии структур лимбической системы оценивали по шкале MTA (Medial temporal lobe atrophy score) [11]. При анализе состояния белого вещества головного мозга применяли шкалу Fazekas [12].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных пакетов SPSS Statistics 23.0 (IBM) и R software 3.3.2. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$. Описательную статистику приводили в виде частоты и доли для качественных показателей и среднего $\pm$ стандартное отклонение для количественных. В случае порядковых показателей и количественных показателей с распределением, не соответствующим нормальному, использовали медиану и квартили. Оценку нормальности распределения количественных переменных осуществляли методом построения частотных гистограмм и тестом Холмогорова-Смирнова. При сравнении частоты категорий качественных переменных между пациентами с АГ и без нее с поправкой на индекс массы тела (ИМТ) и возраст, использовали тест Кохрана-Мантеля-Хензеля. При сравнении значений количественных переменных применяли общую линейную модель с ИМТ и возрастом в качестве ковариат. Для порядковых зависимых переменных использовали порядковую регрессию, также с поправкой на ИМТ и возраст. Чтобы оценить степень вмешивающегося влияния ИМТ и возраста отдельно, дополнительно проводили анализ вышеуказанными методами только с поправкой на ИМТ или только с поправкой на возраст.

Результаты

При сопоставлении пациентов с АГ и без таковой по демографическим и фоновым показателям не было обнаружено статистически значимых различий по полу, наличию вредных привычек. Пациенты с АГ, чего и следовало ожидать, были значимо старше ($p < 0,0005$) и имели больший вес (по ИМТ, $p < 0,0005$). Вследствие этого последующие сравнения проводили с поправками на возраст и ИМТ, как вмешивающиеся факторы (таблица 1).

Таблица 1

Основные характеристики включенных в исследование пациентов (n=147)

		АГ		Уровень значимости (p)
		Нет (n=104)	Да (n=43)	
Пол	Женский	57 (54,8%)	30 (69,8%)	0,101
	Мужской	47 (45,2%)	13 (30,2%)	
Курение	Да	21 (20,2%)	10 (23,3%)	0,824
	Нет	83 (79,8%)	33 (76,7%)	
Употребление алкоголя	Да	53 (51,0%)	20 (46,5%)	0,718
	Нет	51 (49,0%)	23 (53,5%)	
Возраст на момент обследования		46,13±14,42	58,77±11,97	<0,0005
ИМТ		26,11±4,79	30,43±5,51	<0,0005

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Частота наличия атеросклеротических бляшек в ОСА

		АГ		Уровень значимости (p)
		Нет	Да	
Справа	Да	15 (14,4%)	16 (37,2%)	0,027
	Нет	89 (85,6%)	27 (62,8%)	
Слева	Да	14 (13,5%)	18 (41,9%)	0,001
	Нет	90 (86,5%)	25 (58,1%)	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

Между группами не было получено достоверных отличий по частоте микроэмболических сигналов в средних мозговых артериях по данным транскраниального доплеровского мониторингирования. Микроэмболические сигналы были зарегистрированы у одного пациента с наличием АГ и двоих пациентов без АГ.

По данным дуплексного сканирования БЦА при введении поправки на ИМТ и возраст у асимптомных лиц с АГ статистически значимо чаще выявлялись атеросклеротические бляшки в правой и левой общих сонных артериях (ОСА) ($p=0,027$ и $p=0,001$, соответственно) (таблица 2). По внутрисосудистым образованиям во внутренних сонных артериях (ВСА) и других сосудах подобных различий получено не было. При АГ статистически значимо чаще встречалось нарушение дифференцировки комплекса интима-медиа на слои как в правой, так и в левой ОСА ($p=0,037$ и $p=0,048$). Степень сужения просветов ОСА также оказалась выше у лиц с АГ, но только после введения поправки на возраст ($p=0,033$ и $p=0,046$ — слева и справа, введение поправки на ИМТ не отразилось на данной закономерности). При этом по скоростям кровотока в БЦА статистически значимых различий получено не было.

Статистически значимых различий при сравнении данных, полученных при транскраниальном дуплексном сканировании, получено не было.

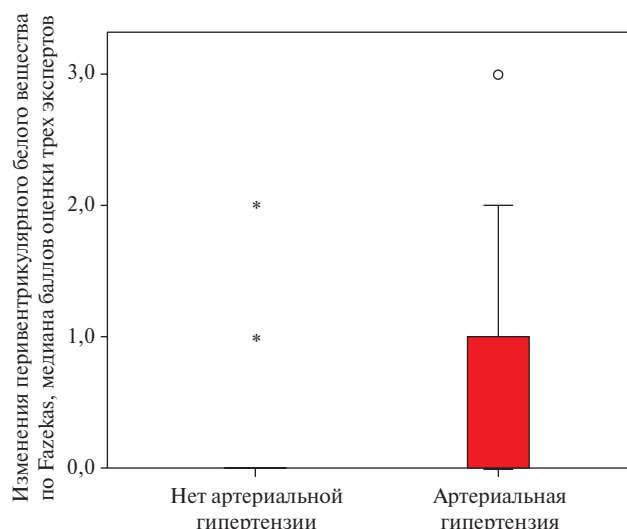


Рис. 1 Балл выраженности изменений белого вещества головного мозга по шкале Fazekas, медиана экспертной оценки (см. материал и методы). Различия статистически значимы с поправкой на возраст и ИМТ ($p=0,004$).

По данным МРТ головного мозга у асимптомных лиц с АГ значимо чаще обнаруживали изменения, характерные для центральной атрофии — 22,6 vs 4,5% ($p=0,045$). При АГ была более выражена регионарная корковая атрофия в височных долях ($p=0,044$ справа и $p=0,046$ слева). Изменения перивентрикулярного белого вещества по Fazekas (после введения поправки на ИМТ и возраст) оказались значимо ассоциированы с АГ (рисунок 1) ($p=0,004$). При этом частота микрокровоизлияний у асимптомных лиц с АГ не была значимо выше (таблица 3) ($p=0,381$ для глубоких и $p=0,089$ для юкстакортикальных). Все изменения, характерные для болезни мелких сосудов головного мозга, были значимо связаны с возрастом (очаги гиперинтенсивности в белом веществе головного мозга, микрокровоизлияния и регионарная атрофия в разных долях головного мозга).

Несмотря на регистрируемые по данным настоящего исследования изменения у асимптомных

Таблица 3

Частота обнаружения различных вариантов
и выраженности микрокровоизлияний в веществе головного мозга по данным МРТ

		АГ		Уровень значимости (p)
		Отсутствует	Имеется	
Имеются ли глубокие микрокровоизлияния?	Единичные	4 (5,7%)	1 (3,2%)	0,381
	Множественные	0 (0%)	1 (3,2%)	
	Нет	66 (94,3%)	29 (93,5%)	
Имеются ли юстакортикальные микрокровоизлияния?	Единичные	1 (1,4%)	0 (0%)	0,089
	Множественные	0 (0%)	2 (6,5%)	
	Нет	69 (98,6%)	29 (93,5%)	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

лиц с АГ, по суммарному баллу шкалы МОСА группы значимо не отличались между собой ($p=0,175$), средний балл в группе без АГ составил $27,18 \pm 2,31$, в группе с АГ — $26,52 \pm 2,15$.

Обсуждение

В соответствии с полученными результатами можно констатировать следующее. У асимптомных лиц нашей когорты, изменения, регистрируемые при мультимодальном обследовании, оказались выражены незначительно, что, вероятно, говорит о достаточности компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы (как анатомических, так и функциональных) на данном этапе развития инволюционных и (или) патологических процессов.

Подтвержден ряд ранее опубликованных закономерностей — об ассоциации АГ с возрастом и наличием метаболического синдрома — возраст и ИМТ, по нашим данным, были статистически значимо больше у пациентов с АГ [5]. Введение поправки на эти показатели позволило выявить ряд феноменов, связанных непосредственно с наличием АГ.

Исследователи, работавшие над изучением соотношения АГ и атеросклероза, не пришли в этом вопросе к единому мнению. Тем не менее, ряд из них вполне обоснованно считает, что АГ ускоряет прогрессирование атеросклероза [1, 7]. Это подтверждается и нашими данными, причем статистически значимые различия частоты выявления атеросклеротических бляшек, нарушений комплекса интима-медиа наблюдались для ОСА, но не для ВСА. Установлено, что атеросклероз в первую очередь поражает сосуды более крупного калибра (начиная с аорты) [13]. Вероятно, на данной стадии процесса, у включенных в исследование асимптомных лиц, изменения во ВСА еще не успели в достаточной мере развиться, чтобы быть обнаруженными. По той же причине не было отличий по состоянию интракраниальных артерий и частоте микроэмболических сигналов в средних мозговых артериях.

Одновременно, несмотря на достаточную сохранность структуры и нормальный уровень ско-

ростей потоков в крупных экстра- и интракраниальных БЦА, изменения микрососудистого русла по-видимому оказались уже достаточно выраженными, о чем свидетельствовали регионарная атрофия височных долей, центральная атрофия, наличие очагов гиперинтенсивности в перивентрикулярном белом веществе, существенно отличавших лиц с АГ от пациентов без нее.

Обращает на себя внимание отсутствие различий по частоте микрокровоизлияний. С одной стороны, далеко не все авторы считают связь между ними и АГ бесспорной [6, 8], с другой, нельзя исключать, что микроаневризмы, по мнению многих исследователей, ответственные за развитие таких патоморфологических изменений, появляются в интракраниальных сосудах мелкого калибра на более поздних стадиях процесса. Косвенным подтверждением этого может служить небольшая частота регистрации микрокровоизлияний в данной группе пациентов и отсутствие статистически значимой разницы по общему баллу шкалы МОСА между пациентами с АГ и без нее.

Заключение

Таким образом, в данном исследовании обнаружено, что у асимптомных пациентов с АГ относительно пациентов без АГ (с поправкой на возраст и ИМТ) более выражен атеросклероз ОСА (частота обнаружения атеросклеротических бляшек, состояние комплекса интима-медиа, степень сужения просвета), при этом АГ не была ассоциирована с изменениями в сосудах более мелкого калибра, в т.ч. интракраниальных. У пациентов с АГ, по данным МРТ головного мозга, также чаще наблюдались явления центральной атрофии, регионарной корковой атрофии в области височных долей, изменения в перивентрикулярном белом веществе, но не микрокровоизлияния.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания № 056-00171-19-01, регистрационный номер темы АААА-А19-119042590018-0 от 29 марта 2019г.

Литература/References

1. Katakami N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *J Atheroscl Thromb.* 2018;25:27-39. doi:10.5551/jat.RV17014.
2. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9:689-701. doi:10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
3. Maksimova MY, Gulevskaya TS. Lacunar stroke. *Zhurnal Nevrol i Psihiatr Im SS Korsakova.* 2019;119(8):13-27. (In Russ.) Максимова М.Ю., Гулевская Т.С. Лакунарный инсульт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2019;119(8-2):13-27. doi:10.17116/jnevro201911908213.
4. Conijn MMA, Kloppenborg RP, Algra A, et al. Cerebral Small Vessel Disease and Risk of Death, Ischemic Stroke, and Cardiac Complications in Patients With Atherosclerotic Disease. *Stroke.* 2011;42(11):3105-9. doi:10.1161/STROKEAHA.110.594853.
5. Liu Y, Dong YH, Lyu PY, et al. Hypertension-Induced Cerebral Small Vessel Disease Leading to Cognitive Impairment. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(5):615-9. doi:10.4103/0366-6999.226069.
6. Meissner A. Hypertension and the brain: A risk factor for more than heart disease. *Cerebrovascular Diseases.* 2016;42:255-62. doi:10.1159/000446082.
7. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol.* 2018;68:335-52. doi:10.1016/j.jhep.2017.09.021.
8. Ungvari Z, Tarantini S, Kirkpatrick AC, et al. Cerebral microhemorrhages: Mechanisms, consequences, and prevention. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;312:H1128-43. doi:10.1152/ajpheart.00780.2016.
9. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda S, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
10. Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(8):917-33. doi:10.1016/j.echo.2020.04.021.
11. Ramusino MC, Altomare D, Bacchin R, et al. Medial temporal lobe atrophy and posterior atrophy scales normative values. *NeuroImage Clin.* 2019;24:101936. doi:10.1016/j.nicl.2019.101936.
12. Berdalin AB, Nikogosova AK, Gubskiy IL, et al. Brain Changes in the White Matter of the Brain White Matter Changes and Cognitive Functions in Asymptomatic Patients. *Bull Exp Biol Med.* 2020;169(5):630-4. doi:10.1007/s10517-020-04942-2.
13. Kälisch H, Lehmann N, Moebus S, et al. Aortic Calcification Onset and Progression: Association With the Development of Coronary Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4):e005093. doi:10.1161/JAHA.116.005093.

Взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани и состояния сосудистой стенки

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Осадчий К. К., Родионова Ю. Н., Джафарова З. Б., Лобанова М. В., Ларионова Ю. С.

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

Цель. Изучить взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) и поражения сосудистой стенки.

Материал и методы. В исследование были включены 318 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (средний возраст 63,5±13,7 лет). Артериальная гипертензия была выявлена у 268 (84,3%) пациентов. Всем пациентам проведена оценка антропометрических данных; показателей липидного спектра; показателей жесткости стенки артерий с расчетом сердечно-лодыжечного индекса (CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index); толщины комплекса интима-медиа; сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии. Проведена компьютерная томография грудной клетки с расчетом объемов ПВЖТ и перикардиальной жировой ткани (ПЖТ).

Результаты. Объем ПВЖТ, в среднем, составил 0,3 [0,2; 0,4] см³. Объем ПВЖТ был статистически значимо выше у лиц с ожирением при сравнении с пациентами с нормальной массой тела: 0,4 [0,3; 0,5] vs 0,25 [0,2; 0,4] см³ (p=0,0007). Объем ПВЖТ был выше у лиц с повышенным уровнем CAVI при сравнении с пациентами с нормальными значениями CAVI: 0,4 [0,3; 0,5] vs 0,3 [0,25; 0,3] (p=0,02). Выявлена статистически значимая корреляционная связь между объемом ПВЖТ и индексом массы тела (r=0,27, p<0,005), окружностью талии (r=0,41, p<0,005), показателем CAVI (r=0,49, p<0,05), нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой арте-

рии (r=0,38, p<0,05). При проведении множественного линейного регрессионного анализа установлена значимая взаимосвязь показателя CAVI с возрастом ($\beta \pm SE$ 0,51±0,15 p=0,002) и с объемом ПВЖТ ($\beta \pm SE$ 0,41±0,13 p=0,005).

Заключение. Результаты свидетельствуют о связи ПВЖТ с висцеральной формой ожирения и показателями жесткости сосудистой стенки.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, периваскулярная жировая ткань, жесткость сосудистой стенки, синдром раннего сосудистого старения, артериальная гипертензия, перикардиальная жировая ткань.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/07-2021

Рецензия получена 01/09-2021

Принята к публикации 24/09-2021



Для цитирования: Подзолков В. И., Брагина А. Е., Осадчий К. К., Родионова Ю. Н., Джафарова З. Б., Лобанова М. В., Ларионова Ю. С. Взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани и состояния сосудистой стенки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):2993. doi:10.15829/1728-8800-2021-2993

Relationship between the volume of perivascular adipose tissue and the vascular wall lesion

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Osadchii K. K., Rodionova Yu. N., Jafarova Z. B., Lobanova M. V., Lariionova Yu. S.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the relationship between the volume of perivascular adipose tissue (PVAT) and the vascular wall lesion.

Material and methods. The study included 318 patients without cardiovascular disease (mean age, 63,5±13,7 years). Hypertension was detected in 268 (84,3%) patients. All patients underwent assessment of anthropometric characteristics, lipid profile, arterial wall stiffness with the estimation of cardio-ankle vascular index, intima-media thickness, brachial artery endothelial vasomotor function. Chest computed tomography was performed with the estimation of the volumes of PVAT and pericardial adipose tissue (PAT).

Results. The volume of PVAT, on average, was 0,3 [0,2; 0,4] cm³. The VAT volume was significantly higher in obese individuals when compared

with patients with normal body weight: 0,4 [0,3; 0,5] vs 0,25 [0,2; 0,4] cm³ (p=0,0007). The VAT volume was higher in individuals with an increased CAVI level when compared with patients with normal CAVI values: 0,4 [0,3; 0,5] vs 0,3 [0,25; 0,3] (p=0,02). A significant correlation was found between the VAT volume and body mass index (r=0,27, p<0,005), waist circumference (r=0,41, p<0,005), CAVI (r=0,49, p<0,05), impaired endothelium-dependent brachial artery vasodilation (r=0,38, p<0,05). When performing multiple linear regression, a significant relationship of CAVI was found with age ($\beta \pm SE$, 0,51±0,15; p=0,002) and volume of PVAT ($\beta \pm SE$, 0,41±0,13; p=0,005).

Conclusion. The results indicate the relationship of PVAT with visceral obesity and vascular wall stiffness parameters.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anna.bragina@mail.ru

Тел.: +7 (903) 628-94-67

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2, директор клиники факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А. Е.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Осадчий К. К. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0001-8202-4492, Родионова Ю. Н. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0003-3461-6703, Джафарова З. Б. — зав. отделением функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 4, ORCID: 0000-0002-7467-3318, Лобанова М. В. — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики Университетской клинической больницы № 4, ORCID: 0000-0003-2300-1914, Ларионова Ю. С. — студент, ORCID: 0000-0002-6665-6526].

Keywords: cardiovascular diseases, perivascular adipose tissue, vascular wall stiffness, early vascular aging syndrome, arterial hypertension, pericardial adipose tissue.

Relationships and Activities: none.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A. E. * ORCID: 0000-0002-2699-1610, Osadchiy K. K. ORCID: 0000-0001-8202-4492, Rodionova Yu. N. ORCID: 0000-0003-3461-6703, Jafarova Z. B. ORCID: 0000-0002-7467-3318, Lobanova M. V. ORCID: 0000-0003-2300-1914, Larionova Yu. S. ORCID: 0000-0002-6665-6526.

*Corresponding author: anna.bragina@mail.ru

Received: 10/07-2021

Revision Received: 01/09-2021

Accepted: 24/09-2021

For citation: Podzolkov V. I., Bragina A. E., Osadchiy K. K., Rodionova Yu. N., Jafarova Z. B., Lobanova M. V., Larionova Yu. S. Relationship between the volume of perivascular adipose tissue and the vascular wall lesion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2993. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2993

АГ — артериальная гипертензия, ГМК — гладкомышечные клетки, ИМТ — индекс массы тела, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, ПА — плечевая артерия, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — перикардальная жировая ткань, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, ХС — холестерин, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, ESC/ESH — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов/European Society of Hypertension (Европейское общество по гипертензии), CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index (сердечно-лодыжечный индекс).

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из наиболее распространенных и социально значимых проблем современной медицины. Несмотря на несомненные достижения в понимании их патогенеза и эволюции, в последнее время пристальное внимание привлекла концепция синдрома раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging — EVA-синдром) [1, 2], согласно которой структурно-функциональные особенности артерий закладываются во внутриутробном периоде, а факторы риска развития ССЗ ускоряют процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы [3]. Одним из основных маркеров раннего сосудистого старения является повышение жесткости сосудов вследствие ремоделирования артерий, обусловленного структурными и функциональными нарушениями матричных белков: увеличением продукции коллагена и истончением эластина [4]. Данные процессы развиваются вследствие дисфункции гладкомышечных клеток (ГМК), возникающей на фоне активации локальных тканевых ренин-ангиотензиновых систем, что способствует миграции ГМК и увеличению синтеза коллагена в меди [5]. Повышение уровня ангиотензина II сопровождается активацией систем матричных металлопротеиназ, ответственных в т.ч. за деградацию эластина и других компонентов базальной мембраны [5].

Доказано, что увеличение жесткости сосудистой стенки способствует развитию ССЗ и является предиктором неблагоприятных исходов [6, 7]. Так, в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), в котором на протяжении 6 лет под наблюдением находились 6992 пациента в возрасте 45-64 лет с нормальными цифрами артериального давления, выявлено, что снижение эластичности сосудистой стенки на одно стандартное отклонение увеличивает риск развития артериальной гипертензии (АГ) на 15% [6]. В метаанализе Vlachopoulos C, et al. (2010) [7], который включил 17 исследований с участием 15877 пациентов, установлено, что ско-

рость распространения пульсовой волны является предиктором ССЗ и их осложнений. Появление и накопление новых данных послужило основанием для включения этих показателей в рекомендации ESC/ESH, 2018 (European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов/European Society of Hypertension, Европейское общество по гипертензии) [8], в качестве сердечно-сосудистых факторов риска.

Пристальный интерес к факторам, запускающим и способствующим прогрессированию синдрома раннего сосудистого старения, обусловлен необходимостью разработки эффективных алгоритмов прогнозирования и диагностики ремоделирования сосудов на ранних стадиях, а также подходов к их коррекции. В настоящее время синдром раннего сосудистого старения диагностируется посредством определения скорости распространения пульсовой волны, толщины комплекса интима-медиа (КИМ), а также оценки сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index), являющегося надежным маркером сосудистой ригидности и не зависящего от артериального давления в момент измерения [9, 10].

В современной литературе дискутируется вклад эктопической жировой ткани в развитие ССЗ [11, 12]. Особую роль в сосудистом ремоделировании отводят дисфункциональной периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ), имеющей особенности анатомического строения [13]. Магистральные артерии отделены от ПВЖТ анатомическими барьерами из коллагеновых волокон, фибробластов, вегетативных нервных окончаний и vasa vasorum, в то время как в сосудах небольшого диаметра и микроциркуляторного русла выраженные ламинарные структуры отсутствуют [13]. Данные особенности обеспечивают непрерывное паракринное взаимодействие провоспалительных, проатерогенных, профибротических адипокинов и цитокинов ПВЖТ с сосудистыми компонентами [13-16]. Уникальные особенности ПВЖТ обусловили большой интерес к по-

ниманию ее роли в развитии и прогрессировании патологических процессов в сосудистом русле.

В связи с этим целью нашего исследования стало изучение взаимосвязи объема ПВЖТ с поражением сосудистой стенки.

Материал и методы

В исследование были включены 318 пациентов (191 мужчина и 127 женщин, средний возраст $63,5 \pm 13,7$ лет), госпитализированных в терапевтические отделения.

Критерии включения: возраст >18 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все участники подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета от 17.07.2019 (протокол № 10-19).

Критерии невключения: симптоматическая АГ, клинические проявления ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни, хроническая сердечная недостаточность II-IV функционального класса, нарушения сердечного ритма, воспалительные заболевания любой этиологии, сахарный диабет 1 и 2 типов, системные заболевания соединительной ткани, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, беременность, психические заболевания.

У всех пациентов оценивались данные анамнеза: степень и продолжительность АГ, статус курения, для оценки выраженности висцерального ожирения проводили антропометрические измерения: определение роста, веса, окружности талии (ОТ); рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{вес (кг)}/\text{рост (м)}^2$.

Наличие избыточной массы тела и ожирения, фенотип (метаболически здоровый/нездоровый) ожирения устанавливали в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, 2017 [17].

Степень АГ определяли в соответствии с рекомендациями ESC/ESH, 2018 [8].

Биохимическое исследование крови проводилось по стандартным методикам. У пациентов оценивали показатели липидного спектра: уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности и низкой плотности (ЛВП и ЛНП, соответственно), триглицеридов (ТГ).

Наличие дислипидемии определяли согласно рекомендациям ESC/EAS (Европейского общества по изучению атеросклероза) по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска, 2019 [18].

Оценку толщины КИМ, выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях осуществляли с помощью ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий на аппарате LOGIQ F6 (GE Healthcare, США). Полученные результаты интерпретировали следующим образом: толщина КИМ $<0,9$ мм — нормальные значения; толщина $0,9 \leq$ КИМ $<1,5$ мм — субклинический атеросклероз; толщина КИМ $\geq 1,5$ мм или локальное утолщение на 0,5 мм по сравнению со значениями КИМ в прилежащих участках сонной артерии — наличие атеросклеротической бляшки [17]. Пациентов с толщиной КИМ $\geq 1,5$ мм в исследование не включали.

Изучение сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии (ПА) проводили на аппарате LOGIQ F6 (GE Healthcare, США) методом оценки эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Измерение диаметра ПА проводили в покое, вазодилатацию оценивали через 30, 60, 90 и 120 сек после быстрой декомпрессии. При изменении диаметра ПА на $>10\%$ от исходного значения, вазодилатацию считали нормальной [19]. В день проведения исследования пациенты исключали прием лекарственных препаратов, табакокурение, употребление кофе.

Для оценки жесткости стенки магистральных артерий использовали прибор VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi, Япония). Расчет показателя жесткости сосудистой стенки CAVI осуществлялся на основе регистрации плетизмограмм 4-х конечностей, электрокардиограммы и фонокардиограммы с использованием специального алгоритма для расчетов (формула Bramwell-Hill) [9]. Исследование проводили после 10-минутного отдыха. У пациентов определяли показатели R-CAVI (CAVI между клапаном аорты и артериями правой голени) и L-CAVI (CAVI между клапаном аорты и артериями левой голени). У каждого пациента рассчитывалось среднее значение CAVI. В качестве нормального рассматривался уровень CAVI $<8,0$, промежуточного — $8,0 < \text{CAVI} < 9,0$, повышенного — $>9,0$ [9].

Всем пациентам выполнялась рентгеновская компьютерная томография грудной клетки в спиральном режиме на томографе Toshiba Aquilion Prime по стандартизованному протоколу с пиковым напряжением на трубке 120 кВ и автоматическим выбором силы тока в диапазоне от 100 до 500 мА, с толщиной среза 1 мм. Объем ПВЖТ и перикардиальной жировой ткани (ПЖТ) определялись полуавтоматическим методом на единственном срезе на уровне переднего отрезка пятого межреберья с использованием специализированного программного обеспечения Tissue Composition Module QCT Pro (Mindways Software, США) после калибровки томографа по специальному фантому.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 10.0 ("StatSoft Inc.", США). При нормальном распределении величин рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). При непараметрическом распределении данных рассчитывали медиану и интерквартильный размах ($Me [Q25\%-Q75\%]$). При межгрупповом сравнении нескольких независимых выборок количественных показателей использовали критерий Краскела-Уоллиса, при сравнении двух независимых выборок — непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для изучения корреляции использовался непараметрический метод Спирмена R. Для оценки статистически значимой связи между показателями и зависимой переменной использовали множественный линейный регрессионный анализ. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Соотношение мужчин и женщин было с небольшим преобладанием мужчин, однако различия не носили характера статистической достоверности ($\chi^2=3,38$,

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Пол: муж/жен, n (%)	191 (60)/127 (40)
Возраст, годы	63,5±13,7
ИМТ, кг/м ²	30,1±6,5
Избыточная масса тела (ИМТ ≥25 кг/м ²), n (%)	93 (29,3)
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²), n (%)	143 (45)
Степень ожирения I/II/III, %	51,2/33,4/15,4
ОТ, см	102,6±19,8
Курение, да/в прошлом/никогда, n (%)	112 (35,3)/15 (4,7)/191 (60)
Стаж табакокурения, лет	36,7±10,6
АГ, n (%)	268 (84,3)
Длительность АГ, лет	13,2±5,8
Медикаментозная терапия АГ	
Отсутствие терапии, n (%)	57 (21,3)
Монотерапия, n (%)	26 (9,7)
Комбинированная терапия, n (%)	185 (69,0)
Дислипидемия, n (%)	272 (85,5)
Общий ХС, ммоль/л	5,44 [4,66; 6,53]
ХС ЛНП, ммоль/л	3,65 [2,85; 4,58]
ТГ, ммоль/л	1,63 [1,1; 2,1]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,86; 1,34]

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

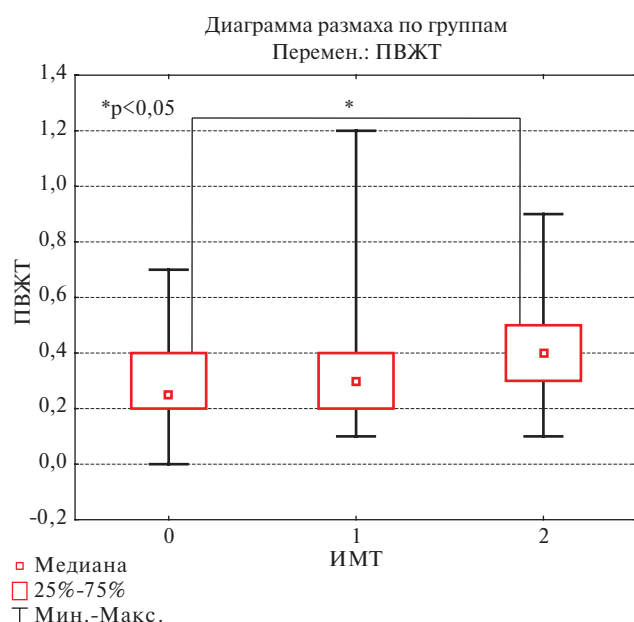


Рис. 1 Средние значения объема ПВЖТ у пациентов с нормальным весом, избыточной массой тела и ожирением.

Примечание: 0 — нормальная масса тела, 1 — избыточный вес, 2 — ожирение.

$p=0,066$). Частота табакокурения, ожирения, дислипидемии в обследованной выборке совпадала с показателями в популяции [20]. У всех пациентов с ИМТ >30 кг/м² имелся абдоминальный тип ожи-

рения. В исследуемой группе выявлялась высокая распространенность АГ — 84,3%.

Объем ПВЖТ в среднем в группе составил 0,3 [0,2; 0,4] см³, ПЖТ — 3 [2,1; 3,9] см³.

При изучении объема ПВЖТ в зависимости от ИМТ установлено, что у лиц с более высоким ИМТ регистрируется более высокий объем ПВЖТ: у лиц с нормальной массой тела (ИМТ <25 кг/м²) объем ПВЖТ составил 0,25 [0,2; 0,4] см³, при избыточной массе тела ($25 \leq$ ИМТ <30 кг/м²) — 0,3 [0,2; 0,4] см³, при ожирении (ИМТ ≥ 30 кг/м²) — 0,4 [0,3; 0,5] см³. Статистически значимые различия имелись между группами с нормальной массой тела и ожирением ($p=0,0007$) (рисунок 1).

При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между объемом ПВЖТ и антропометрическими показателями: ИМТ ($r=0,27$, $p<0,005$) и ОТ ($r=0,41$, $p<0,005$).

Показатель CAVI в среднем составил 8,1 [7,25; 9,05]. При этом его повышенный уровень ($>8,0$) был выявлен у 166 (52,2%) пациентов, что свидетельствует об увеличении у них жесткости сосудистой стенки. Объем ПВЖТ был статистически значимо выше у лиц с повышенным уровнем CAVI при сравнении с пациентами с нормальными значениями CAVI: 0,4 [0,3; 0,5] vs 0,3 [0,25; 0,3] ($p=0,02$) (рисунок 2). Кроме того, была установлена положительная корреляционная связь между объемом ПВЖТ и показателем CAVI ($r=0,49$, $p<0,05$).

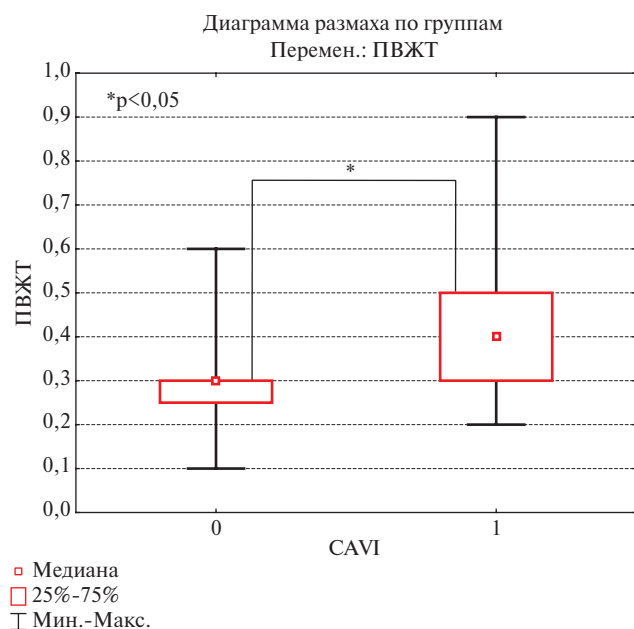


Рис. 2 Средние значения объема ПВЖТ в зависимости от уровня CAVI.

Примечание: 0 — пациенты с нормальным уровнем CAVI, 1 — пациенты с повышенным уровнем CAVI.

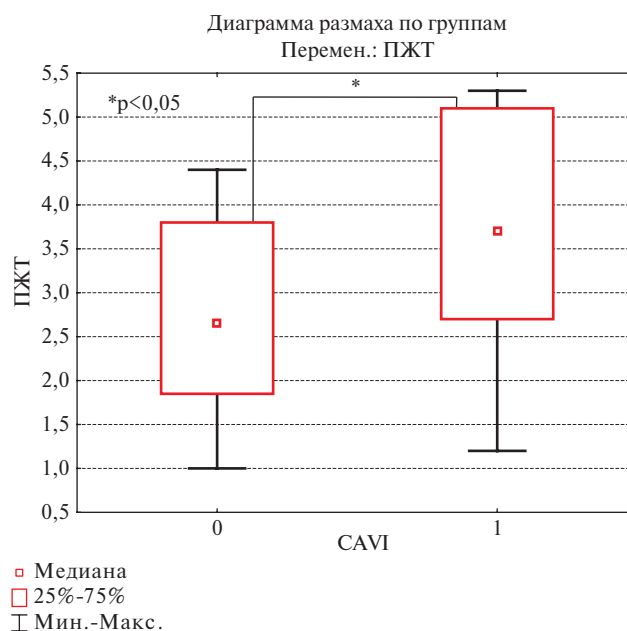


Рис. 3 Средние значения объема ПЖТ в зависимости от уровня CAVI.

Примечание: 0 — пациенты с нормальным уровнем CAVI, 1 — пациенты с повышенным уровнем CAVI.

При изучении объема ПЖТ в зависимости от показателя жесткости сосудистой стенки, установлено, что у пациентов с синдромом раннего сосудистого старения также отмечается более высокий объем ПЖТ: 3,7 [2,7; 5,1] по сравнению с лицами с нормальными значениями CAVI 2,65 [1,85; 3,8] ($p=0,02$) (рисунок 3). Также выявлена положительная корреляционная связь между объемом ПЖТ и показателем CAVI ($r=0,4$, $p<0,05$).

Средние значения показателя толщины КИМ в исследуемой группе составили 0,95 [0,8; 1,0]. При этом у 211 (66%) пациентов выявлено увеличение толщины КИМ $\geq 0,9$ мм. При анализе объемов ПВЖТ и ПЖТ в зависимости от толщины КИМ статистически значимых различий выявлено не было. При изучении взаимосвязи между толщиной КИМ и показателем CAVI, корреляционные связи не установлены.

Нарушение ЭЗВД ПА выявлено у 48 (15,1%) обследованных пациентов. При проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая связь между объемом ПВЖТ и нарушением ЭЗВД ($r=0,38$, $p<0,05$).

Для оценки статистической значимости зависимости CAVI от ряда факторов: возраст, ИМТ, фенотип ожирения, наличие АГ, объем ПВЖТ использовался множественный линейный регрессионный анализ. Результаты анализа свидетельствуют о значимости модели ($R=0,71$, $R_2=0,51$, $p<0,001$). Из всех включенных факторов статистически значимая взаимосвязь показателя CAVI была с возрас-

том ($\beta \pm SE$ 0,51 $\pm$ 0,15, $p=0,002$) и с объемом ПВЖТ ($\beta \pm SE$ 0,41 $\pm$ 0,13, $p=0,005$).

Обсуждение

В настоящее время ПВЖТ, которая является паракринным модулятором сосудистой функции, рассматривается как компонент висцерального ожирения, что подтверждается результатами настоящего исследования. Установлено, что у пациентов с ожирением объем ПВЖТ достоверно выше, чем у лиц с нормальной массой тела. Выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи между объемом ПВЖТ и антропометрическими критериями ожирения (ИМТ и ОТ). В исследовании Framingham Heart Study с участием 1067 пациентов была также продемонстрирована взаимосвязь ПВЖТ с ИМТ, ОТ, а также со степенью кальцификации аорты и коронарных артерий [21].

При ожирении в ПВЖТ увеличивается синтез провоспалительных адипокинов и цитокинов, ответственных за ремоделирование сосудистой стенки, таких как лептин, интерлейкины-6 и 8, фактор некроза опухоли α , ингибитор плазминогена-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 [12, 14, 15]. Доказано, что системная гиперлептинемия способствует разрастанию неointимы [22], инициирует воспалительные процессы и окислительный стресс в сосудистой стенке, потенцирует развитие эндотелиальной дисфункции и увеличение артериальной жесткости [10].

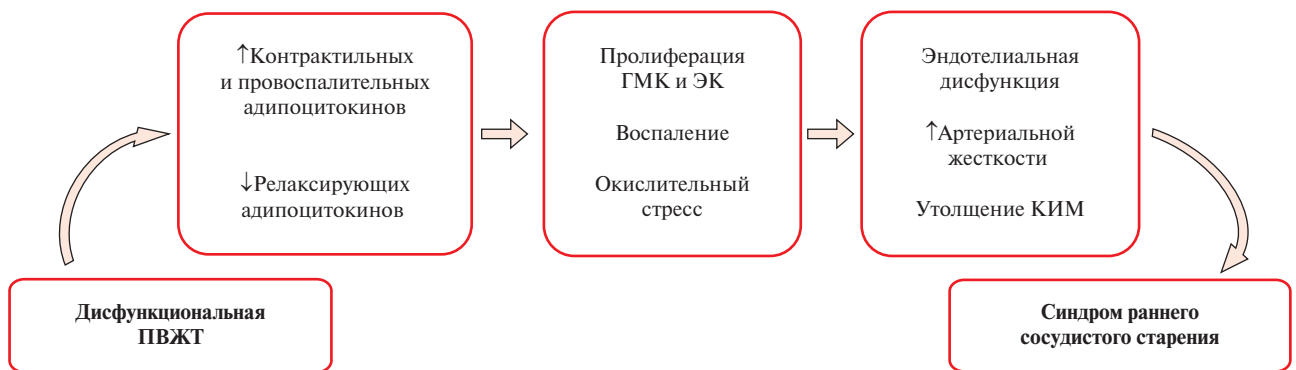


Рис. 4 Роль дисфункциональной ПВЖТ в развитии синдрома раннего сосудистого старения.

Примечание: ГМК — гладкомышечные клетки, КИМ — комплекс интима-медиа, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ЭК — эндотелиальные клетки.

В настоящем исследовании проведено изучение взаимосвязи между объемами ПВЖТ и ПЖТ и скрининговыми маркерами синдрома раннего сосудистого старения: повышенным уровнем CAVI и нарушением ЭЗВД. При этом выявлены достоверно более высокие средние значения ПВЖТ и ПЖТ у пациентов с повышением CAVI при сравнении с лицами, имеющими нормальные значения. Кроме того, установлены положительные корреляционные взаимосвязи между объемами ПВЖТ и ПЖТ, с одной стороны, и показателями CAVI, с другой. Полученные результаты согласуются с данными исследований, в которых была выявлена взаимосвязь между жесткостью сосудистой стенки и биологически активными веществами, вырабатываемыми ПВЖТ [23, 24]. В работе Schnabel R, et al. (2008) [23] с участием 2409 пациентов выявлено, что повышение уровня интерлейкина-6, продуцируемого ПВЖТ, сопряжено с повышением артериальной жесткости. В исследовании Lieb W, et al. (2009) [24] у 2000 пациентов продемонстрирована роль повышения синтеза ингибитора плазминогена-1 в развитии ригидности сосудистой стенки. Кроме того, в работе Korkmaz L, et al. (2014) [25] с участием 155 пациентов с бессимптомной АГ, установлена взаимосвязь между толщиной эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и CAVI.

Оценка объемов ПВЖТ и ПЖТ в зависимости от толщины КИМ у обследованных пациентов показала отсутствие статистически значимых различий. Также не были установлены взаимосвязи между толщиной КИМ и показателями жесткости сосудистой стенки.

Результаты ряда исследований [26, 27] свидетельствуют о наличии взаимосвязи между толщиной КИМ и ЭЖТ. Так, в работе Kocaman SA, et al. (2017) [26] с участием 252 пациентов с АГ, сахарным диабетом и дислипидемией, установлена положительная корреляционная связь между толщиной ЭЖТ и КИМ. При этом, при проведении регресси-

онного анализа, авторами выявлено, что толщина ЭЖТ является независимым предиктором увеличения толщины КИМ. В другом исследовании [27] с участием здоровых женщин в возрасте 40–59 лет с эндотелиальной дисфункцией выявлено статистически значимое повышение показателей артериальной жесткости, толщины КИМ и ЭЖТ у пациенток в постменопаузальном периоде при сравнении с женщинами в пре- и перименопаузе. Авторами установлено, что независимо от возраста, толщина ЭЖТ является предиктором повышения артериальной жесткости [27].

В настоящем исследовании связь между толщиной КИМ и объемами эктопического жира, а также жесткостью сосудистой стенки не прослеживалась, что может быть обусловлено отбором в исследование пациентов без клинически значимых ССЗ. При изучении взаимосвязи между объемом ПВЖТ и нарушением ЭЗВД ПА выявлена достоверная положительная корреляционная связь между этими показателями. Это может быть объяснено имеющимися данными о снижении синтеза адипонектина, оксида азота и повышении эндотелина-1 в дисфункциональной ПВЖТ, что приводит к эндотелиальной дисфункции [14, 28] и, как следствие, нарушению ЭЗВД артерий [29].

В представленном исследовании, по данным проведенного регрессионного анализа, выявлены взаимосвязи показателя жесткости сосудистой стенки с возрастным фактором и объемом ПВЖТ. Эти данные перекликаются с исследованием Pavlovskaya I, et al. (2020) [30], в котором у 1934 пациентов без ССЗ в возрасте 25–65 лет, при проведении бинарного регрессионного анализа, продемонстрирована положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ТГ и показателем CAVI. Кроме того, в этой работе показано, что более высокие показатели CAVI отмечались у лиц мужского пола, пожилых пациентов, лиц с АГ, абдоминальным ожирением, а также с высокими уровнями общего ХС и ХС ЛНП. При этом связь

между показателем жесткости сосудистой стенки и статусом курения, а также с ХС ЛВП отсутствовала [30].

Таким образом, роль ПВЖТ в развитии EVA-синдрома можно представить как комплекс последовательных, неуклонно прогрессирующих патологических процессов, приводящих к сердечно-сосудистому ремоделированию (рисунок 4).

Литература/References

1. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome (review). *J Hypertens*. 2008;26:1049-57. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f82c3e.
2. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:544302. doi:10.3389/fcvm.2020.544302.
3. Nilsson PM, Olsen MH, Laurent S. Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection. Amsterdam: ElsevierInc. 2015. 363p. ISBN: 9780128013878.
4. Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens*. 2013;31(8):1517-26. doi:10.1097/HJH.0b013e328361e4bd.
5. Jiang L, Wang M, Zhang J, et al. Increased aortic calpain-1 activity mediates age associated angiotensin II signaling of vascular smooth muscle cells. *PLoS ONE*. 2008;3(5):e2231. doi:10.1371/journal.pone.0002231.
6. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, et al. Arterial Stiffness and the Development of Hypertension: The ARIC Study. *Hypertension*. 1999;34(2):201-6. doi:10.1161/01.hyp.34.2.201.
7. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *JACC*. 2010;55:1318-27. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061.
8. 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
9. Endes S, Caviezel S, Schaffner E, et al. Associations of novel and traditional vascular biomarkers of arterial stiffness: results of the SAPALDIA 3 cohort study. *PLOSone*. 2016;11 (9):e0163844. doi:10.1371/journal.pone.0163844.
10. Milyagin VA, Milyagina IV, Purygina MA. Volumetric sphygmography method with VaSera VS-1500N: guidelines. Smolensk: SGMA; 2014. (In Russ.) Милягин В.А., Милягина И.В., Пурьгина М.А. Метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500N: методические рекомендации. Смоленск: СГМА; 2014.
11. Orr J, Gentile C, Davy B, et al. Large artery stiffening with weight gain in humans. Role of visceral fat accumulation. *Hypertension*. 2008;51:1519-24. doi:10.1161/HYPERTENSIONA.108.112946.
12. Ferreira I, Snijder MB, Twisk JWR, et al. Central fat mass versus peripheral fat and lean mass: opposite (adverse versus favorable) associations with arterial stiffness? The Amsterdam Growth and health longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2632-39. doi:10.1210/jc.2003-031619.
13. Xia N, Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3425-42. doi:10.1111/bph.13650.
14. Gil-Ortega M, Condezo-Hoyos L, García-Prieto CF, et al. Imbalance between pro and anti-oxidant mechanisms in perivascular adipose tissue aggravates long-term high-fat diet-derived endothelial dysfunction. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e95312. doi:10.1371/journal.pone.0095312.
15. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci*. 2001;47:141-50.
16. Rittig K, Dolderer JH, Balletshofer B, et al. The secretion pattern of perivascular fat cells is different from that of subcutaneous and visceral fat cells. *Diabetologia*. 2012;55(5):1514-25. doi:10.1007/s00125-012-2481-9.
17. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases. National clinical guidelines. Russian Cardiology Society. Russian Scientific Medical Society of Therapists. Antihypertensive League. Association of Clinical Pharmacologists. 2017:3-164. (In Russ.) Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная лига. Ассоциация клинических фармакологов. 2017:3-164. Доступно на https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. (10 June 2021).
18. Mach F, Baigent C, Catapano A, 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.
19. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111-15.
20. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
21. Lehman SJ, Massaro JM, Schlett CL, et al. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):656-61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.007.
22. Schroeter MR, Eschholz N, Herzberg S, et al. Leptin-dependent and leptin-independent paracrine effects of perivascular adipose

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о связи ПВЖТ с висцеральной формой ожирения и показателями жесткости сосудистой стенки.

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

- tissue on neointima formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:980-7. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301393.
23. Schnabel R, Larson MG, Dupuis J, et al. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection. *Hypertension.* 2008;51(6):1651-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105668.
24. Lieb W, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Multimarker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009;119(1):37-43. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816108.
25. Korkmaz L, Cirakoglu OF, Ağaç MT, et al. Relation of epicardial adipose tissue with arterial compliance and stiffness in patients with hypertension. *Angiology.* 2014;65(8):691-5. doi:10.1177/0003319713502120.
26. Kocaman SA, Baysan O, Çetin M, et al. An increase in epicardial adipose tissue is strongly associated with carotid-intima media thickness and atherosclerotic plaque, but LDL only with the plaque. *Anatol J Cardiol.* 2017;17(1):56-63. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2016.6885.
27. Cabrera-Rego JO, Navarro-Despaigne D, Staroushik-Morel L, et al. Association between endothelial dysfunction, epicardial fat and subclinical atherosclerosis during menopause. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30(1):21-7. doi:10.1016/j.arteri.2017.07.006.
28. Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, et al. Adiponectin induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(8):2476-81. doi:10.1073/pnas.0308671100.
29. Tolstov SN, Salov IA, Rebrov AP. Endothelial Dysfunctions and their Correction in Women with Early Postmenopause. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):191-6. (In Russ.) Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(2):191-6. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-191-196.
30. Pavlovská I, Kunzová S, Jakubík J, et al. Associations between high triglycerides and arterial stiffness in a population-based sample: Kardiovize Brno 2030 study. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):170. doi:10.1186/s12944-020-01345-0.

Оценка структурно-функциональных показателей миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и различным гликемическим статусом

Кокожева М. А.¹, Марданов Б. У.², Поддубская Е. А.², Куценко В. А.², Уметов М. А.³, Мамедов М. Н.²

¹ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы". Москва;

²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Москва; ³Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова. Нальчик, Россия

Цель. Изучение структурно-функциональных показателей миокарда у пациентов со стенокардией напряжения и сахарным диабетом (СД) 2 типа в сравнении с больными без СД для выявления сочетанных изменений в гемодинамике.

Материал и методы. В зависимости от гликемического статуса больные распределены на две группы. Первую составили 49 пациентов (средний возраст $57,9 \pm 1,04$ лет, муж/жен 35/14) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД 2 типа, вторую, контрольную — 51 пациент ($60,2 \pm 0,9$ лет, 34/17) с ИБС без СД. Пациенты были анкетированы по стандартному опроснику, включающему социально-демографические показатели, поведенческие факторы риска, клинический статус, учет принимаемых препаратов, сопутствующие заболевания. Проведены лабораторные и инструментальные исследования, включая электрокардиограмму в покое, трансторакальную эхокардиографию и велоэргометрию.

Результаты. Среди больных с ИБС и СД 2 типа артериальная гипертензия встречалась на 20% чаще по сравнению с контрольной группой — 98 vs 78% ($p < 0,004$). По данным электрокардиограммы, сочетание СД и ИБС характеризовалось различными нарушениями ритма и проводимости, которые регистрировались в 2,8 раз чаще по сравнению с группой без СД. По данным эхокардиографии у лиц с СД преобладали признаки гипертрофии, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. Показатели среднего давления в легочной артерии у пациентов с СД оказались выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена ($p < 0,004$).

Согласно результатам нагрузочной пробы, толерантность к физической нагрузке у пациентов в основной группе оказалась ниже, по сравнению с пациентами контрольной группы.

Заключение. Сочетание хронической ИБС с СД 2 типа характеризуется более частой комбинацией с артериальной гипертензией, нарушениями центральной и внутрисердечной гемодинамики, а также гипертрофией левого желудочка. У лиц с СД нарушение систолической и диастолической функции миокарда сочетается с низкой толерантностью к физической нагрузке.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, структурно-функциональные изменения миокарда, неинвазивные инструментальные исследования.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/09-2021

Рецензия получена 01/11-2021

Принята к публикации 09/11-2021



Для цитирования: Кокожева М. А., Марданов Б. У., Поддубская Е. А., Куценко В. А., Уметов М. А., Мамедов М. Н. Оценка структурно-функциональных показателей миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и различным гликемическим статусом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3077. doi:10.15829/1728-8800-2021-3077

Assessment of structural and functional myocardial characteristics in patients with chronic coronary artery disease and various glycemic status

Kokozheva M. A.¹, Mardanov B. U.², Poddubskaya E. A.², Kutsenko V. A.², Umetov M. A.³, Mamedov M. N.²

¹Skifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

Moscow; ³H. M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia

Aim. To study the structural and functional myocardial characteristics in patients with exertional angina and type 2 diabetes in comparison with those without diabetes to identify combined hemodynamic changes.

Material and methods. Patients were divided into two groups depending on the glycemic status. The first group consisted of 49 patients

(mean age, $57,9 \pm 1,04$ years; male/female, 35/14) with coronary artery disease (CAD) and type 2 diabetes, while the second one (control) — 51 patients ($60,2 \pm 0,9$ years, 34/17) with CAD and without diabetes. Patients were surveyed using a standard questionnaire that included socio-demographic parameters, behavioral risk factors, clinical status,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mb_sky@inbox.ru

Тел.: +7 (915) 126-59-54

[Кокожева М. А. — врач кардиолог, ORCID: 0000-0002-2211-8160, Марданов Б. У.* — к.м.н., с.н.с. отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8820-9436, Поддубская Е. А. — к.м.н., Ученый секретарь, руководитель центра координации и мониторинга научно-исследовательской деятельности, ORCID: 0000-0002-9155-9189, Куценко В. А. — н.с. лаборатории биостатистики, аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Уметов М. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-6575-3159, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-7131-8049].

medications received, and comorbidities. Diagnostic investigations were carried out, including resting electrocardiography, transthoracic echocardiography and cycle ergometry.

Results. Among patients with CAD and type 2 diabetes, hypertension occurred 20% more often compared with the control group — 98 vs 78% ($p < 0,004$). According to the electrocardiography, the combination of diabetes and CAD was characterized by various arrhythmias, which were recorded 2,8 times more often than in the group without diabetes. According to echocardiography, signs of left ventricular hypertrophy, systolic and diastolic dysfunction prevailed in people with diabetes. Mean pulmonary artery pressure in patients with diabetes were higher than in patients without carbohydrate metabolism disorders ($p < 0,004$). According to the stress test, exercise tolerance in experimental group patients was lower than in patients in the control group.

Conclusion. The combination of chronic CAD and type 2 diabetes is characterized by a more common combination with hypertension, impaired central and intracardiac hemodynamics, as well as left ventricular hypertrophy. In people with diabetes, impaired systolic and diastolic myocardial function is combined with reduced exercise tolerance.

Keywords: diabetes, coronary artery disease, structural and functional myocardial changes, non-invasive investigations.

Relationships and Activities: none.

Kokozheva M. A. ORCID: 0000-0002-2211-8160, Mardanov B. U.* ORCID: 0000-0002-8820-9436, Poddubskaya E. A. ORCID: 0000-0002-9155-9189, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Umetov M. A. ORCID: 0000-0001-6575-3159, Mamedov M. N. ORCID: 0000-0001-7131-8049.

*Corresponding author:

mb_sky@inbox.ru

Received: 30/09-2021

Revision Received: 01/11-2021

Accepted: 09/11-2021

For citation: Kokozheva M. A., Mardanov B. U., Poddubskaya E. A., Kutsenko V. A., Umetov M. A., Mamedov M. N. Assessment of structural and functional myocardial characteristics in patients with chronic coronary artery disease and various glycemic status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3077. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3077

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФН — физическая нагрузка, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), относятся к числу хорошо изученных нозологий с разработанным алгоритмом оказания высокоспециализированной медицинской помощи (интервенционная кардиология) и методов первичной и вторичной профилактики. То же самое применимо и к сахарному диабету (СД) 2 типа (СД-2): новые сахароснижающие препараты обладают большей эффективностью, скрининг и гликемический контроль в последние годы значительно улучшились [1]. Несмотря на вышесказанное, эти заболевания с каждым годом выявляются у большого количества людей, и являются причиной инвалидизации, осложнений и летальных исходов. У больных СД, некомпенсированных по гликемии, риск сердечно-сосудистой смерти в 5 раз выше, чем у пациентов с умеренной гликемией. Согласно данным Международной федерации диабета (МФД; International Diabetes Federation — IDF), к 2017г у 425 млн человек был выявлен СД, подавляющее большинство случаев пришлось на СД-2. Еще у ~318 млн определялись предшествующие СД состояния, такие как гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, диабет беременных и состояние инсулинорезистентности. Прогнозируется, что заболеваемость СД будет неуклонно прогрессировать с достижением показателя ~552 млн человек к 2030г [2]. По данным европейских исследователей, доля лиц с впервые выявленным СД среди больных, перенесших острые

коронарные события, растет, а число случаев ранее диагностированного заболевания не уменьшается [3]. Еще одним обстоятельством, влияющим на прогноз пациентов с СД, является коморбидность соматических заболеваний [4]. Наряду с этим существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений вносит и диабетическая автономная нейропатия. Исследования показывают, что у больных СД континуум ССЗ имеет ускоренный темп по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена. При ИБС на фоне СД-2 быстрее развивается сердечная недостаточность, чаще встречаются угрожающие жизни нарушения ритма сердца и аневризма левого желудочка (ЛЖ) как исход инфаркта миокарда (ИМ). При наличии нарушений углеводного обмена выше и риск развития повторных ИМ [5].

Комплексное изучение структурно-функциональных особенностей миокарда у больных хронической ИБС является актуальной проблемой, позволяющей разработать эффективные схемы профилактических вмешательств.

Цель настоящего исследования — изучение особенностей структурно-функциональных показателей миокарда с помощью неинвазивных инструментальных исследований у пациентов со стенокардией напряжения и СД-2 по сравнению с больными без СД.

Материал и методы

В когортное клиническое сравнительное исследование было включено 100 пациентов со стенокардией

Таблица 1

Социально-демографические параметры и клиническая характеристика пациентов

Параметры	ХИБС+СД, n=49	ХИБС без СД, n=51	p
Пол муж/жен, n	35/14	34/17	
Средний возраст, лет	57,9±1,04	60,2±0,9	0,09
Курит, n (%)	16 (32,6)	23 (45)	0,28
— мужчины, n	13	18	0,46
— женщины, n	3	5	0,75
Злоупотребление алкоголем, n (%)	8 (16)	11 (21,5)	0,68
— мужчины, n	7	9	0,85
— женщины, n	1	2	0,97
АГ, n (%)	48 (98%)	40 (78%)	0,004
Антигипертензивная терапия, n (%)	37 (77%)	30 (75%)	0,98
Давность АГ, лет	12,2±0,58	11,4±0,47	0,3
Масса тела, кг	85,6±0,71	81±0,61	0,0001
ИМТ, кг/м ²	30,6±0,73	28,2±0,6	0,0124
ОТ, см	100,8±1,07	96,7±1,2	0,012
— мужчины	101,5±1,3	97,8±1,2	0,04
— женщины	98,5±0,94	96±0,99	0,08
Давность СД, лет	7,5±4,6	-	
Пациенты на постоянной сахароснижающей терапии, n (%)	40 (81%)	-	
Стенокардия напряжения ФК I, n (%)	11 (22%)	6 (12%)	0,3
Стенокардия напряжения ФК II, n (%)	17 (35%)	14 (27%)	0,6
Стенокардия напряжения ФК III, n (%)	10 (20%)	21 (41%)	0,04
Стенокардия напряжения ФК IV, n (%)	7 (14%)	6 (12%)	0,7
Средний ФК ХСН (NYHA)	1,9±0,3	1,7±0,4	0,12
Перенесенный ИМ (ПИКС), n (%)	22 (45%)	20 (39%)	0,56

Примечание: ХИБС — хроническая ИБС, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — New-York Heart Association.

напряжения функционального класса (ФК) I-IV, атеросклеротическим и постинфарктным кардиосклерозом, госпитализированных в кардиологические отделения НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва) и ГБУЗ М О Домодедовская ЦГБ (Московская область, г. Домодедово) для планового обследования/лечения. Пациенты включались в исследование с ноября 2018 по декабрь 2019гг. В процессе стационарного лечения диагностическая коронароангиография с целью определения степени и распространенности атеросклеротического поражения коронарных артерий пациентам с ИБС выполнялась на ангиографической установке “Allura Xper FD20” (Phillips, Нидерланды), а также по показаниям — коронарное эндопротезирование.

Критерии отбора пациентов были унифицированы для обоих центров (стабильная ИБС, возраст 35-70 лет).

В зависимости от гликемического статуса больные распределились на две группы. Первую (I группа, основная) составили 49 пациентов (средний возраст 57,9±1,04 лет, муж/жен 35/14) с ИБС и СД-2, вторую, контрольную (II группа) — 51 больной (60,2±0,9 лет, 34/17) с ИБС без СД.

Критерии исключения:

- Возраст <35 и >70 лет.
- СД I типа.
- Бронхиальная астма и обструктивные заболевания легких с дыхательной недостаточностью II-III ст.
- Заболевания системы кровотока.
- Онкологические заболевания.
- Коллагенозы.

- Эндогенные психические заболевания.
- Участие в любом другом исследовании в течение 30 дней перед отбором.

- Пороки сердца и сосудов.
- Миокардиты, кардиомиопатии.
- Печеночная недостаточность, хроническая болезнь почек 4-5 стадий.

Основные социально-поведенческие, антропометрические и клинические параметры анализируемых групп представлены в таблице 1.

Стандартный опрос. Проводился опрос пациентов со сбором паспортных, антропометрических данных, жалоб, анамнеза заболевания (длительность, течение, проводимая терапия, инвазивные вмешательства), анамнеза жизни (сведения о наследственной отягощенности по ССЗ и СД; физическая активность; питание; психологический статус, включая оценку уровня тревоги, депрессии и хронического стресса; состояние основных органов и систем; перенесенные заболевания и операции; наличие хронических заболеваний; климактерический статус для женщин). Информация и сведения о пациентах не разглашались и являлись конфиденциальными. Доступ к этим документам имел непосредственный исследователь, руководитель отделения, координаторы и руководитель проекта. Данные из историй болезни больного (выписного эпикриза) являлись основным материалом для проведения статистической обработки.

К курящим относили лиц, выкуривавших хотя бы одну сигарету/сут. Статус курения в исследовании: курящие и некурящие. Статус потребления алкоголя оцени-

вался по следующим критериям: никогда не употребляли алкоголь в течение последнего года, для мужчин: мало и умеренно <168 г/нед. этанола, много ≥168 г/нед. этанола; для женщин: мало и умеренно <84 г/нед. этанола, много ≥84 г/нед. этанола. Хроническую ИБС диагностировали на основании данных анамнеза, физикального и инструментального обследования (ESC — European Society of Cardiology, 2019) [6]. СД-2 диагностировали на основании данных анамнеза, клинического осмотра, уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (≥6,5%) по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999-2003) [7]. Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали по критериям Европейского общества кардиологов (ESC, 2018) [8].

При верификации диагнозов также учитывалась предшествующая медикаментозная терапия.

Инструментальные исследования

Оценка антропометрических параметров. Для характеристики антропометрических показателей измеряли рост, массу тела, окружность талии (ОТ), рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). ОТ измерялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ (между краем нижнего ребра и крестцовым отделом подвздошной кости). ИМТ (индекс Кетле) рассчитывали, как отношение массы тела в кг к квадрату роста в м по формуле: $ИМТ = m/h^2$, m — масса (кг), h — рост (м).

Гемодинамические параметры. Измерение артериального давления (АД) проводилось стандартным аускультативным методом по Н. С. Короткову с использованием V тона для определения диастолического АД. АД измеряли неинвазивным методом с помощью тонометра на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха в спокойном положении. Цифры АД фиксировались двукратно с интервалом в 2-3 мин с определением среднего значения на основании двух измерений. Проводили подсчет частоты сердечных сокращений за одну мин.

Стандартная электрокардиограмма (ЭКГ) в покое. У всех больных регистрацию ЭКГ в 12 отведениях проводили с помощью компьютерного кардиографического аппарата Schiller AT-10 plus. Оценивались базовый ритм, продолжительность интервала PQ, нарушения проводимости, эктопическая активность, гипертрофия ЛЖ, наличие патологического зубца Q и ишемические изменения миокарда.

Эхокардиография (ЭхоКГ). ЭхоКГ выполнялась трансторакальным доступом в М- и В-режимах. ЭхоКГ-исследование проводилось на аппарате Samsung NM70A (Южная Корея) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в М- и В-режимах. В М-режиме измерения проводили через парастеральный доступ по оси ЛЖ в соответствии с рекомендациями Penn Convention Method. Изучали следующие параметры внутрисердечной гемодинамики: конечный диастолический и систолический размеры (КДР и КСР), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу. Конечный-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ (КДО, мл и КСО, мл) рассчитывали по формуле Teichholtz LE, et al. Фракцию выброса (ФВ, %) ЛЖ оценивали по формуле: $ФВ = [(КДО - КСО)/КДО] \cdot 100$. У пациентов, перенесших ИМ, и с наличием ≥3 зон нарушенной локальной сократимости, ФВ рассчитывалась по методике Simpson JS. Измерялись также размеры корня аорты (мм) и полостей сердца — левого предсердия (мм). Расчёт среднего давления в легочной ар-

терии высчитывался как сумма пикового и среднего градиента давлений на трикуспидальном клапане. Определяли толщину свободной стенки правого желудочка, которая в норме <0,5 см.

Нагрузочная проба (велоэргометрия) проводилась при помощи медицинского велоэргометра Schiller (Швейцария) по стандартному протоколу с непрерывно возрастающей нагрузкой, начиная с 25 Вт в течение 3 мин, следующий прирост нагрузки составлял 25 Вт по 3 мин. Оценивалась величина максимальной нагрузки и степень толерантности к физической нагрузке (ФН), а также максимальная и минимальная частота сердечных сокращений, максимальное и минимальное АД. Проба считалась положительной в случае появления во время ее выполнения объективных признаков ишемии миокарда, при регистрации на ЭКГ горизонтальной, косонисходящей, медленной косовосходящей, корытообразной депрессии или элевации сегмента ST с амплитудой ≥1,5 мм, отстоящей на 80 мсек от точки J. Проба с ФН проведена 22 (45%) и 23 (45%) больным в каждой группе. Данное исследование не проводили пациентам с III ФК хронической сердечной недостаточности, ИМТ ≥35 кг/м², а также имеющим хронические заболевания опорно-двигательного аппарата, которые могли ограничивать процесс педалирования.

Статистический анализ. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica, разработанная для Microsoft Windows. Ввод данных в региональном исследовательском центре осуществлялся в системе ACCESS MS OFFICE. Для расчета статистической достоверности использовались стандартные критерии значимости: χ^2 , t-тест Стьюдента (двухвыборочный) и критерий Фишера (F-тест). Данные представлены в виде средних арифметических (М) значений и ошибок средней (m). Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Анализ факторов риска продемонстрировал, что обе группы были сопоставимы по частоте курения, которое имело место у 33 и 45% больных СД и без него, соответственно. Случаи злоупотребления алкоголем встречались реже: у 16 и 21,5% больных I и II групп, соответственно. При этом стоит отметить, что как случаи курения, так и злоупотребления алкоголем в подавляющем большинстве имели место среди больных мужского пола. Отмечена более высокая средняя масса тела больных ИБС и СД-2 по сравнению с лицами без СД (на 5,7%, $p < 0,05$), которая по значениям ИМТ соответствовала ожирению I ст. Приведенные данные сопровождалась достоверным превалированием абдоминального ожирения среди больных I группы, оцененного по ОТ, которая была > на 4,1 см, чем у больных ИБС без СД ($p < 0,05$).

Средняя длительность АГ у пациентов обеих групп составила 12,2 и 11,4 года соответственно, при этом регулярной антигипертензивной терапии придерживались 77 и 75% больных I и II групп ($p > 0,5$). АГ среди больных I группы име-

Таблица 2

Анализ инструментальных исследований в группе лиц с ИБС с различным гликемическим статусом

Гемодинамические параметры			
	ХИБС+СД, n=49	ХИБС без СД, n=51	p
САД, мм рт.ст.	142,7±1,2	128±1,28	0,0001
ДАД, мм рт.ст.	90,8±0,7	80,4±0,9	0,0001
ЧСС, уд./мин	77,5±1,15	65,5±1,06	0,0001
ЭКГ в покое, n (%)			
ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ	43 (88%)	35 (68,6%)	0,021
Индекс Соколова-Лайона — $RV_{3,6} + SV_{1,2} \geq 28$	34 (69)	26 (51)	0,069
Корнельский вольтажный индекс — $RaVL + SV_3 > 20$ мм	31 (63)	22 (43)	0,048
Нарушения ритма всего	21 (43%)	12 (23,5%)	0,055
Фибрилляция предсердий	10 (20)	5 (10)	0,16
НЖЭС	2 (4)	1 (2)	0,61
ЖЭС II-IV по Lown-Wolf	8 (16)	6 (11,7)	0,57
Нарушения проводимости всего	25 (51%)	9 (18%)	0,001
Блокада ЛНПГ полная	7 (14,3)	4 (7,8)	0,35
Блокада ПНПГ полная	5 (10)	1 (2)	0,10
АВ блокада I ст	8 (16)	3 (5,8)	0,12
Транзиторные СА блокады	5 (10)	1 (2)	0,10
(-) Т на ЭКГ	21 (43%)	11 (21,5%)	0,032
Патологический зубец q на ЭКГ	17 (34%)	12 (23%)	0,27
ЭхоКГ			
ТМЖП, мм	11,9±0,14	10,8±0,15	0,001
ТЗСЛЖ, мм	13,1±0,31	11,8±0,33	0,006
ЛП, мм	38,7±0,37	37,8±0,44	0,12
КДР ЛЖ, мм	58,8±1,1	54,4±1,3	0,01
КСР ЛЖ, мм	38±1,38	32±1,44	0,003
ФВ ЛЖ, %	46,7±0,37	51,2±0,43	0,0001
ПЖ, мм	30,8±0,44	28,3±0,4	0,0001
Среднее давление в ЛА, мм рт.ст.	32,8±1,34	27,6±1,1	0,004
DT, мсек	228±2,02	202±1,7	0,001
Е/А	0,72±0,04	0,89±0,06	0,02
Нарушения локальной сократимости, n (%)	26 (53%)	21 (41%)	0,31
Признаки хронической аневризмы ЛЖ, n (%)	5 (10%)	3 (6%)	0,48

Примечание: ХИБС — хроническая ИБС, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, АВ — атриовентрикулярная, СА — синоатриальная, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, DT — время замедления раннего диастолического наполнения, Е/А — отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка.

ла место на 20% чаще ($p < 0,004$), при этом средние показатели систолического АД ($142,7 \pm 1,2$ vs $128 \pm 1,28$ мм рт.ст.) и диастолического АД ($90,8 \pm 0,7$ vs $80,4 \pm 0,9$ мм рт.ст.) у них также превышали аналогичные показатели группы сравнения ($p < 0,001$, в обеих группах) (таблица 2). Выявленные изменения сопровождались превалированием ЭКГ-признаков гипертрофии ЛЖ. Индексы Соколова-Лайона и Корнельский на ЭКГ в покое были выявлены у 88% больных с СД-2 и у 68,6% во II группе ($p = 0,02$). Особенности ЭКГ в покое при сочетании ИБС и СД-2 также явились нарушениями проводимости различного характера и типа, регистрировавшиеся в 2,8 раз чаще ($p = 0,001$) по срав-

нению с группой больных ИБС без гликемических нарушений. В частности, общее количество больных с желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями ритма в I группе практически в 2 раза превышало таковое во II группе — 45 vs 23,5%, соответственно ($p = 0,055$). Указанные особенности сопровождались более частой регистрацией отрицательных зубцов Т желудочкового комплекса у больных с СД — 43 vs 21,5% ($p = 0,03$). В целом, частота рубцовых изменений по ЭКГ в обеих группах была сопоставимой.

В рамках исследования были изучены структурно-функциональные изменения миокарда с помощью ЭхоКГ (таблица 2). Особенности ЭхоКГ

Таблица 3

Показатели нагрузочной пробы у пациентов с ИБС с различным гликемическим статусом

	Велоэргометрия		p
	ХИБС+СД, n=49	ХИБС без СД, n=51	
Всего исследований, n (%)	22 (45)	23 (45)	
Положительная проба с ФН, n (%)	14 (64)	10 (43)	0,29
Средняя макс. нагрузка, Вт	71,3±1,65	79,7±1,9	0,0012
Среднее время педалирования, мин	6,2±0,33	8,4±0,29	0,0001
ТФН:			
— высокая, n (%)	0	4 (18)	0,10
— средняя, n (%)	5 (23)	10 (43)	0,20
— низкая, n (%)	17 (77)	9 (39)	0,069

Примечание: ТФН — толерантность к ФН, ХИБС — хроническая ИБС.

явились превалирование гипертрофии ЛЖ, оцениваемой по ТМЖП и ТЗСЛЖ в группе больных ИБС и СД-2. В этой группе также чаще выявлялись признаки систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. КДР ЛЖ в I группе составил $58,8 \pm 1,1$ vs $54,4 \pm 1,3$ мм в группе пациентов с ИБС без СД ($p < 0,01$). Аналогичная тенденция отслеживалась и по КСР ЛЖ — $38 \pm 1,38$ vs $32 \pm 1,44$ мм ($p < 0,003$). В группе лиц с ИБС и СД-2 ФВ ЛЖ оказалась достоверно ниже контрольной группы. Показатель ДТ, характеризующий диастолическую функцию ЛЖ, у больных с СД оказался на 26% выше по сравнению с контрольной группой — $228 \pm 2,02$ и $202 \pm 1,7$ мсек, соответственно ($p < 0,001$).

Оценка нарушений сократимости миокарда по данным ЭхоКГ выявила следующее. Среди больных СД-2 на 12% чаще регистрировались случаи нарушений как локальной сократимости, так и диффузного характера гипокинезии, а ЭхоКГ-признаки хронической аневризмы ЛЖ на 6%, но различия не достигли статистической значимости. В то же время, показатели среднего давления в легочной артерии имели достоверные межгрупповые различия ($p < 0,004$) у больных ИБС с и без СД — $32,8 \pm 1,34$ и $27,6 \pm 1,1$ мм рт.ст., соответственно.

Для оценки толерантности к ФН пациентов с ИБС были проанализированы результаты велоэргометрической пробы (таблица 3). Частота положительной пробы с ФН в обеих группах оказалась сопоставимой без статистически значимого различия (64 и 43%, соответственно), что может объясняться малым числом проведенных исследований ($n=22$ в I группе и $n=23$ во II). Толерантность к ФН у пациентов в основной группе оказалась ниже, чем у пациентов в контрольной группе. Об этом можно судить по средней достигнутой максимальной нагрузке, которая составила $71,3 \pm 1,65$ и $79,7 \pm 1,9$ Вт ($p < 0,001$), соответственно; статистически различалось и среднее время педалирования больными I и II групп: $6,2 \pm 0,33$ vs $8,4 \pm 0,29$ мин ($p < 0,0001$).

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено изучению клинических особенностей сочетания СД-2 и стенокардии напряжения у больных с ИМ в анамнезе или без него. Актуальность проблемы обусловлена частым сочетанием этих двух заболеваний. Согласно метаанализу, включившему данные 4549481 пациентов с СД-2 (средняя продолжительность $10,4 \pm 3,7$ лет) ССЗ выявлены в 32,2% случаев. Более того, ССЗ оказались причиной $>50\%$ смертей (ИМ и мозговой инсульт) среди больных СД [9]. В исследовании, проведенном в Нидерландах ($n=53\ 602$, СД-2), было продемонстрировано, что наличие СД увеличивало риск смерти на 86%, госпитализаций по поводу острого ИМ — на 69%, инсульта — на 57% и хронической сердечной недостаточности — на 85% [10]. Согласно российским данным, в структуре смертности среди больных СД-2 кардиологические заболевания, обусловленные атеросклерозом, составляют 33%, а мозговой инсульт — 13%, причем за последние 5 лет эта тенденция изменилась незначительно [11].

Стоит отметить достаточно высокую встречаемость АГ, которая в настоящем исследовании среди больных ИБС и СД достигала 98%, достоверно превышая аналогичный показатель группы сравнения на 20%. При этом достоверно различались средние значения систолического и диастолического АД. АГ и ИБС являются наиболее часто встречаемыми заболеваниями у больных СД-2, которые имеют тесную связь с продолжительностью гликемических нарушений [12]. По данным проспективного Фремингемского исследования, после коррективки на возраст, пол и факторы риска, риск ИБС был в 1,38 раза выше на каждые 10 лет продолжительности СД (95% доверительный интервал 0,99–1,92), а риск смерти от ИБС оказался в 1,86 раз выше (1,17–2,93) [13]. В целом, в развитии ССЗ, связанных с атеросклерозом, у больных СД играет важную роль не только неадекватный гли-

кемический контроль, но и другие факторы риска, имеющие важное прогностическое значение. Американские исследователи сообщают, что только каждый пятый пациент одновременно контролирует уровень важных факторов риска: гликемии, уровня АД, холестерина липопротеинов низкой плотности и курения [14].

Анализ результатов исследования ЭКГ показал, что сопряженное течение СД и ИБС в комбинации с АГ (98% пациентов) характеризовалось превалированием признаков гипертрофии ЛЖ, а также различного рода нарушений проводимости, что оказалось статистически значимым по сравнению с группой лиц с ИБС без СД. По литературным данным наличие СД у больных АГ сопряжено с более выраженным нарушением электрофизиологических свойств миокарда, чем у больных без нарушения углеводного обмена. При этом отмечаются изменения процессов реполяризации и деполаризации миокарда [15]. Кроме того, продемонстрировано, что нарушение регуляции синусового узла при сочетании ИБС и СД-2 выявляется чаще по сравнению с пациентами с ИБС без гликемических нарушений [16].

В проведенном исследовании, особенностями параметров внутрисердечной гемодинамики больных ИБС в зависимости от гликемического статуса в сочетании с АГ явились превалирование толщины стенок, а также более выраженные нарушения как систолической, так и диастолической функций ЛЖ. Согласно опубликованным результатам китайского исследования, у пациентов с впервые выявленным СД-2 и АГ диагностируются функционально-структурные изменения миокарда в виде увеличения ТМЖП, ТЗСЛЖ, КДР, размера левого предсердия и снижения ФВ ЛЖ [17]. Существует мнение, что диастолическая дисфункция при СД свидетельствует о развитии синдрома жесткого миокарда. При динамическом наблюдении у данных пациентов также отмечается ухудшение систолических показателей сократительной функции миокарда ЛЖ и правого желудочка [18].

С помощью тредмил-теста у больных СД-2 удается диагностировать ишемию миокарда у каждого второго пациента. По мнению зарубежных экспертов, нагрузочные пробы у лиц с СД имеют важное значение и для выявления безболевого ишемии

миокарда, частота которой достигает 37% [19]. По данным российских исследований безболевого ишемия у больных СД-2 при комплексном обследовании с применением суточного холтеровского мониторингирования и нагрузочной пробы выявляется у каждого пятого пациента. Такие показатели как длительность СД, отягощенная наследственность по ИБС, ОТ, уровень гликированного гемоглобина, наличие диастолической дисфункции, гипертрофии ЛЖ, выраженность дистальной полинейропатии имеют корреляционную связь с безболевым ишемией миокарда [20].

Ограничения исследования. Для оценки толерантности к ФН, велоэргометрия проведена у 45% больных в каждой группе. При сопоставимых исходных показателях клинического статуса, выявлены различия по достигнутой максимальной нагрузке и времени педалирования, которое у больных с СД и ИБС оказалось на 35,4% меньше. Полученные данные могут быть связаны с индивидуальной степенью переносимости ФН, поэтому необходимы дальнейшие наблюдения.

Заключение

Таким образом, стоит отметить достаточно высокую частоту АГ, выявленную в настоящем исследовании среди больных ИБС и СД, которая достигала 98%, статистически значимо превышая аналогичный показатель группы сравнения на 20%. Согласно данным сравнительного исследования, при сочетании хронической формы ИБС с СД-2 в комбинации с АГ наблюдаются нарушения центральной и внутрисердечной гемодинамики. Нарушения систолической и диастолической функции миокарда также сочетаются с низкой толерантностью к ФН. Следует обратить внимание, что последующее выявление структурно-функциональных изменений миокарда с помощью инструментальных исследований имеет важное прогностическое значение в разработке стратегии комплексного профилактического вмешательства с целью предотвращения сердечно-сосудистых осложнений.

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

Литература/References

1. NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. Lancet. 2018;392(10152):1072-88. doi:10.1016/S0140-6736(18)31992-5.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018;138:271281. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.023.
3. Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, et al. EUROASPIRE V collaborators. Screening for Glucose Perturbations and Risk Factor Management in Dysglycemic Patients with Coronary Artery Disease-A Persistent Challenge in Need of Substantial Improvement: A Report From ESC EORP EUROASPIRE V. Diabetes Care. 2020;43(4):726-33. doi:10.2337/dc19-2165.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes,

- and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
5. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, et al. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):5-56. (In Russ.) Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5-56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
7. Screening for Type 2 Diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. Geneva: World Health Organization, 2003, 48 p.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group, 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
9. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83. doi:10.1186/s12933-018-0728-6.
10. Heintjes EM, Houben E, Beekman-Hendriks WL, et al. Trends in mortality, cardiovascular complications, and risk factors in type 2 diabetes. *Neth J Med.* 2019;77(9):317-29.
11. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and the structure of antihyperglycemic therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, status 2017. *Diabetes.* 2018;21(3):144-59. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространённость, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017г. Сахарный диабет. 2018;21(3):144-59. doi:10.14341/DM9686.
12. Mekhdiev SK, Mustafaev II, Mamedov MN. Peculiarities of glycemic status and risk factors in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus in the Azerbaijani population. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(6):85-91. (In Russ.) Мехдиев С.Х., Мустафеев И.И., Мамедов М.Н. Особенности гликемического статуса и факторы риска у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа в азербайджанской популяции. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):85-91. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-85-91.
13. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care.* 2004;27(3):704-8. doi:10.2337/diacare.27.3.704.
14. Das RN. Relationship between Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease. *Curr Diabetes Rev.* 2016;12(3):285-96. doi:10.2174/1573399812666160105111811.
15. Tatarchenko IP, Pozdnyakova NV, Denisova AG, et al. Clinical and instrumental analysis of ventricular arrhythmias in diastolic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology problems.* 2015;2:21-7. (In Russ.) Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Денисова А.Г. и др. Клинико-инструментальный анализ желудочковых нарушений ритма при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2015;2:21-7. doi:10.14341/probl201561221-27.
16. Nuzhdina EV, Davydova EV. Features of dysregulation of the pacemaker activity of the sinus node of the heart in patients with ischemic heart disease, diabetes mellitus and a combination of these pathologies. *Perm Medical Journal.* 2016;33(6):17-23. (In Russ.) Нуждина Е.В., Давыдова Е.В. Особенности дисрегуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и при сочетании данных патологий. Пермский медицинский журнал. 2016;33(6):17-23.
17. Zhao Z, Hou C, Ye X, et al. Echocardiographic Changes in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients with and without Hypertension. *Med Sci Monit.* 2020;26:e918972-1-e918972-8. doi: 10.12659/MSM.918972.
18. Golukhova EZ, Mustafaeva AZ. The effect of type 2 diabetes mellitus on the diastolic function of the left ventricular myocardium in patients with coronary heart disease. *Creative Cardiology.* 2013;2:46-52. (In Russ.) Голухова Е.З., Мустафаева А.З. Влияние сахарного диабета 2 типа на диастолическую функцию миокарда левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца. Креативная кардиология. 2013;2:46-52.
19. Sharda M, Soni AK, Meena S, et al. A Prospective Study on Utility of Exercise Treadmill Test in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *J Assoc Physicians India.* 2016;64(11):32-7. doi:10.18203/2349-3933.ijam20211055.
20. Prasad DS, Kabir Z, Revathi Devi K, et al. Prevalence and Risk factors for Silent Myocardial ischemia (PRISM): A clinico observational study in patients of type 2 diabetes. *Indian Heart J.* 2019;71(5):400-5. doi:10.1016/j.ihj.2019.12.002.

О возможности использования оценки риска инсульта у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий для решения вопроса о целесообразности проведения чреспищеводной эхокардиографии перед кардиоверсией

Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Орлов Ю. А.

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. Тверь, Россия

Цель. Изучить возможность использования качественных градаций риска инсульта для оценки вероятности выявления у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) тромба в ушке левого предсердия (УЛП) и решения вопроса о целесообразности проведения чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) перед восстановлением синусового ритма.

Материал и методы. ЧП-ЭхоКГ перед плановой кардиоверсией выполнена 590 больным персистирующей ФП, из которых у 316 (53,6%) риск инсульта был высоким (клапанная ФП, больные гипертрофической кардиомиопатией, оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc >1 у мужчин и >2 у женщин), а у 274 (46,4%) — невысоким. Адекватную антикоагулянтную терапию (АКТ) ≥3 нед. до планируемой кардиоверсии получали 164 (51,9%) пациента с высоким риском инсульта и 151 (55,1%) пациент с невысоким риском. Остальные пациенты либо не получали адекватной АКТ, либо получали ее <3 нед.

Результаты. В группе больных, получавших адекватную АКТ ≥3 нед., тромб в УЛП был выявлен у 23 (14,0%) пациентов с высоким риском инсульта и у 8 (5,3%) пациентов с невысоким риском ($p<0,05$). У больных, не получавших адекватную АКТ или получавших ее <3 нед., тромб в УЛП был выявлен у 60 (39,5%) пациентов с высоким риском инсульта и у 22 (17,9%) пациентов с невысоким риском ($p<0,005$). Таким образом, высокий риск инсульта почти в 3 раза повышает шансы выявления тромба в УЛП как у больных, не получающих адекватную АКТ (отношение шансов (ОШ) =2,99, 95%

доверительный интервал: 1,70-5,26; $p<0,001$), так и у больных, получающих адекватную АКТ (ОШ =2,92, 95% доверительный интервал: 1,26-6,74; $p=0,012$).

Заключение. У больных с персистирующей ФП с невысоким риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc целесообразно использовать тактику восстановления синусового ритма после выполнения ЧП-ЭхоКГ без предварительной 3-недельной АКТ. У больных с высоким риском инсульта ЧП-ЭхоКГ перед кардиоверсией целесообразно выполнять даже после адекватной антикоагулянтной подготовки.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инсульт, тромбоз ушка левого предсердия, чреспищеводная эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/01-2021

Рецензия получена 03/03-2021

Принята к публикации 12/06-2021



Для цитирования: Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Орлов Ю. А. О возможности использования оценки риска инсульта у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий для решения вопроса о целесообразности проведения чреспищеводной эхокардиографии перед кардиоверсией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2783. doi:10.15829/1728-8800-2021-2783

Stroke risk assessment in patients with persistent atrial fibrillation to consider performing pre-cardioversion transesophageal echocardiography

Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Orlov Yu. A.

Tver State Medical University. Tver, Russia

Aim. To study the potential of stroke risk assessment to evaluate the probability of detecting left atrial appendage (LAA) thrombus in patients with persistent atrial fibrillation (AF) to consider performing transesophageal echocardiography (TEE) before cardioversion.

Material and methods. TEE before elective cardioversion was performed in 590 patients with persistent AF, of whom 316 (53,6%) had a high stroke risk (valvular AF, hypertrophic cardiomyopathy, CHA₂DS₂-VASc score >1 in men and >2 in women), and 274 (46,4%) — not high. Adequate anticoagulation at least 3 weeks prior to elective cardioversion was received by 164 (51,9%) patients with a high stroke risk and 151 (55,1%) patients with a low risk. The rest of patients either

did not receive adequate anticoagulation or received it for less than 3 weeks.

Results. In the group of patients who received anticoagulation at least 3 weeks, LAA thrombus was detected in 23 (14,0%) patients with a high stroke risk and in 8 (5,3%) patients with a low risk ($p<0,05$). In patients who did not receive adequate anticoagulation or received it for less than 3 weeks, LAA thrombus was identified in 60 (39,5%) patients with a high stroke risk and in 22 (17,9%) patients with a low risk ($p<0,005$). Thus, a high stroke risk almost 3 times increases the likelihood of LAA thrombus detection in patients who did not receive adequate anticoagulation (odds ratio, 2,99; 95% confidence interval: 1,70-5,26;

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mazur-tver@mail.ru

Тел.: +7 (903) 695-90-92

[Мазур Е. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-8879-3791, Мазур В. В. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0003-4818-434X, Баженов Н. Д. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0003-0511-7366, Орлов Ю. А. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-9114-0436].

$p < 0,001$) and in patients receiving adequate anticoagulation (odds ratio, 2,92; 95% confidence interval: 1,26-6,74; $p = 0,012$).

Conclusion. In patients with persistent AF with a low stroke risk according to CHA₂DS₂-VASc score, TEE before sinus rhythm restoration in patients without 3-week anticoagulation should be considered. In patients with a high stroke risk, performing pre-cardioversion TEE is advisable even after adequate anticoagulation.

Keywords: atrial fibrillation, stroke, left atrial appendage thrombosis, transesophageal echocardiography.

Relationships and Activities: none.

Mazur E. S.* ORCID: 0000-0002-8879-3791, Mazur V. V. ORCID: 0000-0003-4818-434X, Bazhenov N. D. ORCID: 0000-0003-0511-7366, Orlov Yu. A. ORCID: 0000-0001-9114-0436.

*Corresponding author:
mazur-tver@mail.ru

Received: 23/01-2021

Revision Received: 03/03-2021

Accepted: 12/06-2021

For citation: Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Orlov Yu. A. Stroke risk assessment in patients with persistent atrial fibrillation to consider performing pre-cardioversion transesophageal echocardiography. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2783. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2783

АКТ — антикоагулянтная терапия, ДИ — доверительный интервал, КМП — кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП).

Введение

Согласно современным рекомендациям [1, 2], проведение кардиоверсии при пароксизме фибрилляции предсердий (ФП) продолжительностью >48 ч возможно либо после выполнения чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ), подтвердившей отсутствие противопоказаний к восстановлению синусового ритма, либо после проведения антикоагулянтной терапии (АКТ) на протяжении, как минимум, 3 нед. Выполнения ЧП-ЭхоКГ перед восстановлением синусового ритма после 3-недельной антикоагулянтной подготовки не требуется. Между тем, АКТ не гарантирует безопасность проведения кардиоверсии, поскольку снижает, но не исключает возможность предсердного тромбообразования. По данным систематического обзора Zhan Y, et al. [3], частота выявления тромбов в ушке левого предсердия (УЛП) у больных с персистирующей ФП, не получающих АКТ, варьирует от 27,1 до 8,9%, у больных, получающих субтерапевтические дозы антикоагулянтов, — от 11,7 до 5,1%, а у больных, получающих адекватную АКТ, — от 8,3 до 0,5%.

Средняя частота выявления тромбов в исследованиях, вошедших в обзор Zhan Y, et al., составляет $8,6 \pm 0,07\%$, а средняя частота инсульта в первую нед. после кардиоверсии, по данным систематического обзора Klein AL, et al. [4], в ~6 раз ниже — $1,4 \pm 1,3\%$. Таким образом, на 6 не выявленных до кардиоверсии тромбов УЛП приходится 1 случай посткардиоверсионного инсульта. Оценив вероятность наличия тромба в УЛП у конкретного пациента, можно принять обоснованное решение о целесообразности проведения ему ЧП-ЭхоКГ перед восстановлением синусового ритма.

В настоящее время выявлено большое число предикторов тромбоза УЛП, начиная от группы крови [5] и заканчивая показателями стрейна ле-

вого предсердия в фазы резервуара и кондуита [6]. Однако до сих пор не создано прогностической модели, позволяющей оценить вероятность выявления у больного с ФП тромбоза УЛП, подобно тому, как шкала CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category, шкала для оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП) позволяет оценить только вероятность развития у него инсульта.

Наличие причинно-следственной связи между предсердным тромбозом и развитием тромбоэмболических осложнений (ТЭО) стало основанием для проведения ряда исследований, показавших, что оценка риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc позволяет оценить вероятность выявления тромба в УЛП при ЧП-ЭхоКГ [7]. Например, в работе Wyrembak J, et al. [8] было показано, что частота выявления тромбов в УЛП у подготовленных к катетерной аблации больных с ФП и оценкой по шкале CHA₂DS₂-VASc от 0 до 4 баллов составляет 0,14%, а у больных с оценкой >4 баллов — 2,8%.

Однако, в общем, шкала CHA₂DS₂-VASc оказалась недостаточно информативной для прогнозирования тромбоза УЛП [9], причиной чего может быть использование количественной оценки по этой шкале. Между тем, критерии оценки риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc различаются для мужчин и женщин. Так, у мужчин оценка в 2 балла указывает на высокий риск инсульта, а у женщин — на промежуточный. Кроме того, шкала CHA₂DS₂-VASc не может быть использована у больных с гемодинамически значимым митральным стенозом, больных с протезами митрального клапана и больных гипертрофической кардиомиопатией (КМП), у которых наличие ФП само по себе указывает на высокий риск ТЭО. В связи с этим

представляется актуальным изучение взаимосвязи между качественной оценкой риска ТЭО (низкий, промежуточный, высокий) у больных с персистирующей ФП и вероятностью выявления у них тромба в УЛП при ЧП-ЭхоКГ.

Цель работы — изучить возможность использования качественных градаций риска инсульта для оценки вероятности выявления у больных с персистирующей ФП тромба в УЛП и решения вопроса о целесообразности проведения ЧП-ЭхоКГ перед восстановлением синусового ритма.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер, было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России и согласовано с администрацией лечебного учреждения, на базе которого проводилось. Все больные при поступлении в стационар давали письменное информированное согласие на использование результатов выполненных им исследований в научных целях.

Материалом для исследования послужил регистр ЧП-ЭхоКГ, выполненных одним из авторов настоящей статьи в 2011–2018 гг. ЧП-ЭхоКГ выполнялась на аппаратах Vivid E9 и Vivid S70 (GE, США) чреспищеводным матричным мультиплановым фазированным датчиком (2D/3D/4D) 6VT-D. Сканирование УЛП осуществлялось из среднепищеводного доступа в сечениях от 0 до 180° с пошаговым интервалом 10–30°. Тромбы в УЛП определялись как дискретные эхопозитивные массы, отличные по плотности от эндокарда и гребенчатых мышц.

Включение пациентов в регистр началось после выполнения оператором первых 50 ЧП-ЭхоКГ, результаты которых формально можно было бы считать достоверными. На момент анализа регистр содержал данные о 677 исследованиях, из которых 590 были впервые выполнены пациентам с персистирующей ФП. Результаты повторных исследований, выполненных больным с ранее выявленным тромбом, в настоящей работе не анализировались.

Из 590 включенных в исследование пациентов 315 (53,4%) были подготовлены к кардиоверсии, т.е. ≥3 нед. получали адекватную АКТ. Остальные 275 (46,6%) пациентов были признаны неподготовленными к кардиоверсии, поскольку: 1) принимали антикоагулянты <3 нед. или 2) на фоне приема варфарина международное нормализованное отношение было <2 хотя бы в одном из еженедельных исследований в течение 3 нед. до планируемой кардиоверсии или 3) отмечалось нарушение дозировки или кратности приема прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК).

Высокий риск инсульта был диагностирован у 316 (53,6%) пациентов. Критериями диагностики были оценка риска по шкале CHA₂DS₂-VASc >1 балла у мужчин и >2 баллов у женщин либо наличие у пациента гемодинамически значимого митрального стеноза (32 пациента), протеза митрального клапана (n=5) или гипертрофической КМП (n=4). Промежуточный риск инсульта был диагностирован у 190 (32,2%) пациентов с оценкой по шкале CHA₂DS₂-VASc 1 балл у мужчин и 2 балла у жен-

щин. У остальных 84 (14,2%) пациентов был констатирован низкий риск инсульта.

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 22. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q₂₅–Q₇₅). Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась по критерию Манна-Уитни или критерию χ^2 . Для выявления факторов, влияющих на вероятность выявления тромбоза УЛП, использовали множественный логистический регрессионный анализ методом пошагового исключения по критерию Wald. Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Результаты статистического анализа признавались значимыми при вероятности альфа-ошибки <5% (p<0,05).

Результаты

Тромб в УЛП был выявлен у 113 (21,8%) из 590 включенных в исследование пациентов с персистирующей ФП. Больные с тромбом в УЛП (1-я группа) были в среднем на 3 года старше, у них реже отмечалась идиопатическая ФП, но чаще — ишемическая болезнь сердца, дилатационная КМП, признаки сердечной недостаточности, сахарный диабет и перенесенный инсульт (таблица 1). Следствием указанных различий стало преобладание среди больных 1 группы лиц с высоким риском инсульта, а среди больных без тромба (2 группа) — с промежуточным и низким риском. Продолжительность заболевания у больных 1 группы, в среднем, была меньше, чем во 2 группе, но продолжительность последнего эпизода аритмии практически не различалась. Трепетание предсердий в 1 группе отмечалось в 2,5 раза реже, чем во 2 группе. Большинство больных 1 группы на момент обследования не получали адекватной АКТ, в то время как большинство больных 2 группы такую терапию получали. При этом большинству (64,5%) больных 1 группы был назначен варфарин, а во 2 группе варфарин и ПОАК применялись одинаково часто (52,8 и 42,7%).

Все признаки, по которым были выявлены статистически значимые межгрупповые различия, являются потенциальными предикторами предсердного тромбоза. Для оценки силы и статистической значимости их влияния на шансы выявления тромба в УЛП был выполнен анализ многофакторной логистической регрессии методом пошагового исключения. В исходную модель были включены оценка АКТ (неадекватная, прием варфарина, прием ПОАК), оценка риска инсульта (низкий, промежуточный, высокий) и те признаки, которые не используются при оценке риска инсульта (идиопатическая ФП, дилатационная кардиомиопатия, трепетание предсердий, продолжительность заболевания).

Как следует из представленных в таблице 2 данных, идиопатическая ФП и продолжительность

Таблица 1

Характеристика больных с персистирующей ФП и тромбозом и без тромбоза УЛП

Показатель	1 группа (n=113)	2 группа (n=477)	p
Возраст, лет	63,0 (56,0-68,0)	60,0 (54,0-65,0)	0,002
Мужчин	57 (50,4)	268 (56,2)	0,319
Идиопатическая ФП	13 (11,5)	122 (25,6)	0,003
Артериальная гипертензия	76 (67,3)	324 (67,9)	0,981
Ишемическая болезнь сердца	22 (19,5)	56 (11,7)	0,043
Инфаркт миокарда в анамнезе	17 (15,0)	32 (6,7)	0,007
Дилатационная КМП	9 (8,0)	5 (1,0)	<0,001
Гипертрофическая КМП	2 (1,8)	2 (0,4)	0,350
Митральный стеноз	9 (8,0)	23 (4,8)	0,274
Протез клапана	1 (0,9)	4 (0,8)	0,602
Застойная ХСН	74 (65,5)	152 (31,9)	<0,001
Сахарный диабет	24 (21,2)	59 (12,4)	0,023
Инсульт в анамнезе	18 (15,9)	37 (7,8)	0,013
Низкий риск инсульта	5 (4,4)	79 (16,6)	<0,001
Промежуточный риск инсульта	25 (22,1)	165 (34,6)	
Высокий риск инсульта	83 (73,5)	233 (48,8)	
ФП, лет	0,90 (0,1-3,0)	1,50 (0,3-4,0)	0,016
Пароксизм, дней	40,0 (16,0-90,0)	44,0 (14,0-95,0)	0,892
Трепетание предсердий	16 (14,2)	169 (35,4)	<0,001
Неадекватная АКТ	82 (72,6)	193 (40,5)	<0,001
Терапия варфарином	20 (17,7)	150 (31,4)	
Терапия ПОАК	11 (9,7)	134 (28,1)	

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Ме (Q_{25} - Q_{75}) или абсолютного и относительного значения — n (%). АКТ — антикоагулянтная терапия, КМП — кардиомиопатия, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа методом пошагового исключения

Предиктор	Шаг 1		Шаг 3	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Прием варфарина	0,263 (0,146-0,474)	<0,001	0,252 (0,141-0,450)	<0,001
Прием ПОАК	0,170 (0,084-0,342)	<0,001	0,166 (0,082-0,334)	<0,001
Промежуточный риск инсульта	2,234 (0,672-7,435)	0,190	2,060 (0,710-5,980)	0,184
Высокий риск инсульта	8,131 (2,339-28,27)	0,001	7,247 (2,709-19,38)	<0,001
Идиопатическая ФП	1,111 (0,472-2,615)	0,810	—	—
Дилатационная КМП	36,44 (9,162-144,9)	<0,001	35,59 (9,264-136,8)	<0,001
Трепетание предсердий	0,208 (0,110-0,394)	<0,001	0,214 (0,113-0,404)	<0,001
ФП до года	1,270 (0,793-2,034)	0,319	—	—

Примечание: ДИ — доверительный интервал, КМП — кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий.

заболевания не проявили статистически значимого влияния на вероятность образования тромба в УЛП и были исключены из прогностической модели. Дилатационная КМП и вид аритмии, напротив, продемонстрировали весьма выраженное влияние на вероятность развития предсердного тромбоза. Дилатационная КМП в среднем повышает шансы тромбоза УЛП в 35 раз, а трепетание предсердий снижает эти шансы в ~5 раз. Как и следовало ожидать, прием антикоагулянтов резко снижает шансы образования тромба: варфарин в 4 (2,2-7,1) раза,

ПОАК в 6 (3,0-12,2) раз. Пересечение доверительных интервалов указывает на отсутствие статистически значимых различий в силе влияния варфарина и ПОАК на вероятность тромбоза УЛП. Таким образом, на вероятность тромбоза УЛП влияет сам факт проведения адекватной АКТ, но не ее особенности. Адекватная АКТ, без учета используемых антикоагулянтов, снижает шансы тромбоза УЛП почти в 4 раза (ОШ =3,97, 95% ДИ: 2,51-6,29; $p<0,001$).

Промежуточный риск инсульта не продемонстрировал статистически значимого влияния на

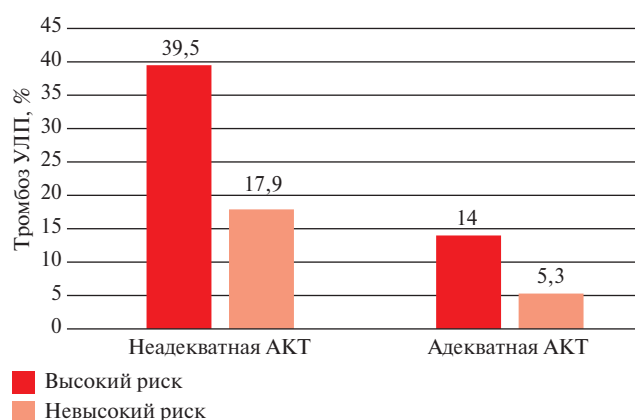


Рис. 1 Частота выявления тромба УЛП в группах больных с персистирующей ФП, выделенных в зависимости от оценки адекватности АКТ и риска инсульта.

шансы развития тромбоза УЛП, в то время как высокий риск повышает эти шансы в 7 раз по отношению к больным с низким риском инсульта. По отношению к больным с невысоким, т.е. с низким или промежуточным риском инсульта, высокий риск повышает шансы тромбоза УЛП почти в 3 раза (ОШ = 2,97, 95% ДИ: 1,86-4,74; $p < 0,001$).

Таким образом, по данным логистического анализа, шансы выявления тромба в УЛП у больных с персистирующей ФП повышают высокий риск инсульта и дилатационная КМП, а снижают — адекватная АКТ и трепетание предсердий. Учитывая цель настоящего исследования, при дальнейшем анализе мы ограничились рассмотрением влияния на вероятность выявления тромба в УЛП только двух факторов — высокого риска инсульта и адекватной АКТ.

На момент проведения ЧП-ЭхоКГ адекватную АКТ получали 315 (53,4%) из 590 обследованных пациентов. Тромб в УЛП был выявлен у 31 (9,8%) больного, получавшего адекватную АКТ, и у 82 (29,8%) больных, такой терапии не получавших ($p < 0,001$). Высокий риск инсульта был констатирован у 316 (53,6%) пациентов. Тромб выявлен у 83 (26,3%) больных с высоким риском инсульта и у 30 (10,9%) больных с невысоким риском. Данные о частоте выявления тромбов в четырех подгруппах, выделенных по двум указанным признакам, представлены на рисунке 1.

По данным логистической регрессии, высокий риск инсульта повышает шансы выявления тромбоза УЛП как у больных, не получающих адекватную АКТ (ОШ = 2,99, 95% ДИ: 1,70-5,26; $p < 0,001$), так и у больных, получающих адекватную АКТ (ОШ = 2,92, 95% ДИ: 1,26-6,74; $p = 0,012$). Таким образом, независимо от проводимой АКТ, шансы выявления тромба у больных с высоким риском инсульта в ~3 раза выше, чем у больных невысокого риска.

С практической точки зрения удобнее прогнозировать не наличие, а отсутствие тромба в УЛП,

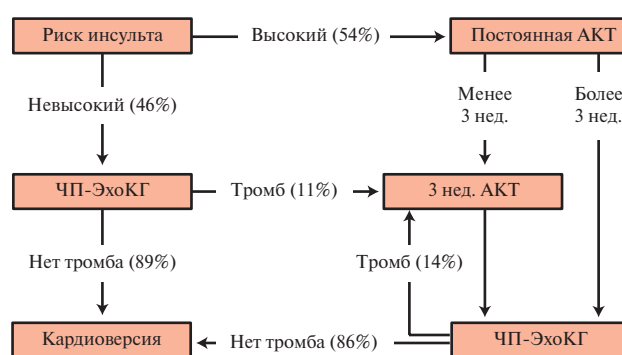


Рис. 2 Предлагаемый алгоритм принятия решения о необходимости проведения ЧП-ЭхоКГ больным с персистирующей ФП. В скобках представлена доля лиц с указанным признаком (по данным настоящего исследования).

Примечание: АКТ — антикоагулянтная терапия, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

используя в качестве прогностического критерия невысокий риск инсульта. По данным настоящего исследования, чувствительность такого критерия у больных, получающих адекватную АКТ, составляет 50,4%, специфичность — 74,2%, прогностическое значение положительного и отрицательного результата — 94,7 и 14,0%, соответственно. Таким образом, невысокий риск инсульта у больных, получающих адекватную АКТ, практически исключает вероятность тромбоза УЛП, что делает излишним проведение ЧП-ЭхоКГ перед выполнением кардиоверсии. Высокий риск инсульта указывает на целесообразность выполнения перед кардиоверсией ЧП-ЭхоКГ, поскольку вероятность выявления тромба в этом случае достигает 14%.

У больных, не получающих адекватную АКТ, невысокий риск инсульта, как предиктор отсутствия тромба в УЛП, имеет чувствительность 52,3%, специфичность — 73,2%, прогностическое значение положительного и отрицательного результата — 82,1 и 39,5%, соответственно. При невысоком риске инсульта вероятность отсутствия тромба в УЛП весьма высока, что делает целесообразным проведение ЧП-ЭхоКГ для подтверждения отсутствия противопоказаний к кардиоверсии и немедленного ее выполнения. При высоком риске инсульта предпочтительно назначить адекватную 3-недельную АКТ, а ЧП-ЭхоКГ провести перед восстановлением синусового ритма.

Обсуждение

В настоящем исследовании частота выявления тромбов у больных с персистирующей ФП оказалась более высокой, чем в исследованиях, вошедших в упоминавшийся выше систематический обзор Zhan Y, et al. [3]. По данным обзора, частота выявления тромбов в УЛП у больных с персистирующей ФП, не получающих АКТ, составляет 8,9-27,1%, а по нашим данным — 29,8%.

Соответствующие показатели у больных, получающих адекватную АКТ, составляют 0,5–8,3% и 9,8%. Стоит заметить, что в исследованиях, не вошедших в обзор Zhan Y, et al, отмечалась и более высокая частота выявления тромбоза УЛП. Например, в исследовании Кауа А, et al. [10] тромбоз УЛП был выявлен у 274 (44,3%) из 619 обследованных пациентов, более половины из которых получали варфарин.

Выраженная вариабельность представленных в литературе данных о частоте выявления тромбов УЛП обусловлена тем, что на развитие предсердного тромбоза влияет большое число факторов, далеко не всегда учитываемых при планировании исследования и анализе его результатов. Например, в большинстве работ не учитывается соотношение больных с ФП и трепетанием предсердий, хотя в исследовании Cresti A, et al. [11] тромбы в УЛП были выявлены у 87 (9,9%) из 877 больных с ФП и у 12 (5,9%) из 204 больных с трепетанием предсердий ($p < 0,07$). Иначе говоря, трепетание предсердий, по сравнению с ФП, снижает шансы образования тромба УЛП в 1,76 (0,94–3,29) раза. По нашим данным, трепетание предсердий оказывает более выраженное влияние на шансы выявления тромба в УЛП, снижая их в 3,33 (1,90–5,83) раза по данным однофакторного анализа и в 4,67 (2,47–8,85) раза по данным многофакторного анализа.

На шансы выявления тромба в УЛП у больных с ФП оказывает влияние и клиническая оценка риска инсульта [7, 8]. По нашим данным, высокий риск инсульта повышает шансы тромбоза УЛП в 2,90 (1,84–4,56) раза как у больных, получающих адекватную АКТ, так и у больных такой терапии не получающих. Вполне возможно, что на результаты изучения частоты предсердного тромбообразования оказывают влияние этнический состав и медико-социальные условия региона, в котором проводится исследование [12]. В связи с этим представляет интерес сравнение результатов настоящего исследования с данными Хорьковой Н. Ю. и др. [13], выполненного на российской популяции больных с ФП. В исследование были включены 638 пациентов, подготовленных к кардиоверсии или катетерной абляции, у 44 (6,9%) из которых был выявлен тромб в УЛП. Среднее значение оценки по шкале CHA₂DS₂-VASc составило 1,76 балла, что указывает на невысокий риск инсульта у большинства включенных в исследование пациентов. В настоящем исследовании у подготовленных к кардиоверсии больных с невысоким риском инсульта тромб в УЛП был выявлен в 5,3% случаев, т.е. даже несколько реже, чем в работе Хорьковой Н. Ю. и др. Таким образом, частота выявления тромбов в настоящем исследовании практически не отличается от представленных в литературе данных, что не дает объективных оснований для сомнений в достоверности его результатов.

Настоящее исследование проводилось с целью изучения возможности использования качественных градаций риска инсульта для оценки вероятности выявления у больных с персистирующей ФП тромба в УЛП и решения вопроса о целесообразности проведения ЧП-ЭхоКГ перед восстановлением синусового ритма. Результаты проведенного исследования позволяют предложить следующий алгоритм принятия решения о проведении ЧП-ЭхоКГ, основанный на клинической оценке риска инсульта (рисунок 2).

Больные с ФП и невысоким риском инсульта в большинстве своем не получают постоянной АКТ, поскольку при низком риске она не показана, а при промежуточном не является обязательной. Вероятность выявления тромба в УЛП при невысоком риске инсульта составляет порядка 11%, что делает целесообразным проведение ЧП-ЭхоКГ сразу после принятия решения о необходимости восстановления синусового ритма. По результатам исследования лишь 1 из 10 пациентов потребует 3-недельный прием антикоагулянтов, а подавляющему большинству больных (~89%) кардиоверсия может быть выполнена немедленно.

Больные высокого риска, согласно действующим рекомендациям, должны получать постоянную АКТ, однако продолжительность терапии при впервые выявленной ФП может не достигать 3 нед. При продолжительности АКТ < 3 нед. выполнять ЧП-ЭхоКГ нецелесообразно, поскольку у значительной части больных (~40%) будет выявлен тромб в УЛП, что сделает невозможным немедленное проведение кардиоверсии. Пациенты, получающие АКТ > 3 нед., формально готовы к кардиоверсии, однако у 14% из них может быть тромб в УЛП, что позволяет ожидать развития посткардиоверсионных ТЭО в ~2,5% случаев. Поэтому подготовленным к кардиоверсии пациентам с высоким риском инсульта перед восстановлением синусового ритма целесообразно выполнить ЧП-ЭхоКГ.

Предлагаемый алгоритм позволяет свести к минимуму вероятность развития посткардиоверсионных тромбоэмболий и сократить сроки лечения за счет исключения у части пациентов трехнедельной антикоагулянтной подготовки к восстановлению синусового ритма.

Заключение

Высокий риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc в 3 раза повышает шансы выявления при ЧП-ЭхоКГ тромба в УЛП как у подготовленных, так и у неподготовленных к кардиоверсии больных с персистирующей ФП. При невысоком риске инсульта вероятность отсутствия тромба в УЛП приближается к 90%, что делает предпочтительной тактику восстановления синусового ритма после

выполнения ЧП-ЭхоКГ без 3-нед. АКТ. У неподготовленных к кардиоверсии больных с высоким риском инсульта использовать такую тактику нецелесообразно, поскольку вероятность выявления тромба УЛП в этой ситуации близка к 40%. У подготовленных к кардиоверсии больных с высоким риском инсульта вероятность тромбоза УЛП со-

ставляет 14%, что делает оправданным выполнение перед кардиоверсией ЧП-ЭхоКГ для снижения риска посткардиоверсионных осложнений.

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

Литература/References

1. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(5):507. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(5):546-7.
3. Zhan Y, Joza J, Al Rawahi M, et al. Assessment and management of the Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. Can J Cardiol. 2018;34(3):252-61. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.008.
4. Klein AL, Murray RD, Grimm RA. Role of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2001;37:691-704. doi:10.1016/s0735-1097(00)01178-5.
5. Fu Y, Li K, Yang X. ABO blood groups: a risk factor for left atrial and left atrial appendage thrombogenic milieu in patients with non-valvular atrial fibrillation. Thromb Res. 2017;156:45-50. doi:10.1016/j.thromres.2017.05.018.
6. Kupczynska K, Michalski BW, Miskowicz D, et al. Association between left atrial function assessed by speckle-tracking echocardiography and the presence of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation. Anatol J Cardiol. 2017;18:15-22. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7613.
7. Sun P, Guo ZH, Zhang HB. CHA₂DS₂-VASc Score as a Predictor for Left Atrial Thrombus or Spontaneous Echo Contrast in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. BioMed Res Int. 2020;7:1-8. doi:10.1155/2020/2679539.
8. Wyrembak J, Campbell KB, Steinberg BA, et al. Incidence and Predictors of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients Treated With Nonvitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin Before Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. Am J Cardiol. 2017;119(7):1017-22. doi:10.1016/j.amjcard.2016.12.008.
9. Zaigraev IA, Yavelov IS. Thrombus of left atrium and/or its appendage in case of non-valvular atrial fibrillation: frequency of detection and clinical risk factors. Aterotromboz = Atherothrombosis. 2020;(1):56-70. (In Russ.) Заиграев И.А., Явелов И.С. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: эхокардиографические и лабораторные факторы риска, возможности прогнозирования и коррекции. Атеротромбоз. 2020;(1):56-70. doi:10.21518/2307-1109-2020-1-56-70.
10. Kaya A, Tukkan C, Alper AT, et al. Increased levels of red cell distribution width is correlated with presence of left atrial stasis in patients with non-valvular atrial fibrillation. North Clin Istanbul. 2017;4(1):66-72. doi:10.14744/nci.2017.72324.
11. Cresti A, Garcia-Fernandez MA, De Sensi F, et al. Prevalence of auricular thrombosis before atrial flutter cardioversion: a 17-year transoesophageal echocardiographic study. Europace. 2016;18:450-6. doi:10.1093/europace/euv128.
12. Martsevich SYu, Navasardian AR, Zakharova NA, Lukianov MM. New oral anticoagulants: is that plausible to implement the data from international trials to Russian population? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(5):48-52. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(5):48-52. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-48-52.
13. Khorkova NYu, Gizatulina TP, Belokurova AV, et al. Additional factors of thrombosis of the left atrial appendage in nonvalvular atrial fibrillation. Journal of Arrhythmology. 2020;27(2):26-32. (In Russ.) Хорькова Н.Ю., Гизатулина Т.П., Белокурова А.В., и др. Дополнительные факторы тромбообразования ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2020;27(2): 26-32. doi:10.35336/VA-2020-2-26-32.

Натрийуретические пептиды: новые задачи — новые решения

Драпкина О. М.^{1,2}, Шепель Р. Н.^{1,2}, Джигоева О. Н.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Натрийуретические пептиды (НУП) являются одними из самых значимых биомаркеров, использование которых в клинической практике прогрессивно увеличивается, а их диагностическая и прогностическая ценность в отношении различных хронических неинфекционных заболеваний не вызывает сомнений. С момента открытия этих маркеров активно проводились исследования по изучению биологических функций и патофизиологической роли НУП в широком спектре заболеваний, включая артериальную гипертензию и сердечную недостаточность (СН). Эти исследования показали, что НУП А-типа и В-типа представляют собой гормоны, секретируемые сердцем в системный кровоток в ответ на пред- или постнагрузку и препятствующие повышению артериального давления и задержке жидкости, а НУП С-типа продуцируется эндотелием сосудов и действует как местный медиатор, потенциально выполняющий защитные ангиопротективные функции. Поскольку система НУП является естественным антагонистом симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, интересно изучение дополнительных терапевтических стратегий с позиции применения новых классов препаратов для лечения артериальной гипертензии. Такими препаратами являются ингибиторы неперилизина — фермента, разрушающего НУП; их действие заключается в замедлении деградации эндогенных пептидов. Широко распространено в кли-

нической практике использование двойного ингибирования: рецептора ангиотензина и активности неперилизина для лечения СН с низкой фракцией выброса. Было показано, что ингибирование неперилизина также является эффективной стратегией в лечении пациентов с гипертонической болезнью. В статье рассмотрена роль системы НУП, ее значение в диагностике СН и регуляции артериального давления, а также обсуждены новые перспективные направления ингибирования неперилизина и активации эндогенного синтеза НУП.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ингибиторы неперилизина, сакубитрил/валсартан.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/10-2021

Рецензия получена 29/10-2021

Принята к публикации 08/11-2021



Для цитирования: Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Джигоева О. Н. Натрийуретические пептиды: новые задачи — новые решения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3102. doi:10.15829/1728-8800-2021-3102

Natriuretic peptides: new challenges — new solutions

Drapkina O. M.^{1,2}, Shepel R. N.^{1,2}, Dzhiyeva O. N.^{1,2}

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

Natriuretic peptides (NPs) are one of the most significant biomarkers, the practical use of which increases, and their diagnostic and prognostic value in patients with various chronic noncommunicable diseases is beyond doubt. Since the discovery of these markers, research has been actively carried out to study the biological and pathophysiological roles of NPs in a wide range of diseases, including hypertension and heart failure (HF). These studies showed that A-type and B-type NPs are hormones secreted by the heart in response to pre- or afterload, which prevent high blood pressure and fluid retention. In addition, C-type NPs are produced by the vascular endothelium and act as a local mediator with angioprotective properties. Since the NP system is a natural antagonist of the sympathoadrenal and renin-angiotensin-

aldosterone systems, it is interesting to study novel strategies to use new drug classes for hypertension. These drugs are neprilysin inhibitors, which destroys NPs; their action is to enhance the synthesis of endogenous peptides. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition is widespread in clinical practice in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Neprilysin inhibition has also been shown to be an effective strategy for hypertensive patients. The article discusses the role and value of NP system in the diagnosis of heart failure and blood pressure regulation, and also considers new promising directions for neprilysin inhibition and activation of endogenous NP synthesis.

Keywords: natriuretic peptides, heart failure, hypertension, neprilysin inhibitors, sacubitril/valsartan.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: o.dzhiyeva@yandex.ru

Тел.: +7 (916) 614-18-21

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Шепель Р. Н. — зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, главный внештатный специалист по терапии Минздрава России (Центральный федеральный округ), ORCID: 0000-0002-8984-9056, Джигоева О. Н.* — к.м.н., с.н.с., доцент кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-5384-3795].

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Dzhioeva O. N.* ORCID: 0000-0002-5384-3795.

*Corresponding author:
o.dzhioeva@yandex.ru

Received: 28/10-2021

Revision Received: 29/10-2021

Accepted: 08/11-2021

For citation: Drapkina O. M., Shepel R. N., Dzhioeva O. N. Natriuretic peptides: new challenges — new solutions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3102. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3102

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, НУП — натрийуретические пептиды, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС — симпатoadренaловaя система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ANP — НУП А-типа, BNP — НУП В-типа, CNP — НУП С-типа, NT-proBNP — N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида, NPR-A, NPR-B, NPR-C — три подтипа рецепторов неприлизина.

Введение

Натрийуретические пептиды (НУП) являются одними из самых значимых биомаркеров, использование которых в клинической практике прогрессивно увеличивается, а их диагностическая и прогностическая ценность в отношении различных хронических неинфекционных заболеваний не вызывает сомнений. С момента открытия этих маркеров активно проводились исследования по изучению биологических функций и патофизиологической роли НУП в широком спектре заболеваний, включая артериальную гипертензию (АГ) и сердечную недостаточность (СН). Эти исследования показали, что НУП А-типа (ANP) и НУП В-типа (BNP) представляют собой гормоны, секретируемые сердцем в системный кровоток в ответ на пред- или постнагрузку и препятствующие повышению артериального давления (АД) и задержке жидкости, а НУП С-типа (CNP) продуцируется эндотелием сосудов и действует как местный медиатор, потенциально выполняющий защитные ангиопротективные функции. Поскольку система НУП является естественным антагонистом симпатoadренaловaой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), интересно изучение дополнительных терапевтических стратегий с позиции применения новых классов препаратов для лечения АГ. Такими препаратами являются ингибиторы не-прилизина — фермента, разрушающего НУП; их действие заключается в усилении синтеза эндогенных пептидов. Известно использование двойного ингибирования: рецептора ангиотензина и не-прилизина для лечения СН с низкой фракцией выброса. Было показано, что ингибирование не-прилизина является эффективной стратегией в лечении пациентов с гипертонической болезнью. В этой статье будет рассмотрена роль системы НУП, ее значение в диагностике СН и в регуляции АД, а также обсуждены новые перспективные направления ингибирования не-прилизина.

Патофизиологическая роль НУП

Семейство НУП в основном включает ANP, который обычно синтезируется и секретируется предсердными миоцитами, а также BNP и CNP [1].

Изначально BNP был выделен из ткани головного мозга свиньи (в 1988г) и был назван мозговым НУП, но последующие исследования показали, что его синтез и секреция происходят, в основном, в миоцитах желудочков [2]. Все три биоактивных пептида обладают натрийуретическим и диуретическим эффектом [3-7]. Имея схожую структуру, все пептиды проявляют схожее биологическое действие, включая натрийурез и вазодилатацию, связываясь со специфическими рецепторами на органах-мишенях. С момента их открытия были проведены исследования по изучению биологической и патофизиологической роли пептидов, которые показали, что система НУП регулирует АД и воле-мический статус [8-10].

Во всем мире сердечно-сосудистые заболевания уже на протяжении многих лет являются основной причиной смерти, а АГ является основным фактором риска инфаркта миокарда, инсульта, СН. Современная концепция антигипертензивной терапии подразумевает, что она проводится не столько с целью снижения АД, сколько для предотвращения повреждения органов-мишеней. Различные механизмы, включая систему НУП, участвуют в регуляции АД и водно-солевого баланса, и основная стратегия снижения АД у пациентов с АГ заключалась либо в подавлении триггеров повышения АД, либо в усилении факторов, которые участвуют в его снижении. Существующие антигипертензивные препараты были разработаны на основе стратегии ингибирования РААС или САС, но не на основе усиления гипотензивных факторов, именно поэтому эта терапия и называется “антигипертензивной”. Из-за благоприятного действия НУП при АГ были предприняты усилия по разработке терапевтических средств, усиливающих их действие [11-14]. Одним из таких примеров является ингибирование не-прилизина — фермента, который метаболизирует и инактивирует НУП. Именно поэтому ингибирование не-прилизина как антигипертензивная стратегия привлекает все большее внимание специалистов [15]. Неприлизин активно распределяется во многих органах и тканях, таких как почки, легкие, центральная нервная система и эпителий, и расщепляет кольцевую структуру

НУП, что является важной частью биологического действия [16-18]. Неприлизин — скорее неспецифический фермент, гидролизующий не только НУП, но и другие биоактивные пептиды, в т.ч. субстанцию Р, брадикинин и ангиотензины [19].

Существует три подтипа рецепторов неприлизина — NPR-A, NPR-B, NPR-C [20]. Два подтипа NPR-A и NPR-B, также известные как гуанилатциклаза-A и B (GC-A и GC-B), представляют собой трансмембранные белки, которые имеют схожие структуры: внеклеточный лиганд-связывающий домен и внутриклеточный домен, содержащий протеинкиназу и гуанилатциклазную часть [20]. Третий тип — это рецептор “клиренса” (NPR-C), основная функция которого — клиренс НУП из кровотока. Считается, что большинство эффектов НУП опосредовано повышением внутриклеточного уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Связывание пептидов с внеклеточным доменом NPR-A или NPR-B активирует гуанилатциклазу внутриклеточного домена, увеличивая превращение гуанозинтрифосфата в цГМФ [20]. Напротив, NPR-C не имеет ни протеинкиназа-подобного, ни гуанилатциклазного домена в его короткой внутриклеточной части.

И ANP, и BNP вызывают натрийурез и диурез, воздействуя на клубочки и внутренние мозговые собирательные каналы почек [21-23]. Пептиды расширяют афферентные артериолы, оказывая незначительное или ограничивающее действие на эфферентные артериолы [21]. Это приводит к повышению внутригломерулярного капиллярного давления, что увеличивает скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [21]. Кроме того, ANP и BNP расслабляют мезангиальные клетки клубочка, увеличивая СКФ [22-24]. Другим местом действия в почках, по-видимому, является внутренний мозговой собирательный канал, где оба пептида ингибируют реабсорбцию натрия и воды [23, 24]. Объем жидкости также уменьшается за счет воздействия на эндотелий сосудов: ANP и BNP увеличивают проницаемость сосудов, перемещая объем жидкости во внесосудистое пространство [25]. Кроме того, было показано, что ANP и BNP блокируют активацию РААС и САС [26, 27]. Оба пептида снижают секрецию ренина юкстагломерулярным аппаратом и подавляют продукцию альдостерона в коре надпочечников [27, 28]. При применении ANP или BNP АД снижается, но при этом компенсаторное увеличение частоты сердечных сокращений относительно невелико из-за ингибирующего действия на симпатическую нервную систему [29]. Есть данные, что НУП действуют на жировую ткань, увеличивая липолиз или “потемнение” белой жировой ткани, улучшая инсулин-чувствительность и нивелируя инсулинорезистентность [29, 30].

Диагностическое и прогностическое значение НУП при СН

Согласно современным рекомендациям, BNP и N-концевой фрагмент натрийуретического пептида (NT-proBNP) считаются наиболее значимыми и надежными биомаркерами для диагностики СН и миокардиальной дисфункции. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической СН от 2021г рекомендуется, чтобы у всех пациентов с подозрением на острую СН анализировался уровень НУП в плазме (BNP и NT-proBNP), чтобы помочь идентифицировать острую СН [31]. Верхний предел нормы в неостром состоянии для BNP составляет 35 пг/мл, а для NT-proBNP — 125 пг/мл, в то время как в острых условиях пороговое значение для BNP составляет 100 пг/мл, а для NT-proBNP составляет 300 пг/мл [32]. Уровни BNP могут помочь врачам определить причину одышки, вызванную СН или другими причинами. Если уровень BNP <100 пг/мл, СН считается маловероятной, и рассматриваются альтернативные причины одышки. Если BNP составляет от 100 до 500 пг/мл, для диагностики СН следует использовать клиническую оценку. Если BNP >500 пг/мл, считается, что диагноз СН или миокардиальной дисфункции вероятен, и рекомендуется быстрая инициация лечения [33]. По данным Международного совместного исследования ICON (International Collaborative of NT-proBNP), возрастные ограничения NT-proBNP могут быть более полезными для диагностики СН. Так, острую СН можно исключить при принятии порогового значения 300 пг/мл, которое не зависит от возраста. В то же время, пороговые диагностические значения НУП у лиц с хронической СН зависят от возраста: у пациентов <50 лет пороговый уровень NT-proBNP >450 пг/мл, у пациентов в возрасте 50-75 лет >900 пг/мл, а у пациентов >75 лет — >1800 пг/мл [34].

В основе клинического использования НУП лежат два важных принципа. Во-первых, измерение BNP никогда не должно быть отдельным тестом. Этот показатель имеет наибольшую ценность, когда дополняет клинические данные наряду с другими доступными диагностическими инструментами. Результаты следует интерпретировать с учетом функции почек и индекса массы тела — двух наиболее важных факторов, влияющих на концентрацию НУП. Во-вторых, концентрацию НУП следует интерпретировать и использовать в качестве непрерывной переменной, чтобы в полной мере использовать эту информацию. Пороговые значения целесообразно использовать для упрощения диагностического алгоритма интерпретации НУП для врачей, не имеющих большого опыта в рутинном применении этого биомаркера.

Основные принципы использования НУП в клинической практике, следующие [35]:

- оценку НУП всегда следует использовать вместе с другой клинической информацией;
- НУП являются альтернативой оценки внутрисердечных объемов и давления наполнения;
- НУП следует оценивать у всех пациентов с симптомами, указывающими на СН, такими как одышка и/или утомляемость, поскольку их использование облегчает раннюю диагностику и стратификацию риска СН;
- НУП обладают очень высокой диагностической точностью в дифференциальной диагностике СН от других причин одышки: чем выше НУП, тем выше вероятность, что одышка вызвана СН;
- пороговые концентрации НУП для диагностики острой СН (высокого давления наполнения) у пациентов с остро возникшей одышкой в отделении неотложной помощи выше по сравнению с теми, которые используются для диагностики хронической СН у пациентов с одышкой при физической нагрузке (увеличение давления наполнения);
- пациенты с ожирением имеют более низкие концентрации НУП, что требует использования более низких пороговых концентраций (на ~50% ниже);
- у стабильных пациентов с СН, но также и у пациентов с другими заболеваниями сердца, такими как инфаркт миокарда, клапанные пороки, фибрилляция предсердий или тромбоэмболия легочной артерии, концентрации НУП имеют высокую точность прогноза смерти и госпитализации с декомпенсацией СН;
- скрининг с применением НУП для раннего выявления миокардиальной дисфункции у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний может помочь выявить пациентов с повышенным риском развития СН, что позволяет принимать целевые профилактические меры;
- BNP и NT-proBNP имеют сопоставимую диагностическую и прогностическую точность;
- у пациентов с шоком НУП не могут использоваться для определения причины (например, кардиогенный шок или септический шок), но остаются прогностическими;
- НУП не могут идентифицировать этиологическую причину СН, поэтому, если они повышены, их всегда следует использовать в сочетании с визуализацией сердца.

НУП у пациентов с АГ: возможности и перспективы

Важно помнить: измерение концентрации НУП у пациентов с АГ не требуется, поскольку оно не имеет ни диагностического, ни прогностического значения.

Вскоре после открытия НУП были предприняты два подхода для изучения патофизиологической роли пептидов в аспекте развития АГ: один был связан с измерением концентрации пепти-

дов в плазме, а другой — с оценкой натрийуретического и/или гипотензивного эффекта [36–39]. В клинических исследованиях первого подхода было обнаружено повышение уровней ANP и BNP в плазме крови у пациентов с эссенциальной или вторичной АГ, особенно у пациентов с гипертензией, характеризующейся повышенным объемом жидкости, например, при первичном альдостеронизме [36, 37]. Было обнаружено, что повышенные уровни НУП в плазме снижались после достижения целевых цифр АД у этих пациентов [37]. Фармакологические эффекты ANP или BNP на АД и диурез/натрийурез были исследованы у пациентов с АГ, и было показано, что величина ответа на экзогенные пептиды была аналогичной или даже увеличенной по сравнению с контрольной группой с нормальными значениями АД [40, 41]. Результаты исследований подтверждают, что ANP и BNP играют контррегулирующую роль в отношении повышения АД, и эта гипотеза также подтверждается в экспериментах, в которых либо антитела против ANP, либо антагонист рецептора дополнительно повышали АД на животных в моделях АГ, нейтрализуя или блокируя действие эндогенных пептидов [40–42].

Поражение сердца на фоне АГ развивается в результате дезадаптации сердца к перегрузке давлением, при котором возникают гипертрофия и фиброз левого желудочка. Предполагается, что усиленная продукция ANP и BNP приводит к повышенной секреции двух пептидов из предсердий и желудочков сердца, соответственно [43]. О прямом действии ANP или BNP на гипертрофию кардиомиоцитов и пролиферацию сердечных фибробластов сообщалось в экспериментах *in vitro* с использованием культивированных сердечных клеток [44–46]. Согласно этим сообщениям, ANP и BNP оказывают ингибирующее действие на гипертрофию миоцитов и пролиферацию сердечных фибробластов [44, 45]. Экспериментальные исследования предполагают, что, действуя как циркулирующие или аутокринные/паракринные факторы, ANP и BNP играют ингибирующую роль в отношении гипертрофии левого желудочка и фиброза, связанных с АГ.

Мало того, что почки являются органами-мишенями АГ, нарушение функции почек также вовлечено в развитие или обострение гипертензии. Уровни ANP и BNP в плазме повышены у пациентов с хронической болезнью почек, осложненной нарушением функции почек [47, 48]. Это увеличение объясняется не только повышенным высвобождением пептидов, реагирующих на повышение АД и задержкой жидкости, но и снижением клиренса НУП почками [48]. Сообщалось, что повышенные уровни пептидов являются предикторами ухудшения функции почек у пациентов с хронической болезнью почек [49].

Было проведено несколько исследований, демонстрирующих защитное действие ANP на кровеносные сосуды. Было показано, что ANP сохраняет функцию эндотелия, подавляя сосудистое воспаление и экспрессию молекул адгезии [50, 51]. Было показано, что эндотелиальные клетки сосудов активно продуцируют CNP, который предположительно функционирует как локальный регулятор сосудистой функции [52]. Следовательно, результаты экспериментов демонстрируют ангиопротективный эффект НУП от повреждения, связанного с АГ.

Как обсуждалось выше, предполагается, что НУП оказывают благоприятное действие при лечении пациентов с АГ, снижая уровни АД и обладая органопротективным эффектом от повреждений, связанных с АГ. Поэтому были предприняты попытки разработать антигипертензивные препараты, которые могут усиливать действие системы НУП. Были предприняты активные действия для разработки ингибиторов неприлизина, которые защищают НУП от ферментативной деградации и, тем самым, усиливают действие эндогенных пептидов. В исследованиях IMPRESS (Immunotherapy With Precision Biomarkers) и OVERTURE (the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events) у пациентов с СН двойной ингибитор неприлизина и ангиотензинпревращающего фермента был сравним или превосходил эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, [53, 54]. Исследование OCTAVE (the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs Enalapril trial), которое было проведено с целью тестирования этого двойного ингибитора у пациентов с АГ, продемонстрировало его превосходство в снижении АД по сравнению с применением только эналаприла [55]. Однако омапатрилат не был одобрен в качестве терапевтического препарата для лечения АГ из-за того, что у пациентов, которые его принимали, ангионевротический отек возникал чаще, чем у пациентов, получавших эналаприл. Был проведен ряд клинических испытаний для изучения фармакологических свойств препарата LCZ696 (сакубитрил/валсартан) у пациентов с АГ. Продemonстрировано более эффективное снижение АД при применении сакубитрила/валсартана, чем при использовании контрольных препаратов (олмесартан, валсартан) при лечении АГ [56, 57]. Помимо снижения системного АД, исследование PARAMETER

(Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitor with Angiotensin Receptor Blocker Measuring Arterial Stiffness in the Elderly) показало превосходство сакубитрила/валсартана над олмесартаном в снижении центрального аортального давления, параметра артериальной жесткости у пожилых пациентов с систолической гипертензией [58]. Клиническое исследование Williams B, et al., в котором пациенты с чувствительной к соли гипертонической болезнью лечились этим препаратом по сравнению с одним валсартаном, продемонстрировало большее снижение уровней NT-proBNP в группе сакубитрила/валсартана [58].

Заключение

НУП являются золотым стандартом среди биомаркеров для диагностики и оценки прогноза у пациентов с СН. У пациентов с АГ определение концентрации НУП не проводится, поскольку не имеет диагностического значения. Основанное на благоприятных эффектах сакубитрила/валсартана двойное ингибирование рецептора ангиотензина и активности неприлизина в настоящее время привлекает внимание как средство лечения пациентов с АГ. Сакубитрил/валсартан, посредством влияния на эндотелий-зависимую и независимую вазорелаксацию, продемонстрировал улучшенную способность снижать уровень АД по сравнению с валсартаном, что не зависело от количества потребляемой соли. Этот эффект был связан со значительным увеличением экскреции натрия с мочой и подавлением симпатической активности. Основываясь на данных исследований по СН, нельзя не учитывать эффект обратного ремоделирования миокарда благодаря активации системы НУП, и возможность использования этого препарата у пациентов, находящихся на более ранних этапах сердечно-сосудистого континуума, что позволит своевременно осуществлять профилактику осложнений.

Таким образом, убедительно доказаны эффекты препарата, отмечен уровень его безопасности, сопоставимый с блокаторами рецепторов к ангиотензину второго типа, поэтому этот препарат в настоящее время является альтернативой стандартной терапии, используемой у пациентов с АГ.

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

Литература/References

1. Del Ry S, Cabiati M, Clerico A. Natriuretic peptide system and the heart. *Front Horm Res.* 2014;43:134-43. doi:10.1159/000360597.
2. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988;332:78-81. doi:10.1038/332078a0.
3. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure

- Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442. doi:10.1093/eurheartj/ehn309.
4. Huffman MD, Prabhakaran D. Heart failure: epidemiology and prevention in India. *Natl Med J India*. 2010;23:283-8. PMID: 21250584.
5. Weiwei C, Runlin G, Lisheng L, et al. Outline of the report on cardiovascular diseases in China, 2014. *Eur Heart J*. 2016;18(Suppl.):F2-11. doi:10.1093/eurheartj/suw030.
6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
7. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17058. doi:10.1038/nrdp.2017.58.
8. Cao ZP, Xue JJ, Zhang Y, et al. Differential expression of B-type natriuretic peptide between left and right ventricles, with particular regard to sudden cardiac death. *Mol Med Rep*. 2017;16:4763-9. doi:10.3892/mmr.2017.7136.
9. Chen JH, Michiue T, Ishikawa T, Maeda H. Pathophysiology of sudden cardiac death as demonstrated by molecular pathology of natriuretic peptides in the myocardium. *Forensic Sci Int*. 2012;223:342-8. doi:10.1016/j.forsciint.2012.10.018.
10. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, et al. Postmortem pericardial natriuretic peptides as markers of cardiac function in medico-legal autopsies. *Int J Legal Med*. 2007;121:28-35. doi:10.1007/s00414-006-0102-1.
11. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science*. 1985;230(4727):767-70. doi:10.1126/science.2932797.
12. Needleman P, Blaine EH, Greenwald JE, et al. The biochemical pharmacology of atrial peptides. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1989;29:23-54. doi:10.1146/annurev.pa.29.040189.000323.
13. Kato J. Natriuretic peptides. In: Caplan M. (Ed.), *Reference Module in Biomedical Sciences*, Elsevier: London, UK, 2014. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.03972-6.
14. Ogawa T, de Bold AJ. The heart as an endocrine organ. *Endocr Connect*. 2014;3:R31-44. doi:10.1530/EC-14-0012.
15. Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) *J Clin Pharmacol*. 2010;50:401-14. doi:10.1177/0091270009343932.
16. Sonnenberg JL, Sakane Y, Jeng AY, et al. Identification of protease 3.4.24.11 as the major atrial natriuretic factor degrading enzyme in the rat kidney. *Peptides*. 1988;9:173-80. doi:10.1016/0196-9781(88)90024-1.
17. Wilkins MR, Unwin RJ, Kenny AJ. Endopeptidase-24.11 and its inhibitors: potential therapeutic agents for edematous disorders and hypertension. *Kidney Int*. 1993;43:273-85. doi:10.1038/ki.1993.44.
18. Kenny AJ, Bourne A, Ingram J. Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C-receptor ligands by endopeptidase-24.11. *Biochem. J*. 1993;291:83-8. doi:10.1042/bj2910083.
19. Erdős EG, Skidgel RA. Neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) and related regulators of peptide hormones. *FASEB J*. 1989;3:145-51.
20. Pandey KN. Biology of natriuretic peptides and their receptors. *Peptides*. 2005;26:901-32. doi:10.1016/j.peptides.2004.09.024.
21. Singhal PC, DeCandido S, Satriano JA, et al. Atrial natriuretic peptide and nitroprusside cause relaxation of cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol*. 1989;257(1 Pt 1):C86-93. doi:10.1152/ajpcell.1989.257.1.C86.
22. Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, et al. Biosynthesis, secretion, and receptor selectivity of human brain natriuretic peptide. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69:1500-6. doi:10.1139/y91-225.
23. Dillingham MA, Anderson RJ. Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science*. 1986;231(4745):1572-3. doi:10.1126/science.3006248.
24. Light DB, Schwiebert EM, Karlson KH, Stanton BA. Atrial natriuretic peptide inhibits a cation channel in renal inner medullary collecting duct cells. *Science*. 1989;243(4889):383-5. doi:10.1126/science.2463673.
25. Almeida FA, Suzuki M, Maack T. Atrial natriuretic factor increases hematocrit and decreases plasma volume in nephrectomized rats. *Life Sci*. 1986;39:1193-9. doi:10.1016/0024-3205(86)90351-6.
26. Igaki T, Itoh H, Suga SI, et al. Effects of intravenously administered C-type natriuretic peptide in humans: comparison with atrial natriuretic peptide. *Hypertens Res*. 1998;21:7-13. doi:10.1291/hyres.21.7.
27. Imaizumi T, Takeshita A. Influence of ANP on sympathetic nerve activity and chronotropic regulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993;4:719-29. doi:10.1111/j.1540-8167.1993.tb01257.x.
28. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol*. 1984;247(5 Pt 2):F863-6. doi:10.1152/ajprenal.1984.247.5.F863.
29. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, et al. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J*. 2000;14:1345-51. PMID: 10877827.
30. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest*. 2012;122:1022-36. doi:10.1172/JCI59701.
31. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC Scientific Document Group; ESC National Cardiac Societies. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
32. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng*. 2018;12:2. doi:10.1186/s13036-017-0093-0.
33. Chang KW, Hsu JC, Toomu A, et al. Clinical Applications of Biomarkers in Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2017;130:1351-7. doi:10.1016/j.amjmed.2017.08.003.
34. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006;27:330-7. doi:10.1093/eurheartj/ehi631.
35. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31. doi:10.1002/ehf.1494.
36. Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Duff H. Radioimmunoassay and characterization of atrial natriuretic peptide in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63:72-9. doi:10.1210/jcem-63-1-72.
37. Kato J, Kitamura K, Matsui E, et al. Plasma adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential or malignant hypertension. *Hypertens Res*. 1999;22:61-5. doi:10.1291/hyres.22.61.
38. Kato J, Etoh T, Kitamura K, Eto T. Atrial and brain natriuretic peptides as markers of cardiac load and volume retention

- in primary aldosteronism. *Am J Hypertens.* 2005;18:354-57. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.09.016.
39. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med.* 1992;92:29-34. doi:10.1016/0002-9343(92)90011-y.
40. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. Effects of alpha-human atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *Hypertension.* 1985;7:812-7. doi:10.1161/01.hyp.7.5.812.
41. Kondo K, Kida O, Kangawa K, et al. Natriuretic and hypotensive effects of alpha-human atrial natriuretic polypeptide in anaesthetized DOCA-salt hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1986;13:97-101. doi:10.1111/j.1440-1681.1986.tb00322.x.
42. Kita T, Kida O, Kato J, et al. Natriuretic and hypotensive effects of brain natriuretic peptide in anaesthetized DOCA-salt hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1989;16:185-90. doi:10.1111/j.1440-1681.1989.tb01543.
43. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res.* 1991;69:491-500. doi:10.1161/01.res.69.2.491.
44. Knowles JW, Esposito G, Mao L, et al. Pressure-independent enhancement of cardiac hypertrophy in natriuretic peptide receptor A-deficient mice. *J Clin Invest.* 2001;107:975-84. doi:10.1172/JCI11273.
45. Kishimoto I, Rossi K, Garbers DL. A genetic model provides evidence that the receptor for atrial natriuretic peptide (guanylyl cyclase-A) inhibits cardiac ventricular myocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:2703-6. doi:10.1073/pnas.051625598.
46. Yamamoto Y, Higa T, Kitamura K, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic polypeptide in chronic hemodialysis patients. *Regul Pept Suppl.* 1985;4:110-2.
47. Hasegawa K, Matsushita Y, Inoue T, et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:819-22. doi:10.1210/jcem-63-4-819.
48. Akiba T, Tachibana K, Togashi K, et al. Plasma human brain natriuretic peptide in chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 1995;44(Suppl. 1):S61-64.
49. Spanaus KS, Kronenberg F, Ritz E, et al. Mild-to-Moderate Kidney Disease Study Group. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: the Mild-to-Moderate Kidney Disease Study. *Clin Chem.* 2007;53:1264-72. doi:10.1373/clinchem.2006.083170.
50. Ladetzki-Baebs K, Keller M, Kierner AK, et al. Atrial natriuretic peptide, a regulator of nuclear factor-kappa B activation *in vivo*. *Endocrinology.* 2007;148:332-6. doi:10.1210/en.2006-0935.
51. Mtairag EM, Houard X, Rais S, et al. Pharmacological potentiation of natriuretic peptide limits polymorphonuclear neutrophil-vascular cell interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1824-31. doi:10.1161/01.atv.0000037102.31086.f4.
52. Suga S, Nakao K, Itoh H, et al. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta. Possible existence of "vascular natriuretic peptide system" *J Clin Invest.* 1992;90:1145-9. doi:10.1172/JCI115933.
53. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of vasoceptorase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet.* 2000;356(9230):615-20. doi:10.1016/s0140-6736(00)02602-7.
54. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation.* 2002;106:920-6. doi:10.1161/01.cir.0000029801.86489.50.
55. Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens.* 2004;17:103-11. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.09.014.
56. Ito S, Satoh M, Tamaki Y, et al. Zhang Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction. *Hypertens Res.* 2015;38:269-75. doi:10.1038/hr.2015.1.
57. Kario K, Tamaki Y, Okino N, et al. LCZ696 a first-in-class angiotensin receptor-neprilysin inhibitor: the first clinical experience in patients with severe hypertension *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18:308-14. doi:10.1111/jch.12667.
58. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study. *Hypertension.* 2017;69:411-20. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556.
59. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al., PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609-20. doi:10.1056/NEJMPoa1908655.

Сравнительная эффективность терапии статинами больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике г. Иркутска

Иванова О. А., Куклин С. Г., Сизова С. С., Новоселова Т. А., Гайфуллина Л. Р.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Иркутск, Россия

Цель. Изучение особенностей приема липид-снижающей терапии у пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на амбулаторном и стационарном этапах оказания медицинской помощи в г. Иркутске.

Материал и методы. Проанализировано 260 выписок из медицинской документации пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска ССО за второе полугодие 2019г (из них 145 из стационара и 115 из амбулаторных карт). Оценивалась приверженность пациентов к терапии статинами, достижение целевых значений холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в каждой подгруппе пациентов.

Результаты. Доля больных, достигших рекомендованных уровней ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями 2017г, имеет тенденцию к увеличению в сравнении с ранее опубликованными данными. Высокая приверженность к липид-снижающей терапии закономерно сопровождалась увеличением доли пациентов, достигающих рекомендованных уровней ХС ЛНП. В большинстве случаев, независимо от сердечно-сосудистого риска, используются низко-дозовые режимы терапии статинами. Детальный анализ приверженности терапии статинами с помощью опросников выявил, что более половины пациентов высоких категорий риска (64%) не комплаентны к липид-снижающей терапии.

Заключение. Выявлены позитивные тенденции в отношении увеличения доли пациентов высоких категорий риска, достигаю-

щих целевых уровней ХС ЛНП (в соответствии с рекомендациями 2017г). Приверженность терапии статинами остается низкой. В тактике липид-снижающей терапии сохраняются прежние тенденции: стереотипность назначений без учета сердечно-сосудистого риска, использование низко-дозовой терапии, частое назначение статинов с меньшим гиполипидемическим эффектом. Врачи стационара используют более высокие дозы статинов в сравнении с врачами амбулаторного звена.

Ключевые слова: липид-снижающая терапия, статины, высокий и очень высокий риск, сердечно-сосудистые осложнения, опросник Мориски-Грина.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/09-2021

Рецензия получена 07/10-2021

Принята к публикации 21/10-2021



Для цитирования: Иванова О. А., Куклин С. Г., Сизова С. С., Новоселова Т. А., Гайфуллина Л. Р. Сравнительная эффективность терапии статинами больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике г. Иркутска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3073. doi:10.15829/1728-8800-2021-3073

Comparative effectiveness of statin therapy in patients with hypertension of high and very high cardiovascular risk in actual clinical practice in Irkutsk

Ivanova O. A., Kuklin S. G., Sizova S. S., Novoselova T. A., Gaifullina L. R.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Irkutsk, Russia

Aim. To study lipid-lowering therapy in patients with high and very high risk of cardiovascular events (CVEs) at the outpatient and inpatient care stages in Irkutsk.

Material and methods. We analyzed 260 discharge summaries of patients with hypertension of high and very high risk of CVEs for the second half of 2019: 145 — from a hospital; 115 — from outpatient records. Patient adherence to statin therapy, achievement of target low-

density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels in each patient subgroup was assessed.

Results. The proportion of patients who reached the recommended LDL-C levels in accordance with the 2017 guidelines tends to increase in comparison with prior data. High adherence to lipid-lowering therapy was accompanied by an increase in the proportion of patients reaching the recommended LDL-C levels. In most cases, regardless

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olsimiyur@mail.ru

Тел.: +7 (914) 946-82-64

[Иванова О. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии, ORCID: 0000-0002-8380-7373, Куклин С. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, ORCID: 0000-0001-8264-2127, Сизова С. С. — ординатор кафедры терапии, ORCID: 0000-0001-6397-4505, Новоселова Т. А. — ординатор кафедры терапии, ORCID: 0000-0002-1924-2005, Гайфуллина Л. Р. — ординатор кафедры терапии, ORCID: 0000-0002-4662-7058].

of cardiovascular risk, low-dose statin therapy were used. A detailed analysis of adherence to statin therapy using questionnaires revealed that more than half of patients in high-risk categories (64%) did not comply with lipid-lowering therapy.

Conclusion. Favorable trends were revealed in relation to an increase in the proportion of high-risk patients reaching target LDL-C levels. Adherence to statin therapy remains low. Previously established problems in managing such patients remains: stereotyped lipid-lowering therapy prescriptions without taking into account cardiovascular risk, the use of low-dose therapy, and the frequent prescription of statins with a lower lipid-lowering effect. Inpatients use higher statin doses than outpatients.

Keywords: lipid-lowering therapy, statins, high and very high risk, cardiovascular events, Morisky-Green test.

Relationships and Activities: none.

Ivanova O. A.* ORCID: 0000-0002-8380-7373, Kuklin S. G. ORCID: 0000-0001-8264-2127, Sizova S. S. ORCID: 0000-0001-6397-4505, Novoselova T. A. ORCID: 0000-0002-1924-2005, Gaifullina L. R. ORCID: 0000-0002-4662-7058.

*Corresponding author: olsimur@mail.ru

Received: 27/09-2021

Revision Received: 07/10-2021

Accepted: 21/10-2021

For citation: Ivanova O. A., Kuklin S. G., Sizova S. S., Novoselova T. A., Gaifullina L. R. Comparative effectiveness of statin therapy in patients with hypertension of high and very high cardiovascular risk in actual clinical practice in Irkutsk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3073. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3073

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин.

Введение

Важнейшей задачей практического здравоохранения является снижение сердечно-сосудистой смертности, которая вносит существенный вклад в смертность трудоспособного населения [1-3]. Несмотря на то, что в России за последние несколько лет наметилась тенденция к снижению этого показателя, проблема остается крайне актуальной [4, 5]. По данным Росстата, в 2019г Иркутская область по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимала 1 место среди регионов Сибирского федерального округа [6]. Дислипидемия является признанным ведущим фактором риска развития и прогрессирования ССЗ, в отношении которого имеются эффективные меры медикаментозного воздействия. Получено множество убедительных данных, что снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) прямо и независимо связано со снижением заболеваемости и смертности от заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Приверженность к приему липид-снижающих препаратов и достижение целевых значений ХС ЛНП, общего ХС является одним из приоритетных направлений в работе с пациентами высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), особенно на амбулаторном этапе [7-9]. Важным вопросом остается преемственность в работе врачей стационара и поликлиники.

Материал и методы

Проведен анализ 145 историй болезни пациентов с артериальной гипертензией (АГ) высокого и очень высокого риска ССО (определялся в соответствии со шкалой оценки риска ССО у пациентов с АГ) кардиологического и терапевтического отделений одной из больниц г. Иркутска, поступивших в период с сентября по декабрь 2019г без острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда, и опрос той же категории пациентов (n=115) с анализом их амбулаторных карт, обращавшихся к трем

участковым терапевтам в указанный промежуток времени в одну из районных поликлиник города. Анализировались следующие параметры: липидный профиль — общий ХС, ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности, триглицериды, печеночные трансаминазы — аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза, глюкоза плазмы крови, тип и доза назначаемых статинов, рекомендованные пациентам при выписке из стационара и на последнем приеме у участкового терапевта. Все пациенты имели АГ с оценкой сердечно-сосудистого риска (ССР), сформулированной врачами стационара и поликлиники. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось анкетирование с использованием опросника Мориски-Грина для определения приверженности к приему липид-снижающей терапии [10]. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10 (StatSoft, США) с применением методов непараметрической статистики с указанием значений в виде медианы (Me), а также верхнего и нижнего квартилей. Для сравнения независимых выборок использовался критерий Манна-Уитни. Значимость различий относительных показателей исследовали по критерию χ^2 . Для всех видов анализа пороговой величиной вероятности ошибки считали уровень $p \leq 0,05$.

Результаты

Клинико-демографические данные пациентов стационара и поликлиники представлены в таблице 1. Среди госпитализированных больных преобладали пациенты очень высокого ССР, страдающие ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с АГ (71% — 103 человека), а высокий ССР (пациенты с АГ без установленного ССЗ) регистрировался в 29% случаев (n=42). Средний возраст пациентов стационара составил 59 лет (51; 76), преобладали женщины (64%). Из 145 человек — 48 страдали сахарным диабетом (СД) 2 типа (46 в группе очень

Таблица 1

Клинико-демографические данные пациентов стационара и поликлиники по данным медицинской документации

Параметры	Пациенты стационара (n=145)		p	Пациенты поликлиники (n=115)		p
	Очень высокий риск (n=103)	Высокий риск (n=42)		Очень высокий риск (n=48)	Высокий риск (n=67)	
Возраст	69 (62; 67)	57 (52; 67)	p=0,001	74 (67; 79)	65 (61; 69)	p=0,001
Общий ХС, ммоль/л	5 (3,9; 5,8)	4,75 (4; 5)	p>0,05	5 (4,4; 6,0)	5,2 (4,2; 5,8)	p>0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	3,0 (2; 3,8)	3,2 (2; 4,1)	p>0,05	2,65 (2,1; 3,9)	2,6 (2; 3,5)	p>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1 (0,9; 1,2)*	1,1 (0,9; 1,3)*	p>0,05	1,3 (1,2; 1,6)*	1,3 (1,1; 1,6)*	p>0,05
ТГ, ммоль/л	1,5 (1; 2)	1,6 (1; 2,3)	p>0,05	1,3 (0,9; 1,9)	1,4 (1; 2,1)	p>0,05
АЛТ, МЕ/л	18,6 (16; 25)	20 (14; 33)	p>0,05	22 (18; 29)	27 (21; 36)	p>0,05
АСТ, МЕ/л	18 (15; 24)	19 (16; 24)	p>0,05	23 (21; 31)	23 (18; 28)	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (4,9; 7,1)	5 (4,8; 5,7)	p=0,02	5,6 (5,1; 6,4)	6,3 (5,3; 7,6)	p=0,01

Примечание: * — межгрупповое сравнение пациентов очень высокого риска (p=0,0001); # — межгрупповое сравнение высокого риска (p=0,0002). АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

высокого ССР). Пациенты из группы очень высокого и высокого ССР были сопоставимы по липидному спектру и уровню печеночных трансаминаз, но различались по возрасту и уровню глюкозы крови, которые были достоверно выше в группе очень высокого ССР.

Анализ амбулаторных карт поликлинических пациентов (таблица 1) продемонстрировал следующее. Средний возраст пациентов поликлиники составил 66 лет (63; 74), преобладали женщины (62%). На прием к участковому терапевту чаще обращались пациенты высокого ССР (58% — пациенты с АГ без установленных ССЗ), они были моложе (65 vs 74 лет, p<0,05) и имели более высокие уровни глюкозы крови (6,3 vs 5,6 ммоль/л, p<0,05) в сравнении с пациентами очень высокого ССР (42% — пациенты с АГ и сопутствующей ИБС), что можно объяснить большей долей пациентов с СД в этой группе (74,6% — 50 человек).

При сравнительном анализе пациентов очень высокого ССР стационара и поликлиники обнаружено, что возраст лиц, находящихся на стационарном лечении был достоверно ниже и составил 69 (62; 67) лет, а в поликлинике — 74 (67; 79) года (p<0,05). Аналогичная картина наблюдается и у пациентов высокого риска — 57 (52; 67) vs 65 (61; 69) лет (p<0,05). Обращает на себя внимание, что лица с СД, наблюдавшиеся в поликлинике, в большей доле случаев определяются врачами как пациенты высокого ССР (в 75%), в отличие от врачей стационара, где подобных пациентов кодируют как пациентов очень высокого ССР (в 96% случаев), что, несомненно, может повлиять на долгосрочную тактику ведения амбулаторных больных.

Было проанализировано достижение целевых значений ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого ССР на стационарном и амбулаторном этапах. На момент сбора данных действовали реко-

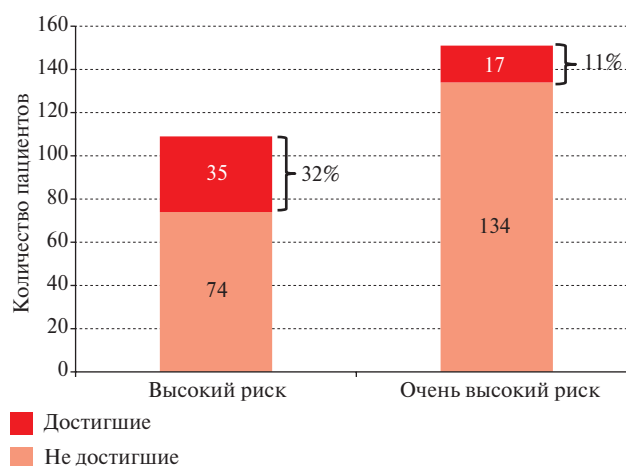


Рис. 1 Доля пациентов с АГ высокого и очень высокого риска стационара и поликлиники, достигших целевых значений ХС ЛНП (в соответствии с рекомендациями 2017г).

мендации по диагностике и нарушениям липидного обмена 2017г с рекомендованным целевым уровнем ХС ЛНП $\leq 1,5$ ммоль/л для пациентов очень высокого ССР и $\leq 2,5$ ммоль/л для высокого [2]. Значения уровня ХС ЛНП в группе очень высокого риска на амбулаторном этапе и в стационаре не различались (p>0,05), как и в группах высокого риска (таблица 1).

В настоящее время сроки пребывания пациентов в стационаре сокращаются, поэтому уровень липидов крови на этом этапе в большей мере обусловлен липид-снижающей терапией на уровне поликлиники, что нашло подтверждение и в настоящем исследовании. В связи с этим данные липидного спектра пациентов стационара и поликлиники были объединены. Оказалось, что только 32% пациентов (35 из 109 человек) высокого риска и 11% (17 из 151 человек) очень высокого риска достигали рекомендуемых значений ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями 2017г (рисунок 1).

Таблица 2

Показатели спектра липопротеинов в зависимости от типа применяемого статина у пациентов высокого и очень высокого риска на амбулаторном этапе

	Аторвастатин	Симвастатин	Розувастатин
Пациенты высокого риска			
Общий ХС, ммоль/л	4,8 (4,1; 5,6)*	5,7 (5,2; 6,6)*#	4,6 (4,0; 5,7)#
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6 (2,1; 3,3)*	3,45 (2,4; 4,2)*#	2,5 (1,9; 4,0)#
Пациенты очень высокого риска			
Общий ХС, ммоль/л	5,0 (4,5; 5,6)*§	5,5 (4,4; 6,2)*#	4,3 (4,2; 4,4)#§
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5 (2,0; 3,3)*	3,2 (2,7; 3,9)*#	2,4 (2,4; 2,5)#

Примечание: * — достоверные различия параметров между аторвастатином и симвастатином ($p > 0,05$); # — достоверные различия параметров между розувастатином и симвастатином ($p > 0,05$); § — достоверные различия параметров между аторвастатином и розувастатином ($p > 0,05$). ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин.

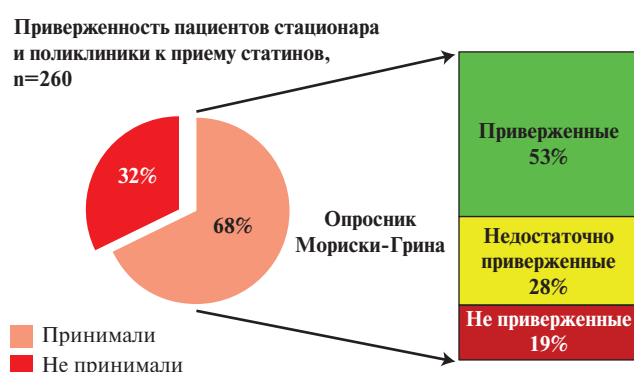


Рис. 2 Приверженность пациентов стационара и поликлиники к приему статинов, n=260.

По данным амбулаторных карт, выписок из историй болезни были проанализированы режимы назначения статинов. В терапевтическом и кардиологическом отделениях городской больницы пациентам назначался только аторвастатин. В поликлинике назначения распределились следующим образом: на первом месте — аторвастатин в 54% случаев, на втором — симвастатин в 27% и на третьем — розувастатин в 19% случаев. Были проанализированы дозы препаратов в зависимости от градации ССР. У пациентов высокого и очень высокого ССР на амбулаторном этапе: средние дозы аторвастатина составляли 20 (10; 20) мг/сут., розувастатина — 10 (5; 10) мг/сут. для высокого и 15 (10; 20) мг/сут. для очень высокого риска, а симвастатина — 15 (10; 20) мг/сут. В стационаре средние дозы аторвастатина, назначаемые пациентам очень высокого риска в отличие от высокого риска, были достоверно выше: 24 (20; 40) vs 21,5 (10; 40) мг/сут. ($p < 0,05$). При сравнении дозовых режимов аторвастатина на стационарном и поликлиническом этапах, более высокие дозы назначались только пациентам очень высокого риска: 24 (20; 40) vs 19,5 (10; 20) мг/сут., соответственно ($p < 0,05$). Доля пациентов очень высокого риска, получающих дозу аторвастатина 40 мг/сут. в стационаре, была достоверно выше,

чем в поликлинике — 20 человек (19%) vs 1 человека (5%), соответственно; критерий χ^2 ($p = 0,02$).

Проанализированы показатели липидного обмена в зависимости от типа применяемого статина на поликлиническом этапе. У пациентов высокого и очень высокого ССР уровни ХС ЛНП на фоне аторвастатина и розувастатина не различались и были достоверно ниже в сравнении с терапией симвастатином (таблица 2).

Изучена приверженность к терапии статинами в объединенной группе пациентов стационара и поликлиники. Предварительно каждому пациенту задавался вопрос о том, принимает ли он статин. По результатам этого опроса, из 260 пациентов 68% ($n = 177$) сообщили, что принимают липид-снижающие препараты, соответственно оставшиеся 32% ($n = 83$) их не использовали. С помощью валидированного опросника Мориски-Грина было проведено анкетирование среди тех 177 пациентов, которые сообщили о приеме статинов, с целью уточнения степени их приверженности к терапии.

По результатам анкет оказалось, что только 93 (53%) человека из 177 имели 4 балла из максимальных 4-х, что свидетельствовало о высокой приверженности; 50 (28%) пациентов набрали 3 балла, они были недостаточно привержены и 34 (19%) пациента оказались совсем не привержены к терапии статинами, несмотря на то что ранее сообщали об их использовании (рисунок 2).

Таким образом, при объединении результатов опроса пациентов количество реально приверженных пациентов к терапии статинами составило всего 36% (93 человека из 260).

Были проанализированы достигнутые уровни липидов крови в зависимости от приверженности к терапии. Неприверженные и недостаточно приверженные пациенты высокого и очень высокого риска были сопоставимы по уровням регистрируемого общего ХС и ХС ЛНП, в отличие от пациентов с высокой приверженностью, анализируемые параметры которых были достоверно ниже (таблица 3). Это закономерно свидетельствует о том,

Таблица 3

Достижение значений общего ХС и ХС ЛНП в подгруппах пациентов высокого и очень высокого риска с различной степенью приверженности к терапии статинами (стационар, поликлиника)

	Недостаточно приверженные, n=50	p _{1,2}	Высоко приверженные, n=93	p _{2,3}	Неприверженные, n=117
	1		2		3
Общий ХС, ммоль/л	5,3 (4,5; 5,9)	p<0,05	4,4 (3,2; 5,8)	p<0,05	5,4 (4,8; 6,1)
ХС ЛНП, ммоль/л	2,2 (1,8; 3,0)	p<0,05	1,9 (1,3; 2,9)	p<0,05	2,4 (1,9; 3,2)

Примечание: p_{1,2} — уровень значимости различий между 1 и 2 группами; p_{1,3} — уровень значимости различий между 2 и 3 группами. ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин.

что высоко приверженные пациенты лечатся более эффективно.

Проанализировано достижение целевых значений ХС ЛНП у пациентов с высокой приверженностью в зависимости от ССР. Оказалось, что уровни ХС ЛНП в подгруппе очень высокого риска (n=41) составили 1,72 (1,3; 2,5) ммоль/л, а в подгруппе высокого риска (n=52) — 2,3 (1,7; 2,9) ммоль/л (p<0,05). Доля пациентов, достигших целевых значений ХС ЛНП среди высоко приверженных пациентов очень высокого риска, составила — 21% (9 человек из 41), а для высокого риска — 47% (24 человека из 52) (рисунок 3).

Обсуждение

Настоящее исследование продемонстрировало, что в целом доля пациентов, достигающих рекомендованных уровней ХС ЛНП без учета приверженности к терапии (в соответствии с рекомендациями 2017г) имеет тенденцию к увеличению, в сравнении с ранее опубликованными данными: для высокого риска это 32%, а для очень высокого риска — 11% [4, 7, 11, 12]. По данным исследования ЭССЭ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) только 7% среди пациентов высоких категорий риска достигали должных

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

Эта болезнь может коснуться каждой семьи.

Каждую минуту в России погибает приблизительно один пациент с ХСН, и смертность от нее примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции смертности от инфаркта миокарда^{1,2}.

Сегодня наиболее эффективный подход, позволяющий взять под контроль ХСН, состоит в сочетании медицинского лечения и активного участия самого пациента в изменении своего образа жизни³.

Помогите своим пациентам и их членам семьи узнать больше о заболевании. Это поможет снизить проявление симптомов сердечной недостаточности и замедлить прогрессирование заболевания.



МОЛОДЫСЕРДЦЕМ.РФ

Источники:

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10.18087 / cardio. 2475
2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7–13
3. https://www.heartfailurematters.org/ru_RU/Что-можете-сделать-вы%3F/RU-What-can-you-do

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

193811/LCZ696/All/0421/1



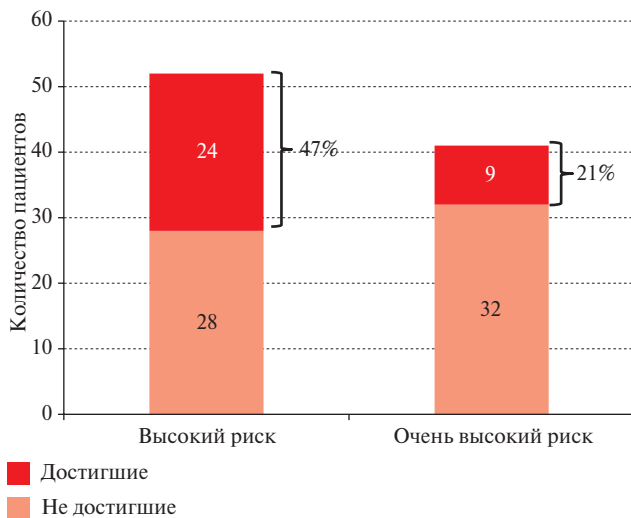


Рис. 3 Достижение целевых значений ХС ЛНП у пациентов с высокой приверженностью в зависимости от ССР (в соответствии с рекомендациями 2017г).

значений ХС ЛНП [13], в регистре ПРОФИЛЬ эти показатели составили 26% у пациентов высокого риска [14], а целевой уровень общего ХС среди подобных лиц в исследовании АЙСБЕРГ (ДиАгностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза) составил ~6% [15]. В настоящем исследовании среди высоко приверженных пациентов (опросник Мориски-Грина) выявлен еще более высокий процент лиц, достигающих целевых значений ХС ЛНП (21% для очень высокого и 47% для высокого риска). Это еще раз доказывает важность комплайенса наших пациентов.

По частоте назначения у амбулаторных пациентов на первом месте встречался аторвастатин (в 54%), на втором — симвастатин (в 27% случаев) и на третьем — розувастатин (19%). Подобные закономерности были выявлены еще в 2012г в регистре РЕКВАЗА (Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области) [4]. Наиболее часто используемые дозовые режимы статинов на этапе поликлиники были следующими: независимо от ССР средняя доза аторвастатина не превышала 20 мг/сут., а симвастатина 15 мг/сут., розувастатин чаще назначался в умеренно высоких дозах. Используемые дозовые режимы аторвастатина в стационаре различались с поликлиническими и были достоверно выше (23,4 vs 19,5 мг/сут.; $p < 0,05$) только среди пациентов очень высокого риска. Эти данные демонстрируют сохраняющуюся врачебную инертность в отношении использования преимущественно низких дозовых режимов статинов без учета степени ССР и силы гиполипидемического воздействия.

Анализ приверженности пациентов к приему статинов выявил следующее: 32% респондентов поликлиники и стационара еще до проведения анкетирования сообщили, что не принимают статины. Для сравнения, в исследовании американских коллег ACTION (Understanding patient adherence and concerns with statins and medication discussions with physicians) сообщается, что 94% пациентов, кому были рекомендованы статины, их принимали [16]. Детальный анализ степени приверженности к терапии остальных 68% пациентов с помощью валидированного опросника Мориски-Грина продемонстрировал, что 53% пациентов были высоко привержены, 28% имели недостаточную приверженность, а 19% набрали по опроснику 1-2 балла, что свидетельствовало о низкой приверженности. Наиболее часто некомплаентные пациенты давали позитивный ответ на 1-й и 3-й вопросы анкеты (1 — забывали ли Вы когда-нибудь принимать препараты, снижающие уровень холестерина; 2 — пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо). Суммируя данные анкетирования, процент низко приверженных пациентов составил 64% (167 человек из 260), что согласуется с данными программы ЭФФОРТ (Эффективность и безопасность терапии Флувастатином Форте у пожилых пациентов) 2011г [17], в которой также был выявлена высокая доля пациентов с ИБС (~60%), не принимающих гиполипидемическую терапию. Это свидетельствует о том, что среди пациентов, которые сообщают врачу о приеме статинов, имеется немалая доля тех, кто принимает их нерегулярно. В связи с этим возникает вопрос о необходимости более активного изучения приверженности и внедрения анкетирования в амбулаторную практику.

Заключение

Настоящее исследование продемонстрировало, что доля пациентов, достигающих рекомендованных уровней ХС ЛНП (в соответствии с рекомендациями 2017г) имеет тенденцию к увеличению в сравнении с ранее опубликованными данными: для высокого риска она составила 32%, а для очень высокого риска — 11%. Высокая приверженность к липид-снижающей терапии закономерно сопровождалась увеличением доли пациентов, достигающих рекомендованных уровней ХС ЛНП. В сравнении с данными 2012г, сохраняются прежние тенденции: стереотипность назначений без учета ССР, использование низко-дозовой терапии статинами, частое назначение статинов с меньшим гиполипидемическим эффектом, несмотря на высокую безопасность. Выявлена более активная тактика врачей стационара в отношении использования более высоких доз статинов, что далее не поддерживается на уровне поликлиники. Анализ приверженности к терапии статинами продемонстрировал, что бо-

лее половины пациентов (64%), которым они показаны, либо их не принимают совсем, либо делают это нерегулярно. Необходимо среди врачей амбулаторного и стационарного звена медицинской помощи проводить работу в отношении современных подходов к режиму дозирования и выбора гиполипидемических препаратов, а также активнее

вести работу с пациентами по повышению их приверженности к терапии, в т.ч. с использованием опросников.

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

Литература/References

1. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
2. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3:5-22. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22. <https://www.dzhmao.ru/spez/RKO/nkr2018diagnostik.pdf>.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364 (9438):937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
4. Ershova AI, Meshkov AN, Yakushin SS, et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(6):612-6. (In Russ.) Ершова А. И., Мешков А. Н., Якушин С. С. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(6):612-6. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616.
5. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. Д. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
6. The Russian Federal Service of States Statistics (Rosstat). (In Russ.) Сайт Федеральной службы государственной статистики (Росстат). (Дата обращения 21.05.2021 г.) <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.
7. Tomilova DI, Karpov YuA, Lopuhova VV. Long-Term Statin Adherence in Patients with Stable Angina after Coronary Stenting. Kardiologiia. 2018;58(5):65-71. (In Russ.) Томилова Д. И., Карпов Ю. А., Лопухова В. В. Долгосрочная приверженность терапии статинами после планового коронарного стентирования при стабильной стенокардии. Кардиология. 2018;58(5):65-71. doi:10.18087/cardio.2018.5.10123.
8. Ahmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS. Correction of Hypercholesterolemia in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases: Features and Controversial Issues. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(6):917-21. (In Russ.) Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. Коррекция гиперхолестеринемии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: особенности и спорные вопросы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):917-21. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-917-921.
9. Ahmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(3):253-60. (In Russ.) Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть 1. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):253-60. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.
10. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74. doi:10.1097/00005650-198601000-00007.
11. Podzolkov VI, Bragina AE, Vasil'eva LV, et al. Adherence to statin therapy in patients with high and very high cardiovascular risk in real clinical practice. Sechenov Medical Journal. 2020;11(1):38-48. (In Russ.) Подзолков В. И., Брагина А. Е., Васильева Л. В. и др. Приверженность к терапии статинами у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском в условиях реальной клинической практики. Сеченовский вестник. 2020;11(1):38-48. doi:10.47093/2218-7332.2020.11.38-48.
12. Sergienko IV, Ansheles AA, Drapkina OM, et al. ANICHKOV study: the effect of combined hypotensive and lipid-lowering therapy on cardiovascular complications in patients of high and very high risk. Therapeutic Archive. 2019;91(4):90-8. (In Russ.) Сергиенко И. В., Аншелес А. А., Драпкина О. М. и др. Исследование АНИЧКОВ: влияние комбинированной и гиполипидемической терапии на сердечно-сосудистые осложнения у пациентов высокого и очень высокого риска. Терапевтический архив. 2019;91(4):90-8. doi:10.26442/00403660.2019.04.000104.
13. Shal'nova SA, Deev AD, Metel'skaya VA, et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(4):29-37. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):29-37. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
14. Martsevich SYu, Gajsenok OV, Tripkosh SG, et al. Real practice of statins use and its dependence on follow-

- up in the specialized medical centre in patients with high cardiovascular risk (according to the PROFILE register). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(4):362-7. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Гайсенок О. В., Трипкош С. Г. и др. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(4):362-7. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-4-362-367.
15. Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, et al. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study). The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;4:5-17. (In Russ.) Ежов М. В., Близняк С. А., Алексеева И. А. и др. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ — диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;4:5-17.
16. Brinton EA. Understanding Patient Adherence and Concerns with STatins and MedicatIOn Discussions with Physicians (ACTION): A Survey on the Patient Perspective of Dialogue with Healthcare Providers Regarding Statin Therapy. Clin Cardiol. 2018;41(6):710-20. doi:10.1002/clc.22975.
17. Bubnova MG, Aronov DM, Deev AD. Statins in routine clinical care in elderly with hyperlipidemia and coronary heart disease. Russian program EFFORT. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2018;1:5-16. (In Russ.) Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Деев А. Д. Терапия статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца. Российская программа ЭФФОРТ. Атеросклероз и дислипидемии. 2018;1:5-16.

Влияние фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II на маркеры фиброза и иммунного воспаления у больных гипертонической болезнью на фоне хронической болезни почек после перенесенного ишемического инсульта

Осипова О. А.¹, Гостева Е. В.², Белоусова О. Н.¹, Голивец Т. П.¹, Чефранова Ж. Ю.¹,
Лыков Ю. А.¹, Хачатуров А. Н.², Головина Н. И.¹

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Белгород;

²ФГАОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». Воронеж, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ влияния фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II (азилсартан, телмисартан) на динамику маркеров фиброза и иммунного воспаления у больных гипертонической болезнью (ГБ) на фоне хронической болезни почек (ХБП) после перенесенного ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. В исследование включено 76 больных ГБ в возрасте 60-74 лет (средний возраст 66±5 лет), имеющих ХБП, перенесших ИИ. Пациенты рандомизированы случайным образом на группы фармакотерапии: 38 больных в группу телмисартана и 38 больных — азилсартана. Контрольную группу составили 20 человек (средний возраст 63±2 года) с ГБ, без ХБП и ИИ в анамнезе. Уровни матриксной металлопротеиназы 9 типа (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМП-1) определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA Kit, США); уровень интерлейкина-1β (ИЛ-1β), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерферона γ (ИНФ-γ), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1) — ЗАО «Вектор-Бест», Россия.

Результаты. Применение азилсартана в течение 6 мес. привело к снижению уровня ММП-9 на 19,9% (p<0,01), ТИМП-1 — на 7,5% (p<0,05); ИЛ-1β — на 7,8%, ФНО-α — на 13,5%, ИНФ-γ — на 7,1%, MCP-1 — на 13% (p<0,05). При применении телмисартана уровень ММП-9 снизился на 39,1% (p<0,01), ТИМП-1 — на 16,4%, ИЛ-1β — на 10,1% (p<0,05), ФНО-α — на 20,8% (p<0,01), ИНФ-γ — на 14,6% (p<0,05), MCP-1 — на 21,3% (p<0,01). При межгрупповом сравнении установлено, что при применении телмисартана динамика снижения уровня ММП-9 была на 19,2% (p<0,01), ТИМП-1 на 7,2%

(p<0,05), ФНО-α на 7,3% (p<0,05), ИНФ-γ на 7,5% (p<0,05), MCP-1 на 8,3% (p<0,05) более выражена, чем при применении азилсартана. При применении телмисартана СКФ увеличивалась более значительно (на 14,2%, p<0,05) по сравнению с азилсартаном.

Заключение. Фармакотерапия телмисартаном у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного инсульта через 6 мес. сопровождалась более выраженным снижением маркеров фиброза миокарда (ММП-9, ТИМП-1), иммунного воспаления (ФНО-α, ИНФ-γ, MCP-1) и улучшением функции почек по сравнению с азилсартаном.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек, ишемический инсульт, телмисартан, азилсартан.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/10-2021

Рецензия получена 27/10-2021

Принята к публикации 01/11-2021



Для цитирования: Осипова О. А., Гостева Е. В., Белоусова О. Н., Голивец Т. П., Чефранова Ж. Ю., Лыков Ю. А., Хачатуров А. Н., Головина Н. И. Влияние фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II на маркеры фиброза и иммунного воспаления у больных гипертонической болезнью на фоне хронической болезни почек после перенесенного ишемического инсульта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3078. doi:10.15829/1728-8800-2021-3078

Effect of angiotensin II receptor blocker therapy on markers of fibrosis and immune inflammation in hypertensive patients with chronic kidney disease after ischemic stroke

Osipova O. A.¹, Gosteva E. V.², Belousova O. N.¹, Golivets T. P.¹, Chefranov J. Yu.¹, Lykov Yu. A.¹, Khachaturov A. N.², Golovina N. I.¹

¹Belgorod State National Research University. Belgorod; ²N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

Aim. To compare the effect of angiotensin II receptor blocker therapy (azilsartan, telmisartan) on fibrosis and immune inflammation markers

in hypertensive patients with chronic kidney disease (CKD) after ischemic stroke (IS).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova@bsu.edu.ru

Тел.: +7 (915) 575-89-69

[Осипова О. А. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Гостева Е. В. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Белоусова О. Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6862-0829, Голивец Т. П. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-5308-8072, Чефранова Ж. Ю. — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и восстановительной медицины Медицинского института, ORCID: 0000-0002-2106-7461, Лыков Ю. А. — ассистент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины Медицинского института, ORCID: 0000-0002-4185-5502, Хачатуров А. Н. — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-5183-4273, Головина Н. И. — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-8203-3038].

Material and methods. The study included 76 hypertensive patients aged 60–74 years (mean age, 66±5 years) with CKD after IS. Patients were randomly divided into following pharmacotherapy groups: 38 patients — telmisartan group; 36 patients — azilsartan group. The control group consisted of 20 hypertensive people (mean age, 63±2 years) without a history of CKD and IS. The levels of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA Kit, USA). The levels of interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor α (TNF- α), interferon γ (INF- γ), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) were assessed using Vector-Best kit (Russia).

Results. Six-month azilsartan therapy led to a decrease in the levels of MMP-9 by 19,9% ($p<0,01$), TIMP-1 by 7,5% ($p<0,05$), IL-1 β by 7,8%, TNF- α by 13,5%, INF- γ by 7,1%, MCP-1 by 13% ($p<0,05$). Telmisartan therapy was associated with a decrease in the levels of MMP-9 by 39,1% ($p<0,01$), TIMP-1 by 16,4%, IL-1 β by 10,1% ($p<0,05$), TNF- α by 20,8% ($p<0,01$), INF- γ by 14,6% ($p<0,05$), MCP-1 by 21,3% ($p<0,01$). Intergroup comparison revealed more pronounced changes in the levels of MMP-9 by 19,2% ($p<0,01$), TIMP-1 by 7,2% ($p<0,05$), TNF- α by 7,3% ($p<0,05$), INF- γ by 7,5% ($p<0,05$), and MCP-1 by 8,3% ($p<0,05$) when using telmisartan compared to azilsartan. When using telmisartan, the increase in glomerular filtration rate (GFR) was 14,2% ($p<0,05$) higher compared to azilsartan.

Conclusion. Six-month telmisartan therapy in hypertensive patients with CKD after stroke was accompanied by a more pronounced decrease in markers of myocardial fibrosis (MMP-9, TIMP-1) and

immune inflammation (TNF- α , INF- γ , MCP-1) compared with azilsartan, as well as with more pronounced improvement in renal function.

Keywords: hypertension, chronic kidney disease, ischemic stroke, telmisartan, azilsartan.

Relationships and Activities: none.

Osipova O. A.* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Gosteva E. V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Belousova O. N. ORCID: 0000-0001-6862-0829, Golivets T. P. ORCID: 0000-0002-5308-8072, Chefranova J. Yu. ORCID: 0000-0002-2106-7461, Lykov Yu. A. ORCID: 0000-0002-4185-5502, Khachaturov A. N. ORCID: 0000-0001-5183-4273, Golovina N. I. ORCID: 0000-0002-8203-3038.

*Corresponding author: osipova@bsu.edu.ru

Received: 04/10-2021

Revision Received: 27/10-2021

Accepted: 01/11-2021

For citation: Osipova O. A., Gosteva E. V., Belousova O. N., Golivets T. P., Chefranova J. Yu., Lykov Yu. A., Khachaturov A. N., Golovina N. I. Effect of angiotensin II receptor blocker therapy on markers of fibrosis and immune inflammation in hypertensive patients with chronic kidney disease after ischemic stroke. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3078. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3078

АД — артериальное давление, АТ — ангиотензин, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ГБ — гипертоническая болезнь, ИИ — ишемический инсульт, ИЛ-1 β — интерлейкин 1 β , ИНФ- γ — интерферон γ , КГ — контрольная группа, ММП-9 — металлопротеиназа 9 типа, MCP-1 — монокитарный хемоаттрактантный протеин 1, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, ФНО- α — фактор некроза опухоли α , ХБП — хроническая болезнь почек.

Введение

Распространенность гипертонической болезни (ГБ) среди взрослого населения составляет 30–45%, увеличиваясь с возрастом и достигая 60% у лиц >60 лет [1]. Повышенный уровень артериального давления (АД) прямо и независимо связан с частотой развития сердечнососудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, цереброваскулярных заболеваний, включая ишемический (ИИ) или геморрагический инсульты, транзиторную ишемическую атаку, и почечных заболеваний [2]. Хроническая болезнь почек (ХБП) поражает, как минимум, 10% населения мира и этот процент увеличивается с возрастом [3].

Повреждение почек является значимым прогностическим фактором при ГБ, доказана связь между выявлением альбуминурии и повышением сердечно-сосудистой смертности [4]. У больных ХБП в 10 раз увеличивается риск госпитализации по поводу ИИ и геморрагического инсульта [5]. Метаанализ 83 исследований с участием >2 млн пациентов показал, что при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на каждые 10 мл/мин/1,73 м² риск инсульта возрастает на 7%, а при увеличении альбуминурии на каждые 25 мг/ммоль — на 10% [6]. Важным представляется тот факт, что даже незначительное снижение функции

почек проявляется периферическими и центральными неврологическими осложнениями вследствие прогрессирующего воспаления, фиброза и нарастания в крови уровня уремических токсинов [7–9].

При ХБП уже на ранней стадии запускается механизм активации тканевой ренин-ангиотензиновой системы (РААС) [10], в частности ангиотензина (АТ)-II, который опосредует воспаление и сосудистый фиброз [11], что делает эндотелий более уязвимым, нарушает целостность гематоэнцефалического барьера, способствуя инфильтрации лейкоцитов и адсорбции уремических токсинов центральной нервной системой [12].

Фиброз — это процесс, который характеризуется избыточным накоплением внеклеточный матрикс, что ухудшает течение как ССЗ, способствуя прогрессированию хронической сердечной недостаточности, так и ХБП [9, 13, 14]. Дополнительно активация РААС при ХБП характеризуется воспалением, индуцирующим профибротические процессы [15].

Доказано, что лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов АТ-II (БРА) обладает нефропротективным эффектом, тем самым, предотвращая прогрессирование поражения почек и улучшая течение ССЗ [16]. При лечении ИИ и его вторичной профилактике сложность представляют пациенты,

Таблица 1

Основные демографические, анамнестические, клинические и лабораторные показатели изучаемых групп пациентов

Показатель	КГ (n=20)	Телмисартан (n=38)	Азилсартан (n=36)
Мужчины/женщины (n)	8/12	16/22	14/22
Возраст, лет	63±2	65±6	66±5
САД, мм рт.ст.	167±6	170±8	169±9
ДАД, мм рт.ст.	85±6	87±10	89±8
Стенокардия I-II ФК, n (%)	4 (20)	10 (26,3)	8 (22,2)
ХСНсФВ I-II ФК, n (%)	12 (60)	26 (68,4)	25 (69,4)
Курение, n (%)	8 (40)	17 (44,7)	15 (41,7)
NIHSS, балл	-	6±3	6±3
Мочевина, ммоль/л	5,8±0,8	8,9±1,2	8,8±1,4
Креатинин, мкмоль/л	65±10	96±9	98±8
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	96±6	64±3	65±4
Альбумин/креатинин, мг/г (в моче)	23±4	53±5	52±6

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ФК — функциональный класс, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта национальных институтов США).

имеющие ХБП, которая изменяет эффект терапии [17]. Доказательства, подтверждающие эффективность и безопасность лекарственных препаратов на различных стадиях ХБП, отсутствуют, поскольку эти пациенты часто исключаются из клинических испытаний из-за проблем безопасности. Следовательно, понимание механизмов прогрессирования ХБП у больных после перенесенного инсульта и выбор фармакотерапии, направленной на профилактику прогрессирования ХБП, имеет важное значение в лечении больных этой категории.

Цель исследования — провести сравнительный анализ влияния фармакотерапии БРА (азилсартан, телмисартан) на динамику маркеров фиброза и иммунного воспаления у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного ИИ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе неврологического отделения ОГБУЗ “Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа” и неврологического отделения БУЗ ВО БСМП № 1 г. Воронежа. В исследование включено 76 больных ГБ в возрасте 60–74 лет (средний возраст 66±5 лет), имеющих ХБП. Критерии включения в исследование: 1) ГБ 2 ст., 3 стадии, риск 4 (очень высокий); 2) ХБП С2А2; 3) поступившие в стационар в остром периоде первого церебрального инсульта. В исследование не включали пациентов, имевших соматические заболевания в стадии декомпенсации, отказавшихся от участия в исследовании. Контрольную группу (КГ) составили 20 человек (средний возраст 63±2 года) с ГБ, без ХБП и ИИ в анамнезе. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Все больные получали идентичную комплексную терапию, направленную на коррекцию центральной и церебральной гемодинамики, нормализацию гомеостаза, улучшение перфузии ткани мозга. Пациенты с по-

мощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в STATISTICA, были разделены на подгруппы по признаку медикаментозной терапии БРА: первую группу составили больные, получавшие телмисартан (Телзап, Санофи) — 38 чел. (51,4%); вторую — получавшие азилсартан (Эдарби, STADA) — 36 чел. (49,6%). Группы были полностью сопоставимы по клинико-лабораторным характеристикам (таблица 1).

Пациенты обследованы на трех этапах. Первое исследование проведено при поступлении в стационар, второе — через 3 мес. и третье — через 6 мес. на фоне фармакотерапии. Стартовая доза телмисартана составила 40 мг/сут., азилсартана — 40 мг/сут. Промежуточная оценка медикаментозной терапии БРА (контроль частоты сердечных сокращений, АД, клиническое состояние пациента, наличие побочных эффектов) и титрование доз БРА проводилось через 14 и 30 сут. от начала лечения для коррекции медикаментозной терапии. Средняя доза телмисартана в исследовании составила 59 мг/сут., азилсартана — 58 мг/сут. Из исследования выбыли 2 больных в связи с развитием повторного инсульта.

Определение концентрации металлопротеиназы 9 типа (ММП-9), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМП-1) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов ELISA (Kit, США). Определение уровня интерлейкина-1β (ИЛ-1β), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерферона γ (ИНФ-γ), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1) проводили с помощью набора реактивов для иммуноферментного анализа ЗАО “Вектор-Бест”, Россия.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Для проверки распределений на нормальность использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me), интерквартильных размахов (Q25; Q75), непрерывные количественные значения выражали как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD). Для зависимых переменных

Таблица 2

Уровень ММП-9, ТИМП-1 у больных ГБ на фоне ХБП
после перенесенного ИИ исходно, через 3 и 6 мес. фармакотерапии [Ме (Q25; Q75)]

Показатель	Сроки исследования	КГ	Телмисартан	Азилсартан
ММП-9, нг/мл	Исходно	108 (84; 132)	267 (224; 301)**	259 (221; 297)**
	3 мес.	-	218 (178; 276) ^{††}	223 (188; 261) [†]
	6 мес.	-	192 (153; 238) ^{§§}	216 (177; 244) ^{§§}
ТИМП-1, нг/мл	Исходно	216 (178; 256)	397 (345; 430)**	401 (350; 433)**
	3 мес.	-	360 (322; 396) [†]	371 (343; 398) [†]
	6 мес.	-	332 (285; 364) ^{§§}	364 (307; 396) [§]
ММП-9/ТИМП-1	Исходно	0,50 (0,45; 0,53)	0,67 (0,63; 0,69)*	0,65 (0,63; 0,68)*
	3 мес.	-	0,61 (0,59; 0,63) [†]	0,60 (0,59; 0,62) [†]
	6 мес.	-	0,58 (0,56; 0,59) [§]	0,59 (0,58; 0,60) [§]

Примечание: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ — между исходными данными КГ и группами телмисартана и азилсартана; [†] — $p < 0,05$, ^{††} — $p < 0,01$ — между исходными данными и через 3 мес. фармакотерапии в группах телмисартана и азилсартана; [§] — $p < 0,05$, ^{§§} — $p < 0,01$ между исходными данными и через 6 мес. фармакотерапии в группах телмисартана и азилсартана.

(динамика лечения) сравнение проводили с помощью критерия Вилкоксона и критерия знаков, для несвязанных групп (распределение на подгруппы по признаку) — критерий Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Уровни ММП-9, ТИМП-1, а также их соотношение при поступлении в стационар, через 3 и 6 мес. фармакотерапии представлены в таблице 2.

У больных ГБ на фоне ХБП с ИИ, принимавших телмисартан, исходный уровень ММП-9 был в 2,5 раза выше ($p < 0,001$), ТИМП-1 — в 1,8 раза ($p < 0,001$), соотношение ММП-9/ТИМП-1 — в 1,3 раза ($p < 0,01$); у больных, принимавших азилсартан, уровень ММП-9 был в 2,4 раза выше ($p < 0,001$), ТИМП-1 — в 1,9 ($p < 0,001$) раза, соотношение ММП-9/ТИМП-1 — в 1,3 ($p < 0,01$) выше по сравнению с КГ.

Анализ влияния телмисартана на уровень ММП-9 показал, что через 3 мес. ее уровень снизился на 22,5% ($p < 0,01$), через 6 мес. — на 39,1% ($p < 0,01$) по сравнению с исходными данными. При этом установлено, что через 3 мес. терапии азилсартаном уровень ММП-9 снизился на 16,1% ($p < 0,05$), через 6 мес. приема азилсартана уровень ММП-9 снизился на 19,9% ($p < 0,01$) по сравнению с исходными данными.

При межгрупповом сравнении установлено, что через 3 мес. фармакотерапии (телмисартан, азилсартан) имело место сопоставимое снижение уровня ММП-9 в обеих группах больных. Через 6 мес. фармакотерапии более выраженное влияние на уровень ММП-9 оказывал телмисартан: на 19,2% ($p < 0,01$) по сравнению с азилсартаном.

Анализ влияния телмисартана на уровень ТИМП-1 через 3 мес. фармакотерапии (таблица 2) показал его снижение на 9,3% ($p < 0,05$), через 6 мес. — на 16,4% ($p < 0,01$) по сравнению с исход-

ными данными. Через 3 мес. терапии азилсартаном уровень ТИМП-1 снизился на 7,5% ($p < 0,05$), через 6 мес. — на 9,2% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными.

При межгрупповом сравнении через 3 мес. выявлено сопоставимое снижение ТИМП-1 в обеих группах фармакотерапии (телмисартан, азилсартан), однако через 6 мес. более значимый эффект на ТИМП-1 проявился на терапии телмисартаном: на 7,2% ($p < 0,05$) по сравнению с азилсартаном.

Значимые изменения соотношения ММП-9/ТИМП-1 отмечались через 6 мес. терапии: так в группе больных, принимавших в качестве БРА телмисартан, этот показатель снизился на 13,4% ($p < 0,05$), у принимавших азилсартан — на 9,2% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. При межгрупповом сравнении установлено сопоставимое снижение ММП-9/ТИМП-1 в обеих группах через 6 мес. фармакотерапии.

ИИ начинается с окклюзии артерии, что приводит к гипоксии, нарушению целостности гематоэнцефалического барьера, инфильтрации циркулирующих клеток; все это способствует развитию воспаления. Это послужило основанием для изучения динамики уровней ИЛ-1 β , ФНО, ИНФ- γ , МСР-1 в сыворотке крови обследованных больных. Исходные значения этих показателей и их динамика через 3 и 6 мес. фармакотерапии представлены в таблице 3.

У исследуемых больных при поступлении в стационар уровень ИЛ-1 β в группах телмисартана и азилсартана был в 2,5 раза выше, чем в КГ ($p < 0,001$), ФНО- α — в 3,8 раза ($p < 0,001$), ИНФ- γ — в 2,2 раза ($p < 0,001$), МСР-1 — в 1,9 ($p < 0,001$) раза. Через 3 мес. фармакотерапии телмисартаном отмечено снижение ИЛ-1 β на 5,2% ($p > 0,05$), достоверное снижение уровня ФНО- α на 7,2% ($p < 0,05$), ИНФ- γ — на 7,8% ($p < 0,05$), МСР-1 — на 9,4% ($p < 0,05$); на фоне азилсартана снижение состави-

Таблица 3

Уровень маркеров иммунного воспаления у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного ИИ исходно, через 3 и 6 мес. фармакотерапии [Ме (Q25; Q75)]

Группа	Сроки исследования	Показатель, пг/мл			
		ИЛ-1 β	ФНО- α	ИНФ- γ	МСР-1
КГ		16,8 (11,6; 28,6)	3,3 (2,1; 4,7)	12,3 (10,4; 15,5)	79,5 (55,3; 104,6)
Телмисартан	Исходно	42,4 (36,8; 49,6)*	12,5 (6,9; 18,9)*	26,8 (21,8; 31,6)*	152,9 (138,7; 181,3)
	3 мес.	40,2 (34,7; 46,5)	11,6 (6,2; 15,3) [†]	24,7 (18,8; 28,9) [†]	138,6 (119,4; 160,2) [†]
	6 мес.	38,1 (35,0; 42,9) [§]	9,9 (5,9; 14,1) ^{§§}	22,9 (17,9; 26,6) [§]	120,4 (109,7; 137,2) ^{§§}
Азилсартан	Исходно	42,1 (37,7; 49,4)*	12,6 (6,7; 19,1)*	26,6 (21,7; 31,8)*	153,1 (138,5-179,8)
	3 мес.	40,1 (34,9; 46,7)	11,4 (6,1; 16,8) [†]	25,3 (20,2; 28,9)	140,1 (127,7; 160,6) [†]
	6 мес.	38,8 (33,2; 44,1) [§]	10,9 (6,0; 14,9) [§]	24,7 (19,7; 28,1) [§]	133,2 (121,5; 146,6) [§]

Примечание: * — $p < 0,01$ и ** — $p < 0,001$ между исходными данными КГ и группами телмисартана и азилсартана; [†] — $p < 0,05$ между исходными данными и через 3 мес. фармакотерапии в группах телмисартана и азилсартана; [§] — $p < 0,05$ и ^{§§} — $p < 0,01$ между исходными данными и через 6 мес. фармакотерапии в группах телмисартана и азилсартана.

ло для ИЛ-1 β 4,8% ($p > 0,05$), для ФНО- α — 9,5% ($p < 0,05$), для ИНФ- γ — 4,9% ($p > 0,05$), для МСР-1 — 8,5% ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении через 3 мес. достоверных различий по влиянию терапии телмисартаном и азилсартаном на уровень маркеров иммунного воспаления (ИЛ-1 β , ФНО- α , МСР-1) не установлено.

Динамика снижения уровня маркеров воспаления в сыворотке крови через 6 мес. фармакотерапии представлена на рисунке 1. Через 6 мес. отмечалось достоверное изменение анализируемых показателей в обеих группах, при этом более выраженное снижение установлено в группе терапии телмисартаном: ФНО- α на 7,3%, ИНФ- γ на 7,5%, МСР-1 на 8,3%, чем азилсартаном.

В настоящем исследовании через 6 мес. фармакотерапии выявлено сопоставимое снижение как систолического, так и диастолического АД (таблица 4), с достижением целевого уровня АД в обеих группах.

Проведенное исследование показало, что длительная (6 мес.) фармакотерапия телмисартаном приводит к достоверному увеличению СКФ на 21,9% ($p < 0,01$) и снижению соотношения альбумин/креатинин в моче на 20,8% ($p < 0,01$). При применении азилсартана отмечалось увеличение СКФ на 7,7% ($p < 0,05$), снижение отношения альбумин/креатинин в моче на 7,7% ($p < 0,05$). Таким образом, межгрупповое сравнение показало, что телмисартан более значимо увеличивал СКФ (разница составила 14,2%, $p < 0,05$) и уменьшал соотношение альбумин/креатинин в моче (разница 13,1%, $p < 0,05$), по сравнению с азилсартаном.

Обсуждение

Известно, что активация РААС, особенно АТ-II, участвует в патогенезе как артериальной гипертензии, так и ХБП [18]. При ХБП БРА являются предпочтительными, поскольку они обладают антипротеинурическим действием вне зависимости

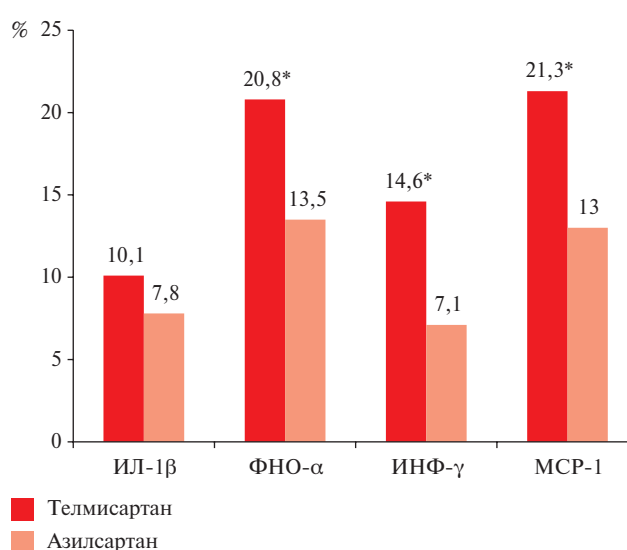


Рис. 1 Динамика (%) снижения уровня маркеров воспаления в сыворотке крови через 6 мес. фармакотерапии.

Примечание: * — $p < 0,05$ между группами телмисартана и азилсартана.

от достигнутого уровня АД, за счет селективной блокады АТ рецептора 1 типа [18].

Выбор лекарственных препаратов в исследовании обусловлен рекомендациями по применению БРА в качестве средств первой линии при ХБП [19], т.к. их использование снижает клубочковую гиперфильтрацию и альбуминурию, а также замедляет снижение функции почек. Установлено, что телмисартан обладает защитным действием при ишемическом повреждении нейронов [20], снижает частоту развития инсульта, уменьшает размер инфаркта мозга, продлевает выживаемость нейронов в исследовании на животных [21]. Телмисартан доказал свою высокую эффективность при лечении больных, перенесших ИИ [22]. Эффективность и безопасность применения азилсартана у больных ХБП была

Таблица 4

Клинико-лабораторные изменения у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного ИИ через 3 и 6 мес. фармакотерапии (М±SD)

Показатель	Сроки исследования	Телмисартан	Азилсартан
САД, мм рт.ст.	3 мес.	136±12	135±8
	6 мес.	130±9	132±10
ДАД, мм рт.ст.	3 мес.	76±5	75±6
	6 мес.	73±6	74±5
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	3 мес.	70±6	68±7
	6 мес.	78±8*	70±6
Альбумин/креатинин, мг/г (в моче)	3 мес.	50±4	50±6
	6 мес.	42±7*	48±5

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, * — $p < 0,05$ между группами телмисартана и азилсартана.

продемонстрирована в работе Бедельбаева Г. Г. и др. (2016) [23].

В исследовании Chang JJ, et al. (2016) показано, что ММП-9 вовлечена в комплексную патофизиологию ИИ, включая созревание, деградацию и разрыв атеросклеротической бляшки [24]. Экспрессия ТИМП-1 значительно повышается после острой церебральной ишемии и участвует в нейродегенерации [25]. ММП-9 и ТИМП-1 играют значительную роль в прогрессировании патологии почек, т.к. избыточное накопление экстрацеллюлярного матрикса является основным патологическим механизмом развития и прогрессирования фиброза почек.

Ингибирующие эффекты телмисартана и азилсартана на экспрессию ММП-9 у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного ИИ изучены недостаточно. Выявлено, что у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного ИИ имело место усиление, как процессов образования, так и деградации интерстициального коллагена [26].

В настоящей работе установлено, что больные ГБ на фоне ХБП после перенесенного ИИ имели достоверно более высокие значения ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови по сравнению с лицами КГ. В исследовании Ramos-Fernandez M, et al. (2011) также наблюдались достоверные различия в уровне ММП-9 между пациентами с ИИ и здоровыми лицами, уровень ММП-9 был значительно повышен после начала инсульта, причем этот уровень коррелировал с объемом инфаркта мозга, тяжестью инсульта и функциональным исходом. Иными словами, ММП-9 является возможным маркером продолжающейся ишемии головного мозга [27]. В исследовании Shen ZJ, et al. (2018) продемонстрировано подавление активации ММП-9 в макрофагах при применении телмисартана, что, возможно, связано с ингибированием пути циклооксигеназы-2 (COX2)/экспрессируемого макрофагами гена 1 (mPEG1) [28].

Наличие коморбидной патологии ухудшало показатели обмена коллагена по сравнению с лицами КГ и являлось фактором, способствующим прогрессированию и усилению тяжести течения ГБ. Через 6 мес. на фоне фармакотерапии соотношение ММП-9/ТИМП-1 было сопоставимо в обеих изучаемых группах, что свидетельствовало об эффективности обоих препаратов в нормализации обмена коллагена, но при применении телмисартана уровень ММП-9 в сыворотке крови через 6 мес. был на 12,5% ниже ($p < 0,05$), ТИМП-1 — на 7,2% ($p < 0,05$) ниже, чем при применении азилсартана у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного ИИ.

При ишемии мозга возникновение патологических профибротических эффектов взаимосвязано с повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, активацией иммунных клеток [29]. При инсульте в поврежденной ткани запускается ишемический каскад, в результате взаимодействия между иммунными клетками, глиальными клетками и компонентами матрикса увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера, что способствует стойкому воспалительному процессу за счет высвобождения медиаторов воспаления, таких как ИНФ- γ , ФНО- α , которые, в свою очередь, усиливают повреждение нейронов [30, 31]. В работе Alves FC, et al. (2018) было продемонстрировано, что воспаление является мощным предиктором неблагоприятного клинического исхода у пациентов с ХБП [32]. В исследовании Zhang X (2021) телмисартан ингибировал индуцированную ФНО- α экспрессию и секрецию провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1 β и МСР-1. Стимуляция ФНО- α сопровождалась снижением продукции коллагена II типа как на уровне матричной рибонуклеиновой кислоты, так и на уровне белка, что было блокировано при лечении телмисартаном [33]. В настоящем исследовании выявлено значительное увеличение сывороточного уровня ИЛ-1 β , ФНО- α , ИНФ- γ , МСР-1 у больных ГБ на

фоне ХБП с ИИ. Полученные на фоне длительной (6 мес.) фармакотерапии результаты свидетельствуют о более выраженном противовоспалительном эффекте телмисартана по сравнению с азилсартаном у больных ГБ на фоне ХБП с ИИ.

В литературе существуют противоречивые данные в отношении уровня креатинина при применении телмисартана, некоторые авторы сообщали об отсутствии изменений в процессе лечения, в то же время другие выявили снижение этого показателя [18, 34, 35]. В исследовании Agrawal A, et al. (2016) 55 пациентов с ХБП получали телмисартан в дозе 40 мг/сут. и через 3 мес. лечения наблюдалось значительное снижение белка в моче, креатинина сыворотки, АД и повышение СКФ [18]. Результаты исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) показали, что сохранение СКФ важно для подавления прогрессирования ХБП [36]. В настоящем исследовании длительная фармакотерапия (6 мес.) телми-

сараном приводила к более эффективному увеличению СКФ (на 14,2%) и снижению соотношения альбумин/креатинин (на 13,1%). Точная причина этих противоречивых результатов неясна, частично это может быть связано с различиями в клинических особенностях пациентов, дозе телмисартана, функции почек или продолжительности лечения.

Заключение

Фармакотерапия телмисартаном у больных ГБ на фоне ХБП после перенесенного инсульта через 6 мес. сопровождалась более выраженным снижением маркеров фиброза миокарда (ММП-9, ТИМП-1), иммунного воспаления (ФНО- α , ИНФ- γ , MCP-1) и улучшением функции почек по сравнению с азилсартаном.

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

Литература/References

- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Nephrology. 2012;16(1):89-115. (In Russ.) Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Нефрология. 2012;16(1):89-115. doi:10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115.
- Grams ME, Yang W, Rebholz CM, et al. Risks of adverse events in advanced CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis. 2017;70:337-46. doi:10.1053/j.ajkd.2017.01.050.
- Masson P, Webster AC, Hong M, et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:1162-9. doi:10.1093/ndt/gfv009.
- Jabbari B, Vaziri ND. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease. Hemodial Int. 2018;22(2):150-60. doi:10.1111/hdi.12587.
- Assem M, Lando M, Grissi M, et al. The impact of uremic toxins on cerebrovascular and cognitive disorders. Toxins (Basel). 2018;10:303. doi:10.3390/toxins10070303.
- Panizo S, Martínez-Arias L, Alonso-Montes C, et al. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences. Int J Mol Sci. 2021;22(1):408. doi:10.3390/ijms22010408.
- Vejakama P, Ingsathit A, McKay GJ, et al. Treatment effects of renin-angiotensin aldosterone system blockade on kidney failure and mortality in chronic kidney disease patients. BMC Nephrol. 2017;18(1):342. doi:10.1186/s12882-017-0753-9.
- Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. Biomed Pharmacother. 2017;94:317-25. doi:10.1016/j.biopha.2017.07.091.
- Jing W, Jabbari B, Vaziri ND. Uremia induces upregulation of cerebral tissue oxidative/inflammatory cascade, down-regulation of Nrf2 pathway and disruption of blood brain barrier. Am J Transl Res. 2018;10(7):2137-47.
- Osipova OA, Gosteva EV, Chefranov ZhYu, et al. 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.) Осипова О.А., Гостева Е.В., Чефранова Ж.Ю. и др. 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.
- Osipova OA, Nagibina AI, Komisov AA, et al. Pathomorphological mechanisms of regulation of myocardial fibrosis formation in patients with chronic heart failure with underlying ischemic

- heart disease. *J Heart Failure*. 2016;17(5)(98):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)(98):357-64. doi:10.18087/RHFJ.2016.5.2137.
15. Meyrier A. Nephrosclerosis: update on a centenarian. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(11):1833-41. doi:10.1093/ndt/gfu366.
16. Bertrand ME. Provision of cardiovascular protection by ACE inhibitors: a review of recent trials. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(10):1559-69. doi:10.1185/030079904X4185.
17. El Hussein N, Kaskar O, Goldstein LB. Chronic kidney disease and stroke. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014; 21(6): 500-8. doi:10.1053/j.ackd.2014.09.001
18. Agrawal A, Kamila S, Reddy S, et al. Effect of telmisartan on kidney function in patients with chronic kidney disease: an observational study. *J Drug Assess*. 2016;5(1):24-8. doi:10.1080/21556660.2016.1252380.
19. KDIGO 2012 Clinical Practical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease. *Nephrology and dialysis*. 2017;19(1):22-206. (In Russ.) Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2017;19(1):22-206. doi:10.28996/1680-4422-2017-1-22-206.
20. Wu X, Kihara T, Hongo H, et al. Angiotensin receptor type 1 antagonists protect against neuronal injury induced by oxygen-glucose depletion. *Br J Pharmacol*. 2010;161(1):33-50. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00840.x.
21. Thoene-Reineke C, Rumschüssel K, Schmerbach K, et al. Prevention and intervention studies with telmisartan, ramipril and their combination in different rat stroke models. *PLoS One*. 2011;6(8):e23646. doi:10.1371/journal.pone.0023646.
22. Wanderer S, Grüter BE, Strange F, et al. The Role of Sartans in the Treatment of Stroke and Subarachnoid Hemorrhage: A Narrative Review of Preclinical and Clinical Studies. *Brain Sci*. 2020;10(3):153. doi:10.3390/brainsci10030153.
23. Bedelbaeva GG, Nurmakhanova ZhM, Musaev AA, et al. The effect of sartans on blood pressure and renal function in patients with arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease. Modern problems of science and education. 2016;2. (accessed: 28.08.2021). (In Russ.) Бедельбаева Г.Г., Нурмаханова Ж.М., Мусаев А.А. и др. Влияние сартанов на артериальное давление и почечную функцию у больных с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и хронической болезнью почек. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;2. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24176>. (дата обращения: 28.08.2021).
24. Chang JJ, Stanfill A, Pourmotabbed T. The Role of Matrix Metalloproteinase Polymorphisms in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1323. doi:10.3390/ijms17081323.
25. Ge J, Li R, Yuan P, et al. Serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and risk of cognitive impairment after acute ischaemic stroke. *J Cell Mol Med*. 2020;24(13):7470-8. doi:10.1111/jcmm.15369.
26. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9739. doi:10.3390/ijms21249739
27. Ramos-Fernandez M, Bellolio MF, Stead LG. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20(1):47-54. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.008.
28. Shen ZJ, Xu CS, Li YP, et al. Telmisartan inhibits Ang II-induced MMP-9 expression in macrophages in stabilizing atheromatous plaque. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(22):8004-12. doi:10.26355/eurrev_201811_16429.
29. Amruta N, Rahman AA, Pinteaux E, Bix G. Neuroinflammation and fibrosis in stroke: The good, the bad and the ugly. *J Neuroimmunol*. 2020;346:577318. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577318.
30. Kim JY, Park J, Chang JY, et al. Inflammation after Ischemic Stroke: The Role of Leukocytes and Glial Cells. *Exp Neurobiol*. 2016;25(5):241-51. doi:10.5607/en.2016.25.5.241.
31. Qin X, Akter F, Qin L, et al. Adaptive Immunity Regulation and Cerebral Ischemia. *Front Immunol*. 2020;11:689. doi:10.3389/fimmu.2020.00689.
32. Alves FC, Sun J, Qureshi AR, et al. The higher mortality associated with low serum albumin is dependent on systemic inflammation in end-stage kidney disease. *PloS One*. 2018;13:e0190410. doi:10.1371/journal.pone.0190410.
33. Zhang X, Dong Y, Dong H, et al. Telmisartan Mitigates TNF- α -Induced Type II Collagen Reduction by Upregulating SOX-9. *ACS Omega*. 2021;6(17):11756-61. doi:10.1021/acsomega.1c01170.
34. Cupisti A, Rizza GM, D'Alessandro C, et al. Effect of telmisartan on the proteinuria and circadian blood pressure profile in chronic renal patients. *Biomed Pharmacother*. 2003;57:169-72. doi:10.1016/s0753-3322(03)00013-1.
35. Aranda P, Segura J, Ruilope LM, et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:1074-9. doi:10.1053/j.ajkd.2005.08.034.
36. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1173-81. doi:10.1016/S0140-6736(09)62100-0.



ЧАЗОВ ЕВГЕНИЙ ИВАНОВИЧ

10.06.1929 – 12.11.2021



Глубокоуважаемые коллеги!

Отечественная медицина, кардиология, все мы понесли тяжёлую утрату. Ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Евгений Иванович Чазов.

Этот великий борец за здоровье человеческого сердца, труженик, энтузиаст своего дела, врач-клиницист и талантливый ученый внес неоценимый вклад в развитие мировой, советской и российской кардиологии, взрастил не одно поколение кардиологов и навсегда вписал свое имя в историю мировой медицины.

Будем помнить его как замечательного специалиста и прекрасного человека, талантливого и мудрого.

Память о Евгении Ивановиче мы сохраним в своих сердцах, как сохраняют близкие тех пациентов, которым академик Е. И. Чазов и его ученики смогли помочь обрести здоровье.

Евгений Иванович Чазов — всемирно известный ученый-кардиолог, внесший большой вклад в мировую кардиологию, основоположник развития кардиологической науки и кардиологической службы в Советском Союзе и Российской Федерации (РФ).

Высокая эрудиция, фундаментальные знания в области медицины, блестящие организаторские способности позволили Е. И. Чазову уже в возрасте 36 лет, что в то время было уникальным случаем, стать директором Института терапии АМН СССР, который по его инициативе был реорганизован в Институт кардиологии.

Талант Е. И. Чазова — ученого, врача и организатора, особенно ярко проявился при создании им на базе Института мощного кардиологического научного центра — Всесоюзного кардиологического

научного центра АМН СССР (сегодня ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России), директором которого Е. И. Чазов был более 35 лет. Этот Центр быстро завоевал всемирное признание, в нем успешно проводятся исследования в области экспериментальной, клинической и профилактической кардиологии.

С момента создания в состав Центра входили Институт клинической кардиологии, Институт профилактической кардиологии и Институт экспериментальной кардиологии. Под руководством Е. И. Чазова начинает активно развиваться кардиологическая служба Советского Союза: создаются Институты кардиологии в Киеве, Ленинграде, Тбилиси, Ереване, Баку, Фрунзе, Ташкенте, Саратове, Томске, Тюмени; кардиологические диспансеры во многих регионах; кардиологические отделения в больницах; диагностические центры. Одновременно идет становление и развитие кардиологической науки: изучение метаболизма миокарда в норме и патологии, креатинфосфатного пути транспорта энергии в миокарде, разработка методов лечения и организации помощи больным инфарктом миокарда, эпидемиологические исследования в различных регионах страны, разработка программ профилактики ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

В 1972г подписано Межправительственное соглашение о сотрудничестве СССР-США в области здоровья и медицинской науки — Проблема № 1 «Патогенез атеросклероза»; руководитель от СССР — академик Е. И. Чазов. Были организованы Липидные исследовательские клиники, одна из них — на базе ВКНЦ АМН СССР.

Событиями международного масштаба и признанием заслуг отечественной кардиологии стало проведение по инициативе Е. И. Чазова в Москве X Конгресса международного общества по исследованию сердца (1980г), IX Всемирного конгресса кардиологов (1982г) и 1-ой Международной конференции по профилактической кардиологии (1985г). В подготовке и работе этих трех знаковых мероприятий Е. И. Чазов принимал самое непосредственное участие, был президентом этих форумов.

Международная организационная, научная и общественная деятельность Е. И. Чазова хорошо известна. Научному сотрудничеству советских (теперь уже российских) и американских кардиологов и кардиохирургов около 50 лет. Е. И. Чазов являлся координатором проведения в России крупных, международных, многоцентровых исследований. В сложный период “холодной войны” Евгений Иванович не только четко определил свою позицию, но и активно поддержал международное движение “Врачи мира за предотвращение ядерной войны”, которое в 1985г удостоено Нобелевской премии мира. Организаторские способности Е. И. Чазова были востребованы на государственном уровне: с 1987 по 1990гг был Министром здравоохранения СССР. За заслуги в области здравоохранения и медицинской науки Е. И. Чазову присвоено высокое звание Героя Социалистического труда. В 1967г Е. И. Чазов избран членом-корреспондентом, в 1971г — академиком АМН СССР и в 1979г — академиком АН СССР.

В 1988г по инициативе академика Е. И. Чазова Институт профилактической кардиологии был реорганизован во Всесоюзный научно-исследовательский центр профилактической медицины Министерства здравоохранения РФ, который возглавил профилактическую службу в России. Под руководством академика Е. И. Чазова была выполнена серия популяционных кооперативных исследований по артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, которые и сегодня являются основополагающими в медицине.

Академик Е. И. Чазов был инициатором развития в стране интегрированной профилактики неинфекционных заболеваний и автором серии работ по политике и стратегии профилактики неинфекционных заболеваний в РФ, инициатором и руководителем субпрограммы “Артериальная гипертензия” Федеральной целевой программы “Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями”. Он объединял усилия амбулаторно-поликлинических и стационарных звеньев практического здравоохранения с потенциалом медицинских научно-исследовательских институтов и учреждений в решении задачи по снижению сердечно-сосудистой смертности. По предложению и под руководством Е. И. Чазова был разработан и внедрен в практику комплекс новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, а также отработаны новые высокоэффективные и экономичные стационарзамещающие технологии.

Золотыми буквами в истории всемирной кардиологии записаны исследования Е. И. Чазова по тромболитической терапии инфаркта миокарда. В 1974г он с сотрудниками впервые в мире использовал внутрикоронарный тромболитизис у больного инфарктом миокарда — метод, который сегодня широко применяется кардиологами во всех странах мира. Научные исследования Е. И. Чазова получили признание в стране и за рубежом: он был трижды лауреатом Государственной премии СССР и Ленинской премии, полученным за выдающиеся заслуги в развитии здравоохранения и медицинской науки. За многолетнюю добросовестную работу был награжден орденом “За заслуги перед отечеством” I и II степени, четырьмя орденами Ленина, большой золотой медалью им. М. В. Ломоносова, золотой медалью им. И. П. Павлова, Международной премией Андрея Первозванного “За веру и верность”; золотой медалью им. Альберта Швейцера, премией Фонда Леона Бернара с вручением медали “За выдающиеся заслуги в области общественной медицины”. В 2013г Е. И. Чазов был награжден золотой медалью Европейского общества кардиологов за вклад в развитие кардиологии.

Он был почетным членом Американской ассоциации сердца, Шведского научного медицинского общества, Международной коллегии по высшей нервной деятельности (США), Научного совета Фонда психосоматической и социальной медицины (Швейцария), Болгарской академии наук, Венгерской академии наук, Колумбийской академии медицинских наук, Мексиканской национальной академии медицины, Сербской академии наук и искусств, Польской академии медицины, Шведского научного медицинского общества, Научного совета Фонда психосоматической и социальной медицины (Швейцария); Евгений Иванович почетный доктор Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург), Иенского университета (ФРГ), Университета Куинс (Канада), Краковского университета (Польша), Медицинского факультета Белградского университета (Сербия) и других иностранных университетов. Академик РАН Е. И. Чазов являлся почетным гражданином Нижнего Новгорода, имел звание заслуженного деятеля науки РФ, Узбекистана, Киргизии.

Особое внимание академик Е. И. Чазов всегда уделял подготовке высококвалифицированных кадров. Под его научным руководством защищены более 30 докторских и 57 кандидатских диссертаций. Он является автором более 550 научных трудов, в т.ч. 17 монографий, многие из которых переведены на иностранные языки, и изданы за рубежом. Его всегда отличали высочайшая эрудиция, умение выделить и поддержать наиболее перспективные направления развития медицины, международного сотрудничества.

Коллектив Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины и редакционная коллегия журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” выражает соболезнования родным и близким замечательного врача, посветившего свою жизнь и силы труду во благо своей страны и всего человечества.

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

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 30.11.2001г.
(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 (2020) 3,031
импакт-фактор (2020) 1,584

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: 8 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
Звёздкина В. Ю., Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография “OneBook”,
ООО “Сам Полиграфист”,
129090, Москва, Протопоповский пер., д. 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 20 7’2021 Часть 2

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, член-корр. РАН,
ORCID: 0000-0002-4453-8430

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН, ORCID: 0000-0002-6252-0322

Карпов Ю. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1480-0458

Шальнова С. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2087-6483

Ответственный секретарь

Кутушенко Н. П. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0001-6395-2584

Заведующий редакцией

Минина Ю. В. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0002-5689-2074

Редакционная коллегия

Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США) профессор, Scopus ID 8921956300

Бадтиева В. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, член-корр. РАН,
ORCID: 0000-0003-4291-679X

Бойцов С. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН, ORCID: 0000-0001-6998-8406

Бузиашвили Ю. И. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН,
ORCID: 0000-0001-7016-7541

Бубнова М. Г. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2250-5942

Васюк Ю. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2913-9797

Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-7356-7807

Галаявич А. С. (Казань, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4510-6197

Глезер М. Г. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-0995-1924

Горбунов В. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-5195-8997

Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4621-1618

Джисоева О. Н. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0002-5384-3795

Калинина А. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2458-3629

Комаров А. Л. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0001-9141-103X

Концевая А. В. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4453-8430

Томас Люшер (Лондон, Великобритания) д.м.н., профессор, Scopus ID 55956533700

Мамедов М. Н. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-7131-8049

Марцевич С. Ю. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-7717-4362

Метельская В. А. (Москва, Россия) д.б.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8665-9129

Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-5265-3164

Недогода С. В. (Волгоград, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-5981-1754

Ойроткина О. Ш. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-9856-8643

Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8916-1035

Подзолков В. И. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-0758-5609

Скрипникова И. А. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0002-1763-0725

Таратухин Е. О. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0003-2925-0102

Толпыгина С. Н. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0003-0160-0158

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН,
ORCID: 0000-0003-2929-0980

Научный редактор

Корректор

Выпускающий редактор

Шеф-редактор

Адрес Редакции:

Издательство:

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Чекрыгина Л. Л. (Москва, Россия)

Рыжова Е. В. (Москва, Россия)

Родионова Ю. В. (Москва, Россия)

101990, Москва, Петровверигский пер., д. 10, стр. 3

e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

Тел. +7 (499) 553 67 78

ООО “Силицея-Полиграф”

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18 www.roscardio.ru

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

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 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 Science Citation Index (RSCI):
SCIENCE INDEX (2020) 3,031
Impact-factor (2020) 1,584**

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: 8 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
Zvezdkina 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.20 7'2021 Part 2

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4453-8430

Deputy Chief Editors

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-6252-0322

Yuri A. Karpov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-1480-0458

Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2087-6483

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-6395-2584

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5689-2074

Editorial Board

Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA) Scopus ID 8921956300

Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4291-679X

Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-6998-8406

Marina G. Bubnova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2250-5942

Yuri I. Buzhashvili (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-7016-7541

Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2913-9797

Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7356-7807

Albert S. Galyavich (Kazan, Russia) ORCID: 0000-0002-4510-6197

Maria G. Glezer (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0995-1924

Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-5195-8997

Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia) ORCID: 0000-0002-4621-1618

Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5384-3795

Anna M. Kalinina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2458-3629

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-9141-103X

Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4453-8430

Thomas Lüscher (London, The United Kingdom) Scopus ID 55956533700

Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2458-3629

Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-7717-4362

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-8665-9129

David V. Nebieridze (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5265-3164

Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia) ORCID: 0000-0001-5981-1754

Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9856-8643

Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0758-5609

Pekka Puska (Helsinki, Finland) ORCID: 0000-0001-8916-1035

Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1763-0725

Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2925-0102

Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-0160-0158

Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-2929-0980

Senior editor

Metelskaya V. A. (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)

Editorial office

Petroverigsky per., 10, str. 3

Moscow 101990, Russia

e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

+7 (499) 553 67 78

Publisher

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18 www.roscardio.ru

Содержание

Мнение по проблеме

Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Драпкина О. М.
Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов

Исследования, метаанализы, регистры

Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Деев А. Д.
Расширенная клинико-инструментальная шкала прогнозирования риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных регистра ПРОГНОЗ ИБС

Драпкина О. М., Поддубская Е. А., Розанов В. Б., Гасанова Л. Г.

Влияние пола, возраста и стажа работы на показатели результативности научной деятельности работников медицинских исследовательских учреждений

Драпкина О. М., Самородская И. В., Явелов И. С., Каштап В. В., Барбараш О. Л.

Региональные различия показателей смертности от кардиологических причин в России: роль особенностей статистического учета

Межлекарственное взаимодействие

Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Драпкина О. М.

Основные принципы комбинированной медикаментозной терапии — фокус на межлекарственное взаимодействие

Эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях

Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Ситько И. Г., Шукуров Ф. Б., Шаноян А. С., Драпкина О. М.

Геморрагические осложнения после эндоваскулярных вмешательств и эффективность сосудистых закрывающих устройств

Михеева Ю. В., Куртасов Д. С., Огурцов П. П., Колединский А. Г.

Госпитальные результаты лечения пациентов с острым коронарным синдромом с применением дистального лучевого доступа

Клинический случай

Ховаева Я. Б., Коровин А. Л., Сычугов Я. А., Ермачкова Л. В., Моисеенко Н. П.

Спонтанная диссекция коронарной артерии как маркер недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Клинический случай

Мнение приглашенного редактора

Мазаев В. П.

Есть ли генетическая основа у спонтанной диссекции коронарных артерий?

Contents

Opinion on a problem

133 Aronov D. M., Bubnova M. G., Drapkina O. M.
Atherosclerosis pathogenesis from the perspective of microvascular dysfunction

Research, meta-analyses, registers

143 Tolpygina S. N., Martsevich S. Yu., Deev A. D.
Enhanced risk stratification scale for predicting death and non-fatal cardiovascular events in patients of the PROGNOZ IBS registry

153 Drapkina O. M., Poddubskaya E. A., Rozanov V. B., Gasanova L. G.
Influence of sex, age and length of service on scientific productivity of medical research institution staff

163 Drapkina O. M., Samorodskaya I. V., Yavelov I. S., Kashalap V. V., Barbarash O. L.
Regional differences in cardiac mortality rates in Russia: the role of statistical features

Drug-drug interaction

172 Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Drapkina O. M.
Basic principles of combination therapy: focus on drug-drug interaction

Endovascular coronary interventions

179 Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K., Sitko I. G., Shukurov F. B., Shanoyan A. S., Drapkina O. M.
Hemorrhagic complications after endovascular interventions and the effectiveness of vascular closure devices

188 Mikheeva Yu. V., Kurtsov D. S., Ogurtsov P. P., Koledinsky A. G.
In-hospital outcomes of treatment of patients with acute coronary syndrome using distal radial access

Clinical case

195 Khovaeva Ya. B., Korovin A. L., Sychugov Ya. A., Ermachkova L. V., Moiseenko N. P.
Spontaneous coronary artery dissection as a marker of undifferentiated connective tissue dysplasia: a case report

Opinion of invited editor

200 Mazaev V. P.
Is there a genetic basis for spontaneous coronary artery dissection?

Обзоры литературы

Жидкова Е. А., Панкова В. Б., Вильк М. Ф.,
Гуревич К. Г., Драпкина О. М.

Ассоциация профессии с развитием артериальной
гипертензии у работников железнодорожной
отрасли

Копылова О. В., Ершова А. И., Мешков А. Н.,
Концевая А. В., Драпкина О. М.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
на протяжении жизни. Часть III: молодой,
средний, пожилой и старческий возраст

Скрипникова И. А., Колчина М. А., Мешков А. Н.,
Киселева А. В., Драпкина О. М.

Артериальная кальцификация, атеросклероз
и остеопороз: только клинические ассоциации
или генетическая платформа?

Literature reviews

203 Zhidkova E. A., Pankova V. B., Vilk M. F.,
Gurevich K. G., Drapkina O. M.

Association of railway industry occupations
with hypertension

211 Kopylova O. V., Ershova A. I., Meshkov A. N.,
Kontsevaya A. V., Drapkina O. M.

Lifetime prevention of cardiovascular disease.
Part III: young, middle, elderly and senile age

224 Skripnikova I. A., Kolchina M. A., Meshkov A. N.,
Kiseleva A. V., Drapkina O. M.

Arterial calcification, atherosclerosis and osteoporosis:
only clinical associations or a genetic platform?

Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов

Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Драпкина О. М.

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

В статье обсуждаются разные точки зрения исследователей на формирование атеросклероза. Приводятся факты, подтверждающие «холестериновую теорию атерогенеза». Обращается внимание на возможное участие в развитии атеросклероза микрососудов кровеносной системы — *vasa vasorum*.

Ключевые слова: холестерин, микрососуды, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/09-2021

Рецензия получена 27/10-2021

Принята к публикации 28/10-2021



Для цитирования: Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Драпкина О. М. Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3076. doi:10.15829/1728-8800-2021-3076

Atherosclerosis pathogenesis from the perspective of microvascular dysfunction

Aronov D. M., Bubnova M. G., Drapkina O. M.

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

The article discusses different points of view on atherosclerosis development. The facts confirming the lipid hypothesis are presented. Attention is drawn to the possible participation of *vasa vasorum* in the development of atherosclerosis.

Keywords: cholesterol, microvessels, atherosclerosis, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

Aronov D. M. ORCID: 0000-0003-0484-9805, Bubnova M. G.* ORCID: 0000-0003-2250-5942, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0001-6581-4521.

*Corresponding author:
mbubnova@gnicpm.ru

Received: 30/09-2021

Revision Received: 27/10-2021

Accepted: 28/10-2021

For citation: Aronov D. M., Bubnova M. G., Drapkina O. M. Atherosclerosis pathogenesis from the perspective of microvascular dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3076. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3076

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, MINOCA — Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, не obstructивный ИМ.

Хорошо известно, что важные мировые открытия сопровождалась тяжелым трудом по признанию их современниками. Не избежал этой участи и Аничков Н. Н., создавший «холестериновую теорию атеросклероза», эффективно действующую при лечении и профилактике атеросклероза. В 1913г он опубликовал в патологоанатомическом журнале «Zentral Allg Pathol Anat» статью о главной роли холестерина (ХС) в развитии экспериментального атеросклероза [1].

Долгое время работа Аничкова Н. Н. оставалась неизвестной. Слава и известность пришли к нему в 30-х гг XXв, когда он представил на конференции «Международного общества географической патологии» данные по частоте атеросклеротических поражений в разных странах в зависимости от социальной и профессиональной принадлежности. Это было первой серьезной работой в мире, заложившей основы медицинской эпидемиологии, которая развивалась как одна из за-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (903) 752-21-86

[Аронов Д. М. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, г.н.с., ORCID: 0000-0003-0484-9805, Бубнова М. Г.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942; Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6581-4521].

слуг Аничкова Н. Н. Но наиболее важной заслугой Аничкова Н. Н. считается создание им “холестериновой теории атеросклероза” [2, 3].

В настоящее время вся тактика и практика медицинских действий по атеросклерозу выполняется именно по методологии Аничкова Н. Н. Ведущая роль ХС при атеросклерозе заключается в необходимости контроля его уровня и снижения повышенного уровня до установленных целевых значений. К сожалению, его открытие преследовали неудачи с признанием. Еще в 1992г академик Климов А. Н. резко осадил некоего Davies Н, выступившего по поводу концепции атеросклероза и лично против Аничкова Н. Н. [4]. В обзоре, опубликованном в 1990г в International Journal of Cardiology, Davies Н выразил откровенно уничижительное отношение к холестериновой концепции атерогенеза и к ее первооткрывателю [5]: “Представляется интересным заметить, наконец, что скормливание холестерина кроликам (имеются в виду классические опыты Аничкова Н. Н. и Халатова С. С. по созданию холестериновой модели экспериментального атеросклероза), возвестившее новую липидную эру, свершилось в России примерно в то же время, что и большевистская революция. Оба события, каждое своим путем, оказали влияние на человечество этого столетия, отвергая другие более значимые явления. Было бы еще более интересным, если бы конец столетия ознаменовался одновременным отрицанием этих обоих событий и порожденных ими положений, потому что они оказались хуже, чем удовлетворительными”. Заметим, что вряд ли уместно сопоставлять такое социальное явление, как Октябрьская революция в России, какой бы оценки она ни заслуживала, и чисто научное открытие — создание Аничковым Н. Н. и Халатовым С. С. в 1913г холестериновой модели атеросклероза у кроликов [4]. Кроме того, Климов А. Н. представил образцы заголовков статей, критиковавших Аничкова Н. Н. [5] (сведения об авторах по Климову А. Н.):

- “Противоречия о холестерине, как поступать дальше” (Heyden S, Williams S, 1982);
- “Холестерин плазмы крови — валет и джокер сердца” (Oliver MF, 1981);
- “Сага о холестерине: что происходит со здоровьем?” (Oliver MF, 1987);
- “Холестериновая образовательная программа: не голый ли король” (Palumbo PJ, 1988);
- “Холестериновый миф” (Moore TJ, 1989) и т.д.

До настоящего времени высказываются разные взгляды на патогенез атеросклероза. Авторы недавно вышедшей книги “Патогенез атеросклероза и нарушение функции микрососудов” (2019) Haverich A и Boyle EC считают, что атеросклероз первично зарождается в тканях микрососудов (*vasa*

vasorum, лимфатические сосуды) и лишь позже процесс переносится на интиму коронарных и других артерий [6]. Этот путь развития атеросклероза впервые обращает внимание врачей на то, что происходит в стенке артерий не только в интимае, но в медиальном слое и адвентиции. Свою концепцию развития атеросклероза авторы подкрепляют огромным списком литературы (список состоит из 886 статей), включая работы XIX, XX и XXI вв.

Основная идея этих авторов заключается в том, что атеросклероз не является следствием гиперхолестеринемии. Далее они продолжают: “... и, хотя большинство исследований сосредоточено на эндотелии основного сосуда, мы обосновываем гипотезу, что именно эндотелий *vasa vasorum* более подвержен нарушениям функции на всех стадиях заболевания” [6]. По их мнению, первичная причина атеросклероза — это патология системы *vasa vasorum*. В переводе с латинского “*vasa vasorum*” означают “сосуды в сосудах” (в стенке артерий и вен). *Vasa vasorum* — это микрососуды кровеносной системы, которые снабжают стенки средних и крупных артерий, а также вен питательными веществами и кислородом, а также участвуют в выведении продуктов естественного метаболизма и элементов, участвующих в патологических процессах в сосудистой стенке. *Vasa vasorum* не образуют сплетений, а, скорее, играют роль функциональных концевых артерий.

Более интенсивное изучение *vasa vasorum*, безусловно, полезно; но это не означает, что нарушение функции *vasa vasorum* имеет решающее значение в патогенезе атеросклероза, где главным действующим фактором является ХС. По мнению Haverich A и Boyle EC, “...атеросклероз начинается “Снаружи внутрь” — т.е. к интимае”, но не наоборот, как до сих пор считается: “От интимы — к адвентиции”, т.е. к стенке артерии. По-новому оценивая патогенез этой болезни, авторы гипотезы практически проводят полную ревизию механизмов развития атеросклероза [6]. Авторы основываются на некоторых собственных результатах, не имеющих особого значения в низвержении холестериновой теории атеросклероза. Другая часть собственных результатов подкрепляется обширным новым материалом о малоизвестных клиницистам микрососудах сердца.

На рисунке 1 представлена схема развития *vasa vasorum* по концепции Haverich A и Boyle EC [6]. *Vasa vasorum* берут начало от всех крупных артерий вплоть до бифуркационных сегментов сосудов эпикарда. Существуют также венозные *vasa vasorum*, которые отводят кровь из артериальной системы в венозную. Система *vasa vasorum* развивается постепенно — от рождения до взрослого человека и сходна с ростом годовых колец у дерева (рисунок 1). Со временем количество сло-

ев клеток интимы *vasa vasorum* возрастает: от 1-2 слоев на первом году жизни до 10-15 слоев к 15 годам и далее до 25-30 слоев во взрослом состоянии. Этот процесс связан с состоянием интимы, которая с годами диффузно утолщается (это называется диффузным утолщением интимы). Этот феномен был открыт Капитолиной Волковой, ученицей Аничкова Н. Н. Известно, что адаптивное утолщение интимы не зависит от уровня гиперхолестеринемии. Атеросклеротические бляшки (АСБ) развиваются из уже утолщенной интимы. Полагают, что если критическая величина утолщения превышена, то гипоксические условия во внешней части меди и адвентиции приведут к запуску ангиогенеза и формированию *vasa vasorum* [6].

Vasa vasorum у молодых людей впервые появляются только в адвентиции и с возрастом, при утолщении интимы, *vasa vasorum* проникают во внешние две трети меди, адвентицию и внешний слой меди. В это же время кровь снабжает питательными веществами сам сосуд, в т.ч. внутренний слой артерии (кровью снабжается только локальная часть артерии). Обработываемая площадь артерии автономна, она никак не связана с областями перфузии других частей и других сосудов, кроме ограниченной части под интимой. *Vasa vasorum* могут подвергаться кратковременному сдавливанию артериальной стенкой при наличии ее отека. Они регулируют свой тонус и сосудистую перфузию, поскольку обогащены собственными гладкомышечными клетками и соединительной тканью [7].

Трехслойная структура стенки кровеносных сосудов распространяется на все артерии с некоторыми различиями. Внешний слой артерий — адвентиция (*tunica externa*) — состоит из богатой коллагеном соединительной ткани с эластическими волокнами, содержащими фибробласты, нервные, периваскулярные, маршановы клетки, макрофаги, Т-лимфоциты, тучные и дендритные клетки. Второй слой — медиа (*tunica media*) — отделен от адвентиции эластичной мембраной. Медиа состоит из кругообразно расположенных пластин гладкомышечных клеток, соединительной ткани и эластичных волокон. Интима (*tunica interna*) — внутренняя оболочка артерии, состоящая из одного слоя клеток эндотелия и соединительной эластической прослойки — субэндотелия. В последние годы во всех слоях стенки артерий обнаружены стволовые клетки, входящие в состав сосудов, и клетки других видов (макрофаги, фолликулярные и дендритные клетки).

Лимфатическая система представлена сетью начальных лимфатических капилляров, которые дренируются в посткапилляры и затем в собирающие лимфатические сосуды. Они состоят исключительно из эндотелия, прикрепляющегося коллагеновыми волокнами к базальной мембране.

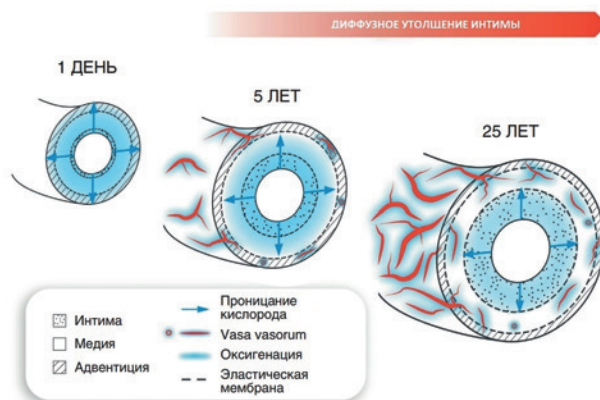


Рис. 1 Зависимое от возраста развитие *vasa vasorum* облегчает питание и оксигенацию слоев сосудистой стенки. Адаптировано из [6].

Жидкость поступает в эти слепо оканчивающиеся капилляры посредством абсорбции, которая способствует контактам между проницаемыми клетками эндотелия [6]. К тому же сказывается градиент давления, способствующий движению жидкости из интерстициального пространства в лимфатические капилляры. Лимфатические сосуды участвуют во всасывании и метаболизме жиров, а также в иммунном обмене. Избыточный ХС удаляется из клеток в составе липопротеинами высокой плотности и транспортируется лимфой в кровь и обратно в печень, откуда ХС выводится из организма. Этот факт свидетельствует о положительной роли лимфы в предотвращении атеросклероза. Лимфатические сосуды обладают отдельным кровоснабжением, в которых имеются *vasa vasorum* [6].

Можно согласиться с мнением Haverich A и Boyle EC, что микрососуды в стенках кровеносных и лимфатических сосудов не получают должного внимания исследователей и нередко их патология игнорируется. Действительно, в течение многих лет ученые редко обращали внимание на роль *vasa vasorum* в происхождении атеросклероза.

Некоторые вопросы, которые освещают Haverich A и Boyle EC, требуют применения трехмерной визуализации артерий с помощью оптической когерентной томографии и магнитно-резонансной томографии. При изучении изображений, полученных у пациентов с пораженными атеросклерозом и кальцифицированными артериями, выявляется их значительная неоднородность. Таким образом, очевидно, что микрососуды действительно принимают определенное участие в кровоснабжении артерий сердца, но отнюдь не основной ее части [6].

Технический прогресс в компьютерной томографии позволил верифицировать атеросклеротические поражения. Подробные сравнения между левой и правой аорто-подвздошно-бедренной ося-

ми, полученные у пациентов с кальцифицированными артериями, во многих случаях показывают удивительно симметричную картину двусторонней кальцификации. В то же время наблюдается высокая степень асимметрии в кальцифицированных сосудах нижней половины тела. В этих случаях основные сегменты окружности артериальной стенки на самом деле не имеют атеросклеротических изменений.

На основании изображений, полученных с помощью компьютерной томографии, можно высказать и другое важное наблюдение: АСБ в определенном артериальном сегменте распределены неравномерно. Скорее видно точечное или фрагментарное распределение кальцификатов. Кроме того, кальцификация не обнаруживается в висцеральных артериях, а также в глубине бедренной артерии далее, чем на 1-2 см после ее отхождения от общей бедренной артерии. Таким образом, с одной стороны, наблюдается симметрия между левой и правой подвздошной и бедренной артериями, с другой стороны, отмечается минимальная симметрия атеросклеротического поражения в определенных сегментах артерий нижних конечностей. Определено, что в более крупных артериях заболевание выражено гораздо сильнее, чем в мелких.

Общеизвестно, что маммарная артерия, за очень редкими исключениями, не поражается атеросклерозом. То же относится к интрамуральным участкам коронарных артерий, которые всегда свободны от атеросклеротических изменений, даже у пациентов с очень обширными кальцифицированными и некальцифицированными АСБ в сегментах коронарных артерий. Эти данные дали основание авторам Haverich A и Boyle EC считать, что такие различия отражают фундаментальные черты патогенеза атеросклероза, которые идут вразрез с догмой, утверждающей, что атеросклероз является генерализованным заболеванием [6].

Знаменитый иммунолог и лауреат Нобелевской премии за 1908г И.И. Мечников высказал предположение, что избыток белка в рационе человека потенциально токсичен и ускоряет процесс старения. Вдохновленный гипотезой И.И. Мечникова, молодой экспериментатор-патолог Игнатовский А.И., работавший в Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге, провел эксперименты на кроликах, которых он кормил большим количеством мяса, яиц и молока. Он обнаружил, что у кроликов, находящихся на богатой белками диете, помимо изменений печени, селезенки и почек, наблюдались выраженные изменения артерий, напоминавшие атеросклероз у человека. Позднее он постепенно сузил диапазон факторов питания и показал, что к изменениям сосудов приводило простое добавление в пищевой рацион ХС, выделенного из яичных желтков. Вслед

за этой работой его коллега, Аничков Н.Н., проверил идею о том, что эти изменения связаны с воздействием ХС, и начал эксперименты, в которых кормил кроликов очищенным ХС. Он обнаружил, что ХС вызывает изменения артерий, которые выглядят сходно с атеросклеротическими изменениями у человека, наблюдающимися при вскрытии. Поэтому Аничков Н.Н. был убежден, что именно ХС пищи является причиной атеросклероза. Он слегка пересмотрел свою теорию в 1924г, и в результате появилась “холестериновая гипотеза” или “липидная гипотеза” — концепция, согласно которой высокие уровни ХС в крови приводят к отложению липидов на стенках сосудов [6].

“Атеросклероз не является генерализованным заболеванием” — этот тезис противников Аничкова Н.Н. важен по разным причинам. Генерализованное заболевание представляется им как заболевание, протекающее стандартно по всем своим показателям. Если в каких-то сосудах вследствие болезни появляются бляшки, они должны быть во всех сосудах. Негенерализованность атеросклероза в понимании Haverich A и Boyle EC позволяет им дискредитировать ишемическую болезнь сердца (ИБС) как не идентичную атеросклерозу коронарных артерий. По их мнению, ИБС не имеет отношения к атеросклерозу. Вследствие такого подхода результаты многочисленных крупнейших исследований, обогативших медицинскую терапевтическую практику, особенно в последние два-три десятилетия, можно признать “негодными” [8, 9].

Как известно, в практической медицине и научной литературе применяется термин “ишемическая болезнь сердца” как некий аналог атеросклероза коронарных артерий. В ряде исследований обсуждается весьма актуальный вопрос об инфаркте миокарда (ИМ) при отсутствии стеноза в артериях, т.е. так называемый необструктивный вариант острого ИМ или острого коронарного синдрома (ОКС). MINOCA (Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, необструктивный ИМ) — это синдром, характеризующийся клиническими признаками ИМ с нормальной коронарной ангиографией; допускается стеноз артерии до 50% просвета артерии [10-12]. Их диагностика достаточно сложна, а в определенной степени невозможна. По данным Niccoli G и Camici PG (2020) частота подобных вариантов ИМ составляет ~10% (точнее — в пределах 4,6-11,1% случаев), и это достаточно малая часть от всех случаев острого ИМ [10]. Вместе с тем, 90% острых ИМ и ОКС вполне доступны для точного диагноза и назначения необходимого лечения. Легко согласиться с тем, что диагноз ИБС не всегда соответствует своему названию, но огульно отрицать его достоинства было бы гораздо более серьезной ошибкой, чем обходиться без него.

Механизмы, лежащие в основе MINOCA, разнообразны. Недавно предложенная классификация выделяет эпикардиальные (нестабильная АСБ, не обнаруживаемая при ангиографии, эпикардиальный спазм или расслоение коронарных артерий) и микрососудистые причины. Последние, в свою очередь, можно разделить на внутренние (микрососудистый спазм, синдром такоубо и коронарная эмболизация) и внешние (миокардит). Нестабильные АСБ и расслоение коронарных артерий, разрыв или эрозия АСБ попадают под классификацию ИМ I типа. Дисфункциональная микроциркуляция вызывает некроз миокарда с последующим сдавливанием просвета из-за отека миокарда. Кардиомиопатия такоубо часто проявляется как ОКС с изменениями сегмента ST и обычно сопровождается повышением уровней маркеров некроза миокарда. Клиническая картина в некоторых случаях может быть более тяжелой, с острой сердечной недостаточностью вплоть до шока.

Прогноз MINOCA variabelen и зависит от основной причины с клиническими подгруппами высокого риска. Правильная диагностическая процедура включает тесты первого уровня (клинические/анамнестические, электрокардиограмму, ферменты некроза миокарда, транскардиальную эхокардиографию, коронарную ангиографию, вентрикулографию) и тесты второго уровня (внутрикоронарную ангиографию, коронарный вазомоторный тест, магнитно-резонансную томографию сердца). Летальность при неструктурном варианте острого ИМ, по данным разных авторов, значительно ниже, чем при обычных формах ИМ: 1,1-5,8% vs 2,1-14% [10].

Эксперименты Аничкова Н. Н. по добавлению ХС в пищевой рацион кроликов были первыми, в которых пищевые жиры были связаны с процессом заболевания, — идея, которая позднее была развита в 1950-х гг, но она вновь подверглась серьезному пересмотру [8, 9, 13]. В указанных статьях уже заголовки поражают своей грубостью. Откровенно говоря, получается так, что негенерализованность — лучший вариант заболевания, т.к. у человека не формируются атероматозные бляшки во всех артериях.

Говоря об атеросклерозе, ряд авторов пытаются развенчать некоторые неверные, с их точки зрения, представления. Первое: атеросклерозом страдают не только люди, но и многие виды животных: травоядные, всеядные и хищники. Второе: значимость в развитии атеросклероза таких факторов риска (ФР) как ожирение, отсутствие физической активности и высокое содержание насыщенных жиров в рационе.

В том, что атеросклерозом заболевают и некоторые животные, нет ничего особенного. Наоборот, этот факт свидетельствует о большей распростра-

ненности атеросклероза в нашем мире. У ряда животных атеросклероз развивается при гиперхолестеринемии, что еще раз доказывает тесную связь атеросклероза с повышенным уровнем ХС в крови. Оппоненты утверждают, что атеросклероз на самом деле является древним заболеванием, поскольку выраженный атеросклероз был обнаружен у многих мумий. Так, в исследовании HORUS (названном по имени древнеегипетского бога Гора), были обнаружены признаки атеросклероза у египетских и перуанских мумий, мумий народов пуэбло на юго-западе США и алеутов; все они представляют самые различные временные периоды, географические регионы и типы питания [14]. Атеросклероз обнаружился у 37% всех мумий, средний возраст которых составлял 37 лет.

Наличие атеросклероза и у древних мумий никак не оспаривает представление о том, что атеросклероз — заболевание, неотрывно связанное с образом жизни. Жизнь человека во всех эпохах сопровождалась всевозможными тяготами, голодом, трагическими ситуациями, различными заболеваниями и, конечно, большим физическим напряжением. Кстати, о диете в древности: мумии, у которых был атеросклероз, оказывается, относились к числу знати и при жизни были любителями вкусно и жирно поесть [14].

На фоне идентичных системных рисков заболевания в пораженных и непораженных атеросклерозом участках артерий известны определенные анатомические области артериального дерева с выраженными и опасными атеросклеротическими изменениями, в то время как другие области никогда не поражаются атеросклерозом. Эта клинко-патологическая картина вызывает у некоторых вопросы, результатом которых становится критический взгляд на современный патогенез атеросклероза, а именно: какие локальные факторы защищают определенные части артерий от атеросклероза на фоне системного влияния ФР? Ответить на этот вопрос действительно трудно. В первую очередь из-за того, что он выпадает из ряда вопросов, имеющих какое-то логическое обоснование.

С годами появлялось все больше исследований, где прослеживалась связь между количеством ХС в рационе и атеросклерозом, хотя ряд кардиологов и диетологов продолжали скептически относиться к этим утверждениям, поскольку с их точки зрения, доказательства отсутствовали [15].

Stehbens W — один из наиболее ярких противников холестериневой теории — утверждает, что гипотеза о связи ХС с заболеваниями сердца основывается на ложных предпосылках, таких как неверное использование термина “ИБС” как эквивалента коронарного атеросклероза, ложных данных по смертности, систематической ошибке при наборе больных по возрасту, и “слишком рьяных исследо-

вателей” [8, 9]. Последние слова намекают на подделку. Другой противник Аничкова Н. Н. DuBroff R критикует заодно лечение статинами как ложно интерпретированные, поскольку препараты снижали смертность, обусловленную ИБС, а не атеросклерозом коронарных артерий; на общую смертность они часто не влияли [16].

Оппоненты Аничкова Н. Н. удивляются тому, что большинство исследователей верит, что снижение сердечно-сосудистой смертности в таких странах как США, где статины широко применяются, является следствием их применения. Авторы считают, что свой вклад могли внести другие ФР, например, отказ от курения, распространенность которого также снизилась. Переход на средиземноморскую диету, по данным ряда исследований, был столь же эффективен, как прием липидснижающих препаратов [17, 18].

Крупное исследование Cho Y, et al. (2020) [19] дает доказательства важности статинов в снижении смертности. В исследовании наблюдали за 81729 пожилыми людьми азиатского происхождения в возрасте ≥ 75 лет без признаков ИБС. Для исследования эффективности статинов среди пожилых авторы включили в исследование 3670 пациентов: принимавших статины, начиная с 2012 по 2014гг, в соотношении 1:2 (это была контрольная группа лиц, не принимавших статины). У пациентов без статинотерапии, произошло 206 ИМ, 1025 инсультов, 761 смерть. У пациентов на фоне приема статинов, нежелательные сердечно-сосудистые события наблюдались реже: 116 ИМ, 637 инсультов, 137 смертей. Все различия в исходах между двумя группами сравнения высоко достоверны. Этот новейший результат показывает эффективность статинов в предупреждении не только острого ИМ и инсульта, но и смерти от любых причин [19].

Часто работу Аничкова Н. Н. критиковали в связи с крайне высокими уровнями ХС в сыворотке крови кроликов (500-1000 мг/дл). Сравнимые результаты ни разу не были получены у нетравоядных видов животных, например, у собак или крыс.

Как уже упоминалось, работы Аничкова Н. Н. оставались почти неизвестными на протяжении многих лет. Единственной публикацией на английском языке до 1950г была глава в первом издании “Arteriosclerosis” Cowdry (1933). Лишь в 1950г работы Аничкова Н. Н. по ХС и атеросклерозу получили международное признание, что произошло после публикации Gofman J, Lindgren FT, озаглавленной “Роль липидов и липопротеинов в атеросклерозе” [20].

В ней авторы специально оговаривают, что Аничков Н. Н. первым обнаружил связь между уровнем ХС в пищевом рационе и заболеваниями сосудов, и сообщают, что, используя методы Аничкова Н. Н., они подтвердили и расширили его выводы. Стоит напомнить, что группа Gofman J

и Lindgren FT впервые успешно использовала аналитическое ультрацентрифугирование для разделения сыворотки крови на фракции липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и липопротеинов высокой плотности [21]. Используя этот метод, они показали тесную корреляцию ЛНП с атеросклерозом как у кроликов, так и у человека [22]. Это вызвало огромный интерес к исследованиям по атеросклерозу, индуцируемому ХС, и к работам Аничкова Н. Н. через 40 лет после того, как он сделал первые открытия в этой области.

Оппоненты “холестериновой теории атеросклероза” нередко отрицательно оценивают исследование многих известных ученых и особенно Keys A — одного из наиболее известных своими крупными исследованиями. В 1953г он опубликовал данные по связи между смертностью от дегенеративного заболевания сердца и процентной долей жиров в общей калорийности рациона питания для населения шести разных стран (Япония, Италия, Англия и Уэльс, Австралия, Канада и США) [23]. У мужчин в возрасте 55-59 лет выявлялась тесная взаимосвязь между процентом жиров от общей калорийности рациона и смертностью от заболеваний сердца. В связи с этим Keys A сделал вывод, что пищевой рацион, т.е. фактор питания, был основным фактором, вносящим вклад в уровень липидов крови [24]. Выводы Keys A сразу же подверглись резкой критике со стороны Yerushalmy J и Hilleboe HE [25].

Keys A это не смутило, и в 1958г он начал “Исследование в семи странах”. Это было самое крупное клиническое исследование, в котором почти в течение 30 лет проспективно изучалась связь между образом жизни, питанием и распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин среднего возраста из США, Японии, Греции, Югославии, Италии, Финляндии и Нидерландов [26]. Эти страны были выбраны вследствие различного уклада жизни, традиций питания, распространенности ФР и хронических заболеваний сердца и уровня смертности. Противники “холестериновой теории атеросклероза” высказывали предположение о том, что эти страны могли быть “отобраны” на основании ранее полученных результатов [25].

В начале 1980-х гг в США было начато крупное двойное слепое рандомизированное исследование “Исследование первичной коронарной профилактики” по изучению влияния снижения уровня ХС в плазме крови посредством медикаментозной терапии, которое спонсировал Национальный институт здоровья США. Было продемонстрировано статистически значимое снижение сердечно-сосудистых конечных точек после снижения уровня ХС в крови посредством лекарственных препаратов. Все участники исследования находились на диете с ограничением потребления ХС, поэтому иссле-

дование не позволяло напрямую оценить степень влияния снижения уровня ХС, вызванного диетой. Несмотря на это, после публикации результатов исследования, Национальный институт здоровья США организовал согласительную конференцию, где была выработана рекомендация по ограничению количества ХС в рационе и соблюдению диеты с низким содержанием жиров с преобладанием ненасыщенных жирных кислот [27].

Идея о том, что ХС вызывает атеросклероз, стала главенствующей в 1990-х гг. Это было время торжества “холестериновой теории атеросклероза” и выдающихся успехов в его лечении статинами, другими эффективными препаратами и немедикаментозными методами.

Холестериновая гипотеза атерогенеза утверждает, что высокие концентрации ХС ЛНП в крови вызывают атеросклероз, и, если это верно, можно ожидать, что снижение уровня ХС ЛНП будет приводить к уменьшению атеросклероза или, по крайней мере, остановит его развитие. Активная холестерин-снижающая терапия при атеросклерозе стала стандартной медицинской практикой после того, как в исследованиях со статинами было установлено снижение смертности от ИБС [28]. Было высказано предположение, что изначально рекомендованный в качестве целевого уровень ХС ЛНП <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) следует уменьшить до <70 мг/дл (1,8 ммоль/л) или <55 мг/дл (1,4 ммоль/л) [29].

Одновременно накапливались данные многочисленных эпидемиологических исследований, которые поддерживали гипотезу о роли инфекции в развитии ССЗ. Титры антител к конкретным патогенам коррелировали с риском атеросклероза, наличием ССЗ и смертностью от них [30, 31]. Однако были получены и противоречащие этому данные, согласно которым связь между наличием серологического ответа на инфекции и ССЗ отсутствовала.

Одна из наиболее тесных ассоциаций между острой инфекцией и сердечно-сосудистыми событиями — это связь между ИМ и респираторными инфекциями, особенно гриппом и внебольничной пневмонией. Острый ИМ чаще развивается зимой, когда увеличивается число респираторных инфекций [32]. Метаанализ 16 эпидемиологических исследований выявил статистически значимую зависимость между недавно перенесенной респираторной инфекцией и остановкой сердца [33]. Тот факт, что вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции статистически значимо снижает частоту ССЗ, — другой признак того, что острая инфекция играет определенную роль в поражении сердца [34].

Некоторые из наиболее значимых ассоциаций между хронической инфекцией и ССЗ включают *H. pylori* [35]. Есть также убедительные данные

о том, что периодонтит — хроническая мультибактериальная инфекция десен — связан с ССЗ [36]. Плохое состояние зубов связано с ростом частоты ИМ, риск ИБС возрастает с ростом тяжести периодонтита [37]. В датском исследовании было обнаружено, что у пациентов с периодонтитом риск ССЗ вдвое выше, чем у пациентов со здоровыми деснами [38]. Недавно по результатам крупного голландского исследования, включавшего 60174 участника, был сделан вывод, что периодонтит является независимым ФР атеросклероза [39].

Роль воспаления в АСБ обсуждается уже давно, начиная с середины XIX в по идее Вирхова Р. [40]. Макроскопически заметное воспаление в эпикардальных коронарных артериях при хирургической реваскуляризации у пациентов с ОКС было одним из исходных стимулов для исследователей Naverich A и Boyle EC [6]. Это местное проявление воспаления на участке острой окклюзии коронарных артерий отметили также интервенционные кардиологи в Греции. Ими описано заметное повышение температуры при ОКС на участке окклюзии по сравнению с другими участками артерий (проксимальными или дистальными сегментами той же артерии, ветвями коронарных артерий, остающимися с нормальной температурой) без атеросклероза. Теперь знаем, что воспаление само по себе играет важную роль на всех этапах атеросклероза, включая начало, прогрессирование и, наконец, развитие тромбоза [6].

С-реактивный белок (СРБ) является компонентом острой фазы воспалительного ответа и используется как маркер воспаления. В эпидемиологических исследованиях определение уровня СРБ в сыворотке крови высокочувствительным методом, что дает так называемый высокочувствительный показатель СРБ или вчСРБ, позволяет точно предсказать риск нежелательных сердечно-сосудистых событий [41, 42]. Однако исследования у лиц с вариантами гена СРБ, которые приводят к разным уровням СРБ в плазме, четко показывают, что СРБ не участвует в патогенезе атеросклероза.

Мысль о том, что воспаление лежит в основе развития атеросклероза, не лишена смысла в свете других, ранее идентифицированных ФР. Действительно, воспаление часто сопровождает многие из ФР атеросклероза. Например, окисленные ЛНП и кристаллический ХС активируют инфламасому NLRP3, что приводит к опосредуемой каспазой-1 активации и секреции провоспалительных цитокинов семейства интерлейкина (ИЛ)-1 [43].

Вследствие провоспалительной природы жировой ткани ожирение связано с повышенным уровнем системного воспаления [44]. Считается, что воспаление играет роль в развитии артериальной гипертензии; инфекционные заболевания, сахарный диабет, хронические болезни почек и курение

также ассоциируются с повышенными уровнями системного воспаления [45]. Сообщается о связи клонального гемопоэза с риском развития атеросклероза. В мышинных моделях КГНП (клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом) в макрофагах повышена экспрессия некоторых хемокинов и провоспалительных цитокинов [46, 47]. Следовательно, воспаление представляет собой явление, общее почти для всех выявленных ФР атеросклероза. Поэтому было выдвинуто предположение, что оно является разумной мишенью как для профилактических, так и лечебных вмешательств.

В исследовании CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study; Исследование противовоспалительных свойств канакинумаба) по исходам, связанным с тромбозом, изучали, может ли снижение воспаления у пациентов, ранее перенесших ИМ, снизить риск сердечно-сосудистых событий в будущем [48]. Действие канакинумаба направлено на подавление активности воспалительного цитокина — ИЛ-1 β , который входит в состав инфламмасомы (NLRP3), взаимодействующей с ХС, что приводит к усилению воспаления. Используя моноклональные антитела, нейтрализующие ИЛ-1 β (канакинумаб), исследователи не нашли изменений в уровне ХС ЛНП, но отметили статистически значимое снижение уровней вЧСРБ и ИЛ-6. ИЛ-6 — другой воспалительный цитокин, активирующийся на следующих стадиях сигнального пути. У пациентов, получавших канакинумаб, на ~15% снижался риск ИМ, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин, и на ~30% снижалась необходимость стентирования или аортокоронарного шунтирования [49]. Таким образом, это исследование дало первые прямые данные о том, что воспаление играет роль в развитии атеросклероза.

Важно отметить, что общая смертность в группе канакинумаба статистически значимо возросла вследствие роста частоты инфекций со смертельным исходом. Поэтому тактика, направленная на борьбу с воспалением, всегда должна учитывать наличие воспаления для должной иммунной защиты и заживления повреждений, а не только его негативное влияние на развитие атеросклероза.

Любой хороший эпидемиолог может напомнить нам, что ФР необязательно являются факторами, вызывающими заболевание. Например, осушение болот сокращает заболеваемость малярией. Однако нельзя делать ложный вывод, что болота вызывают малярию: на самом деле, это размножающиеся в болотах малярийные комары отвечают за распространение инфекции [6].

Считаем целесообразным процитировать высказывание Haverich A по рассматриваемой проблеме: “Основываясь на своих хирургических наблюдениях, я критически относился ко многим

гипотезам, касающимся патогенеза атеросклероза, поскольку две важные парадигмы, по-видимому, неверны. Во-первых, атеросклероз не является генерализованным заболеванием, поскольку определенные части артериальной системы у человека почти никогда не поражаются атеросклерозом. Во-вторых, заболевание не зарождается в эндотелии пораженного сосуда. Все больше данных и мои собственные наблюдения поддерживают теорию “снаружи внутрь” при зарождении и прогрессировании атеросклероза, когда воспаление сосудов начинается в адвентиции и распространяется внутрь, в направлении интимы” [6].

Справедливости ради, следует согласиться, что в течение долгих лет наука действительно обходилась без упоминания роли *vasa vasorum* в происхождении атеросклероза. Очевидно, дальнейшие исследования должны представить новые результаты, важные для полноты изучения атеросклероза, и отворить двери перед читателями о малоизвестной саге под названием “микрососуды сердца”.

Важный вопрос: где начинается атеросклероз? В редких случаях инфекционной агрессии, по-видимому, имеется возможность раннего зарождения атеросклероза в адвентиции артерии и переход болезни к интиме. Но этот вариант не является классическим вариантом атеросклероза и наблюдается редко. Что касается ранее обсуждаемой проблемы генерализованности процесса атеросклероза, то “негенерализованность” лучше “генерализованности”, потому что при генерализованном варианте, как показали авторы Haverich A и Boyle EC [6], течение болезни должно быть более тяжелым и, следовательно, приведет к большей летальности, чем при так называемой “негенерализованности”, т.е. при более щадящем варианте.

И наконец, хотелось бы снова вернуться к Аничкову Н. Н. и Халатову С. С. в связи с той негативной оценкой, которую им дал когда-то Davies H. Об исследованиях Аничкова Н. Н. и Халатова С. С. написано много. Приведем здесь только одно высказывание известного американского патолога Dock W [50]: “Эксперименты, проведенные в Военно-медицинской академии и приведшие к нашим современным знаниям об атеросклерозе, замечательны во многих отношениях... Идея, что роковое заболевание может быть обусловлено избытком питательных веществ в пище, является революционной. Поэтому ранняя работа Аничкова Н. Н. сравнима с открытием Гарвеем кровообращения и Лавуазье дыхательного обмена кислорода и углекислоты”. Итак, научный подвиг Аничкова Н. Н. и его соратников оценен достойно [50].

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

Литература/References

- Anitschkow N, Chalataw S. Ueber experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung fuer die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentrbl Allg Pathol Pathol Anat. 1913;24:1-9.
- Anichkov NN. Experimental arteriosclerosis in animals. In: Cowdry EV, editor. Arteriosclerosis: A survey of the problem. New York: MacMillan Publishing. 1933. p. 271-322.
- Anitschow NN. Deuxieme conference international de pathologie geographique. Oosthoek;1935.
- Klimov AN. To the debate about cholesterol. Kardiologiia. 1992;2:3-8. (In Russ.) Климов А. Н. К спорам о холестерине. Кардиология.1992;2:3-8.
- Davies H. Atherogenesis and the coronary arteries of childhood. Int J Cardiol. 1990;28(3):283-91. doi:10.1016/0167-5273(90)90310-2.
- Haverich A, Boyle E. Atherosclerosis Pathogenesis and Microvascular Dysfunction. Springer, 2019. 130 p. ISBN: 978-3-030-20244-6.
- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease — six-year follow-up experience. The Framingham Study. Ann Intern Med. 1961;55:33-50. doi:10.7326/0003-4819-55-1-33.
- Stehbens WE. Coronary heart disease, hypercholesterolemia, and atherosclerosis I. False premises. Exp Mol Pathol. 2001;70:103-19. doi:10.1006/exmp.2000.2340.
- Stehbens WE. Coronary heart disease, hypercholesterolemia, and atherosclerosis II. Misrepresented Data. Exp Mol Pathol. 2001;70:120-39. doi:10.1006/exmp.2000.2339.
- Niccoli G, Camici PG. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: what is the prognosis? Eur Heart J. 2020;22(Suppl E):E40-5. doi:10.1093/eurheartj/suaa057.
- Lüscher TF. Revisiting angina pectoris with and without obstructive coronary artery disease. Eur Heart J. 2018; 39(23):2119-22. doi:10.1093/eurheartj/ehy335.
- Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. Circulation. 2018;138(14):1463-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373.
- McMichael J. Fats and atheroma: an inquest. Br Med. 1979;1:173-5. doi:10.1136/bmj.1.6157.173.
- Allam AH, Thompson RC, Wann LS, Miyamoto MI et al. Atherosclerosis in ancient Egyptian mummies: the Horus study. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4(4):315-27. doi:10.1016/j.jcmg.2011.02.002.
- Dayton S, Pearce ML. Diet high in unsaturated fat. A controlled clinical trial. Minn Med. 1969;52:1237-42. doi:10.1161/01.cir.40.1s2.ii-1.
- DuBroff R, de Lorgeril M. Cholesterol confusion and statin controversy. World J Cardiol. 2015;7:404-9. doi:10.4330/wjc.v7.i7.404
- Chiuve SE, Fung TT, Rexrode KM, et al. Adherence to a low-risk, healthy lifestyle and risk of sudden cardiac death among women. JAMA. 2011;306(1):62-9. doi:10.1001/jama.2011.907.
- Åkesson A, Larsson SC, Discacciati A, Wolk A. Low-risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men: a population-based prospective cohort study. J Am Coll Cardiol. 2014;64:1299-306. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1190.
- Cho Y, Jeong Y, Seo DH, et al. Use of statin for the primary prevention of cardiovascular outcomes in elderly patients: A propensity-matched cohort study. Atherosclerosis. 2021;328:92-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.022.
- Gofman JW, Lindgren F. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. Science. 1950;111:166-71. doi:10.1126/science.111.2877.166.
- Gofman JW, Lindgren FT, Elliott H. Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum. J Biol Chem. 1949;179:973-9.
- Gofman JW, Jones HB, Lindgren FT, et al. Blood lipids and human atherosclerosis. Circulation. 1950;2:161-78. doi:10.1161/01.cir.2.2.161.
- Keys A. Atherosclerosis: a problem in newer public health. J Mt Sinai Hosp N-Y. 1953;20:118-39.
- Keys A, Anderson JT, Fidanza F, et al. Effects of diet on blood lipids in man. Clin Chem. 1955;1:34.
- Yerushalmy J, Hilleboe HE. Fat in the diet and mortality from heart disease; a methodologic note. N Y State J Med. 1957;57:2343-54.
- Keys A, Blackburn H, Menotti A, et al. Coronary heart disease in seven countries. Circulation. 1970; 41(Suppl 1):1-211.
- Steinberg D. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. NIH Consensus Development Conference statement. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1985;5:404-12.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344:1383-9.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
- Jha HC, Prasad J, Mittal A. High immunoglobulin A seropositivity for combined Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori infection, and high-sensitivity C-reactive protein in coronary artery disease patients in India can serve as atherosclerotic marker. Heart Vessels. 2008;23:390-6. doi:10.1007/s00380-008-1062-9.
- Roberts ET, Haan MN, Dowd JB, Aiello AE. Cytomegalovirus antibody levels, inflammation, and mortality among elderly Latinos over 9 years of follow-up. Am J Epidemiol. 2010;172:363-71. doi:10.1093/aje/kwq177.
- Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 1998;31:1226-33. doi:10.1016/s0735-1097(98)00098-9.
- Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. Heart. 2015;101:1738-47. doi:10.1136/heartjnl-2015-307691.
- Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Aznaouridis KA, et al. Association between pneumococcal vaccination and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Eur J Prev Cardiol. 2015;22:1185-99. doi:10.1177/2047487314549512.
- Diomedes M, Pietroiusti A, Silvestrini M, et al. CagA-positive Helicobacter pylori strains may influence the natural history of atherosclerotic stroke. Neurology. 2004;63:800-4. doi:10.1212/01.wnl.0000138025.82419.80.
- Lockhart PB, Bolger AF, Papananou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012;125:2520-44. doi:10.1161/CIR.0b013e31825719f3.
- de Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. BMJ. 2010;340:c2451. doi:10.1136/bmj.c2451.

38. Hansen GM, Egeberg A, Holmstrup P, Hansen PR. Relation of periodontitis to risk of cardiovascular and all-cause mortality (from a Danish nationwide cohort study). *Am J Cardiol.* 2016;118:489-93. doi:10.1016/j.amjcard.2016.05.036.
39. Beukers NGFM, van der Heijden GJMG, van Wijk AJ, Loos BG. Periodontitis is an independent risk indicator for atherosclerotic cardiovascular diseases among 60,174 participants in a large dental school in the Netherlands. *J Epidemiol Community Health.* 2017;71:37-42. doi:10.1136/jech-2015-206745.
40. Virchow R. Cellular pathology. 1860.
41. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2010;375:132-40. doi:10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
42. Wennberg P, Wensley F, Di Angelantonio E, et al. Haemostatic and inflammatory markers are independently associated with myocardial infarction in men and women. *Thromb Res.* 2012;129:68-73. doi:10.1016/j.thromres.2011.05.015.
43. Sheedy FJ, Grebe A, Rayner KJ, et al. CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation. *Nat Immunol.* 2013;14:812-20. doi:10.1038/ni.2639.
44. Després JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med.* 2001;33:534-41. doi:10.3109/07853890108995963.
45. Altman R. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point. *Thromb J.* 2003;1:1-11. doi:10.1186/1477-9560-1-4.
46. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(2):111-21. doi:10.1056/NEJMoA1701719.
47. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science.* 2017;355:842-7. doi:10.1126/science.aag1381.
48. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J.* 2011;162:597-605. doi:10.1016/j.ahj.2011.06.012.
49. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-31. doi:10.1056/NEJMoA1707914.
50. Dock W. Research in arteriosclerosis; the first fifty years. *Ann Intern Med.* 1958;49(3):699-705. doi:10.7326/0003-4819-49-3-699.

Расширенная клинико-инструментальная шкала прогнозирования риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных регистра ПРОГНОЗ ИБС

Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Деев А. Д.

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

Цель. Разработать шкалу стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) на основе данных регистра ПРОГНОЗ ИБС.

Материал и методы. В регистр ПРОГНОЗ ИБС был включен 641 пациент (500 мужчин и 141 женщина), проживающие в Москве и Московской области, в плановом порядке последовательно поступавшие в стационар ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России с 01.01.2004 по 31.12.2007гг с предварительным диагнозом ИБС, которым во время госпитализации была выполнена коронароангиография. Диагноз ИБС был подтвержден у 84% больных. Жизненный статус установлен у 551 (86%) больных в 2010г и 583 (92%) в 2014г. Длительность наблюдения составила 7 лет. Проведен многомерный статистический анализ прогностической значимости данных, полученных при первичной госпитализации.

Результаты. В расширенную клинико-инструментальную шкалу вошли факторы с наибольшей прогностической значимостью в отношении вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Наличие хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса (по NYHA) повышало относительный риск ССО в 5,4 раза (3 балла), атеросклеротического аортального стеноза в 2,8 раза (2 балла), перенесенного инсульта в 2,3 раза (3 балла), подтвержденный диагноз ИБС в 1,7 раз (1 балл), наличие жалоб на одышку в 1,4 раза (1 балл), признаки нестабильности течения ИБС в последние 3 мес. в 1,4 раза (1 балл), прием диуретиков до госпитализации в 1,9 раз (1 балл), фракция выброса левого желудочка 40-60% и диастолическая дисфункция левого желудочка при эхокардиографии в 1,9 и 2 раза (по 1 баллу), соответственно,

увеличение частоты сердечных сокращений на электрокардиограмме покоя >90 уд./мин в 1,7 раз (1 балл), наличие хронической болезни легких или почечной недостаточности в 1,5 раз (1 балл). Риск фатальных и нефатальных ССО у пациентов с ИБС в течение 7 лет считают низким при сумме баллов шкалы 0-3, при 4-5 баллах — средним с увеличением риска ССО в 3 раза, при индексе ≥6 баллов — высоким с увеличением риска в 9 раз.

Заключение. Расширенная клинико-инструментальная шкала позволяет прогнозировать риск развития фатальных и нефатальных ССО у пациентов с предполагаемой и подтвержденной ИБС и пригодна для широкого использования за счет своей информативности, простоты и доступности.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, прогноз, регистр, стратификация риска, сердечно-сосудистые осложнения, прогностическая шкала.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/09-2021

Рецензия получена 12/10-2021

Принята к публикации 28/10-2021



Для цитирования: Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Деев А. Д. Расширенная клинико-инструментальная шкала прогнозирования риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных регистра ПРОГНОЗ ИБС. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3060. doi:10.15829/1728-8800-2021-3060

Enhanced risk stratification scale for predicting death and non-fatal cardiovascular events in patients of the PROGNOSIS IBS registry

Tolpygina S. N., Martsevich S. Yu., Deev A. D.

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

Aim. To develop a risk stratification scale for predicting cardiovascular events (CVEs) in patients with chronic coronary artery disease (CAD) based on the data from the PROGNOSIS IBS registry.

Material and methods. The PROGNOSIS IBS registry included 641 patients (men, 500; women, 141) living in Moscow and the Moscow Region, who were routinely admitted to the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine from January 1, 2004 to

December 31, 2007 with a preliminary diagnosis of CAD. All included participants underwent coronary angiography during hospitalization. The diagnosis of CAD was verified in 84% of patients. The vital status was established in 551 (86%) patients in 2010 and 583 (92%) in 2014. The follow-up period was 7 years. A multivariate statistical analysis of the predictive value of data obtained during primary hospitalization was carried out.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: stolpygina@gnicpm.ru

Тел.: +7 (906) 793-92-63

[Толпыгина С. Н.* — д.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с. и руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Деев А. Д. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-7669-9714].

Results. The enhanced risk stratification scale included factors with the highest predictive value for developing CVDs. The presence of NYHA class III-IV heart failure increased the relative risk of CVDs by 5,4 times (3 points), atherosclerotic aortic stenosis by 2,8 times (2 points), stroke by 2,3 times (3 points), a confirmed diagnosis of CAD by 1,7 times (1 point), the presence of dyspnea by 1,4 times (1 point), unstable CAD course in the last 3 months by 1,4 times (1 point), taking diuretics before hospitalization by 1,9 times (1 point), left ventricular ejection fraction of 40-60% and left ventricular diastolic dysfunction according to echocardiography by 1,9 and 2 times (1 point each), respectively, an increase in the heart rate according resting electrocardiography >90 bpm by 1,7 times (1 point), the presence of chronic lung disease or renal failure by 1,5 times (1 point). Seven-year risk of fatal and non-fatal CVDs in patients with CAD in case of score of 0-3 is considered low, score of 4-5 points — moderate (increase in CVD risk by 3 times), score of ≥6 — high (increase in CVD risk by 9 times).

Conclusion. The enhanced risk stratification scale allows predicting the risk of fatal and non-fatal CVD in patients with suspected and confirmed CAD and may be used for widespread use due to informative value, simplicity and availability.

Keywords: chronic coronary artery disease, prognosis, register, risk stratification, cardiovascular events, prognostic scale.

Relationships and Activities: none.

Tolpygina S. N.* ORCID: 0000-0003-0160-0158, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Deev A. D. ORCID: 0000-0002-7669-9714.

*Corresponding author: stolpygina@gnicpm.ru

Received: 15/09-2021

Revision Received: 12/10-2021

Accepted: 28/10-2021

For citation: Tolpygina S. N., Martsevich S. Yu., Deev A. D. Enhanced risk stratification scale for predicting death and non-fatal cardiovascular events in patients of the PROGNOSIS IBS registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3060. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3060

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КИШ — клинично-инструментальная шкала, ЛЖ — левый желудочек, ПДФН — проба с дозированной физической нагрузкой, ПКТ — первичная комбинированная конечная точка, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ACRE — Appropriateness of Coronary Revascularisation, CALIBER — Cardiovascular disease research using Linked BEspoke studies and Electronic Health Records, REACH — Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry.

Введение

Проблема стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при ишемической болезни сердца (ИБС) на протяжении многих лет не теряет своей актуальности. Причиной этого является высокий уровень смертности от ИБС в России и других странах [1, 2], преимущественно при ее хронической форме [3]. Доказано, что реваскуляризация миокарда снижает частоту развития ССО, а не только устраняет симптомы ишемии лишь у больных ИБС высокого риска [2, 4], в то время, как оптимальная лекарственная терапия улучшает прогноз у всех категорий больных. Стратификация риска ССО необходима для выбора правильной тактики лечения ИБС. В реальной практике процедуры реваскуляризации выполняются большому числу пациентов с низким риском для улучшения качества жизни, а многие пациенты высокого риска продолжают получать только консервативное лечение. Одним из способов разрешения данного парадокса является создание алгоритма, позволяющего практикующему врачу определить категорию риска у больного хронической ИБС и с учетом этого выбрать оптимальную для данного больного тактику лечения с точки зрения влияния на прогноз жизни.

В настоящее время единого метода расчета риска смерти и ССО при хронической форме ИБС нет, хотя за несколько десятилетий российскими и зарубежными учеными разработано множество прогностических индексов. Ряд прогностических индексов создан на основании проб с дозированной фи-

зической нагрузкой (ПДФН) [5-7], однако данные индексы имеют ограничения, т.к. ПДФН может быть выполнена далеко не всем пациентам с ИБС.

Разработанные Clayton TC [8] и Daly CA [9] модели расчета риска ССО при ИБС хорошо известны, но их применимость для всей популяции больных ИБС оспаривается рядом известных ученых, поскольку они разрабатывались на основании данных клинических исследований с жесткими критериями включения/невключения. Индексы, разработанные в разное время российскими учеными В. П. Лупановым и И. П. Татарченко [10, 11], имеют сходные ограничения.

Интерес представляет разработанная Комаровым А. Л. и др. [12] шкала риска обострений атеротромбоза и потребности в реваскуляризации на основании 5-летнего наблюдения больных стабильной ИБС. Авторы показали, что плановые чрескожные вмешательства (ЧКВ) у больных стабильной ИБС, получающих оптимальную медикаментозную терапию, не только не улучшали прогноз, но даже ухудшали его у больных, имеющих низкий риск по разработанной шкале [12].

ИБС-специфичный индекс коморбидности превосходит обычный индекс Charlson [13] в способности прогнозировать риск смерти у больных ИБС, но имеет ряд ограничений, связанных с использованием ретроспективных данных из историй болезни. Весьма интересны созданные в 2012г алгоритмы прогнозирования общих ССО и сердечно-сосудистой смерти в течение 2 лет в регистре REACH (Reduction of Atherothrombosis for Con-

tinued Health Registry) [14], включившего амбулаторных пациентов с установленными ССЗ; однако в этом исследовании не учитывались нефатальные ишемические эпизоды.

В 2012г в результате 4-летнего наблюдения пациентов в регистре ПРОГНОЗ ИБС была разработана клинично-инструментальная шкала (КИШ) прогнозирования риска развития фатальных и нефатальных ССО [15]. В нее вошли наличие жалоб на одышку, нестабильность течения ИБС в течение 3 мес., прием диуретиков до госпитализации, наличие стеноза клапана, зон снижения сократимости левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [15]. Данная шкала позволяла хорошо различать пациентов с высоким и низким риском, но не с умеренным риском ССО.

В 2014г были опубликованы 2 прогностические модели риска: 5-летней смерти и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) + коронарной смерти, разработанные на основании анализа данных Британской медицинской электронной базы CALIBER (CArdiovascular disease research using LIinked BEspoke studies and Electronic Health Records) [16], включившей 102023 пациента со стабильной ИБС. Данные модели включают >20 признаков, и отсутствие информации о некоторых из них снижает точность стратификации.

В результате существенных изменений в тактике лечения больных ИБС в развитых странах, произошедших в последние годы (что благоприятно отразилось на прогнозе), изменился критерий высокого риска по частоте ежегодной смертности с 2 до 3% у больных стабильной ИБС [4], в итоге многие прогностические шкалы и индексы требуют перекалибровки.

С учетом вышеизложенного, разработка методов стратификации риска развития ССО у широкого круга больных стабильной ИБС, основанных на доступных в повседневной клинической практике данных, остается актуальной.

Цель исследования — разработать шкалу стратификации риска ССО у больных хронической ИБС на основе данных регистра ПРОГНОЗ ИБС.

Материал и методы

Принципы создания регистра ПРОГНОЗ ИБС были подробно описаны ранее [17]. В регистр было включено 500 мужчин и 141 женщина (всего 641 пациент), проживающих в Москве и Московской области, которые последовательно планово были госпитализированы в стационар ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России в период с 01.01.2004 по 31.12.2007гг с направительным диагнозом ИБС. Всем пациентам во время референсной госпитализации была выполнена коронароангиография (КАГ). У 16% (n=100) больных в результате обследования диагноз ИБС не подтвердился. В специально созданную электронную базу вносились данные из истории болезни. Впоследствии в 2008-2010гг (медиана 1-го этапа наблю-

дения составила 3,9 года) и в 2013-2014гг (медиана 2-го этапа наблюдения — 7,8 лет) устанавливали жизненный статус больных и регистрировали случаи развития фатальных и нефатальных ССО после выписки из стационара. Жизненный статус был установлен у 551 (86%) и 592 (92%) пациентов на 1-м и 2-м этапе наблюдения, соответственно. Данные этих пациентов были включены в анализ прогностической значимости изучаемых факторов. На момент референсной госпитализации возраст пациентов колебался от 27 до 88 лет, средний возраст мужчин составил $54,7 \pm 0,6$, женщин — $58,6 \pm 1,0$ лет. На 1-м этапе наблюдения смертность составила 9% (50 из 551), на 2-м — 18% (108 из 592) среди пациентов с установленным жизненным статусом. Среди причин смерти от всех причин преобладали случаи смерти в результате ССО, в подавляющем большинстве от осложнений ИБС.

В анализ включали данные анамнеза, жалобы пациента и лекарственную терапию при поступлении, результаты физикального обследования, лабораторных и инструментальных исследований. ЭхоКГ проводилась по стандартной методике с оценкой состояния клапанного аппарата сердца, нарушения локальной сократимости ЛЖ. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывалась по формуле Тейхольца при отсутствии зон гипокинеза и по методу Симпсона при их наличии. Внесенные данные сопоставлялись с частотой развития первичной комбинированной конечной точкой (ПКТ), состоявшей из случаев смерти от любых причин, а также нефатальных ССО — ИМ, инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА).

Статистический анализ данных проводили в лаборатории биостатистики в системе SAS версия 6.12. При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде М (среднее значение) $\pm$ SD (среднеквадратичное отклонение), при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы Ме и интерквартильного размаха (Q1-Q3) — для длительности наблюдения. Для определения прогностической значимости факторов применяли t-критерий Стьюдента, критерий Фишера, критерий χ^2 Вальда. Для выявления наиболее прогностически значимых факторов применялась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса с расчетом относительного риска и 95% доверительных интервалов с введением поправки на заведомо значимые показатели (пол и возраст). Чувствительность и специфичность шкалы определяли с помощью построения ROC-кривых (графической зависимости доли истинных положительных результатов от доли ложноположительных). Для валидации шкалы при ограниченном объеме исследуемой когорты и значительном числе потенциальных предикторов применялся метод скользящего контроля (bootstrap). Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Результаты

Регрессионный анализ данных долгосрочного наблюдения, показал (таблица 1), что при увеличении длительности наблюдения до 7 лет из 5 факторов, входивших в простую КИШ, созданную на основе данных 4-летнего наблюдения, 1 признак (наличие зон гипокинеза по данным ЭхоКГ) утратил свою статистическую значимость, 4 сохранили

Таблица 1

Компоненты расширенной КИШ

Признак	β	χ Вальда	RR, 95% ДИ	p
Подтвержденный диагноз ИБС	0,5285	0,3465	1,696 (0,860-3,345)	0,1272
Нестабильность течения ИБС	0,3434	3,1647	1,410 (0,966-2,058)	0,0752
Атеросклеротический аортальный стеноз	1,0442	12,5979	2,841 (1,596-5,057)	0,0004
Прием диуретиков до госпитализации	0,6295	9,8152	1,877 (1,266-2,782)	0,002
Жалобы на одышку	0,3674	3,3655	1,444 (0,975-2,138)	0,0666
ЧСС >90 уд./мин по ЭКГ покоя	0,5202	2,1075	1,682 (0,834-3,396)	0,1466
ХОБЛ/БА или ХПН	0,4125	4,6468	1,511 (1,038-2,198)	0,0311
Инсульт в анамнезе	0,8571	0,3875	2,356 (1,103-5,035)	0,0269
ХСН III или IV ФК по NYHA	1,6927	4,7623	5,434 (1,188-24,855)	0,0291
ФВ ЛЖ 40-60% по ЭхоКГ	0,6222	3,8925	1,863 (1,004-3,457)	0,0485
Диастолическая дисфункция ЭхоКГ	0,7111	8,5449	2,036 (1,264-3,280)	0,0035

Примечание: БА — бронхиальная астма, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, RR — относительный риск.

Таблица 2

Балльная оценка признаков расширенной КИШ

Признак	Балл
Подтвержденный диагноз ИБС	1
Нестабильность течения ИБС в течение последних 3 мес.	1
Инсульт в анамнезе	2
Сопутствующие заболевания (ХОБЛ/БА или ХПН)	1
ХСН III или IV ФК	3
Жалобы на одышку	1
Прием диуретиков до госпитализации	1
ЧСС >90 уд./мин по ЭКГ	1
Атеросклеротический аортальный стеноз по ЭхоКГ	2
ФВ ЛЖ 40-60% по ЭхоКГ	1
Диастолическая дисфункция по ЭхоКГ	1
Максимально возможное число набранных баллов	15

Примечание: БА — бронхиальная астма, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

(жалобы на одышку, прием диуретиков при поступлении, нестабильность течения ИБС в последние 3 мес. до госпитализации, атеросклеротический аортальный стеноз), а 6 факторов приобрели статистическую значимость (перенесенный ранее инсульт/ТИА, наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и почечной недостаточности (ХПН), хронической сердечной недостаточности (ХСН) III-IV функционального класса (ФК), ФВ ЛЖ 40-60% и его диастолическая дисфункция по данным ЭхоКГ, частота сердечных сокращений (ЧСС) >90 уд./мин на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя во время первичной госпитализации) (таблица 1).

Таблица 3

Ежегодная частота достижения конечных точек (%) в зависимости от категории риска по расширенной КИШ на 2 этапе наблюдения

Категория риска	Вся когорта		Подтвержденная ИБС	
	Смерть от всех причин	ПКТ	Смерть от всех причин	ПКТ
Низкий	1,6±0,2	3,1±0,4	1,6±0,3	3,6±0,5
Умеренный	3,9±0,6*	9,2±1,2*	4,0±0,6*	9,2±1,2*
Высокий	10,0±2,4*	23,8±5,3*	9,0±2,3*	22,0±5,2*

Примечание: * — $p=0,0001$; ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПКТ — первичная комбинированная конечная точка.

Для отобранных в новую модель риска признаков было проведено ранжирование по баллам на основании сравнения веса каждого и группировка баллов по вероятности достижения ПКТ. Каждому признаку на основании значения β коэффициента присваивались баллы (таблица 2).

Определение риска фатальных и нефатальных ССО делается на основании суммы набранных баллов по всем признакам. Так, при сумме баллов шкалы ≤ 3 риск расценивается как низкий, 4-5 баллов — как средний (увеличение риска в 3 раза), ≥ 6 баллов — как высокий (увеличение риска в 9 раз) (Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Деев А. Д. Способ определения долгосрочного риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью Патент RU 2649964C1, Бюл. № 10 от 05.04.2018).

Дальнейший анализ показал, что прогностическая ценность расширенной КИШ значимо не отличается при стратификации пациентов всей когорты больных и отдельно пациентов с верифицированной ИБС, что подтверждается уровнем

Таблица 4

Сравнение риска развития ПКТ у лиц с ИБС в категориях умеренного и высокого риска двух вариантов шкалы на 1 и 2 этапах наблюдения

Вид шкалы	Группа риска	ОР 95% ДИ	p
1 этап наблюдения			
КИШ (простая)	умеренный риск	1,343 (0,623-2,895)	p=0,4525
	высокий риск	4,457 (2,041-9,734)	p<0,001
	критерий Вальда	39,507	p<0,0001
Расширенная КИШ	умеренный риск	2,669 (1,591-4,480)	p<0,001
	высокий риск	6,619 (3,260-13,443)	p<0,0001
	критерий Вальда	41,249	p<0,0001
2 этап наблюдения			
КИШ (простая)	умеренный риск	1,461 (0,831-2,569)	p=0,1874
	высокий риск	4,242 (2,336-7,704)	p<0,0001
	критерий Вальда	52,437	p<0,0001
Расширенная КИШ	умеренный риск	2,602 (1,741-3,891)	p<0,0001
	высокий риск	7,661 (4,318-13,593)	p<0,0001
	критерий Вальда	76,004	p<0,0001

Примечание: ДИ — доверительный интервал, КИШ — клинично-инструментальная шкала, RR — относительный риск.

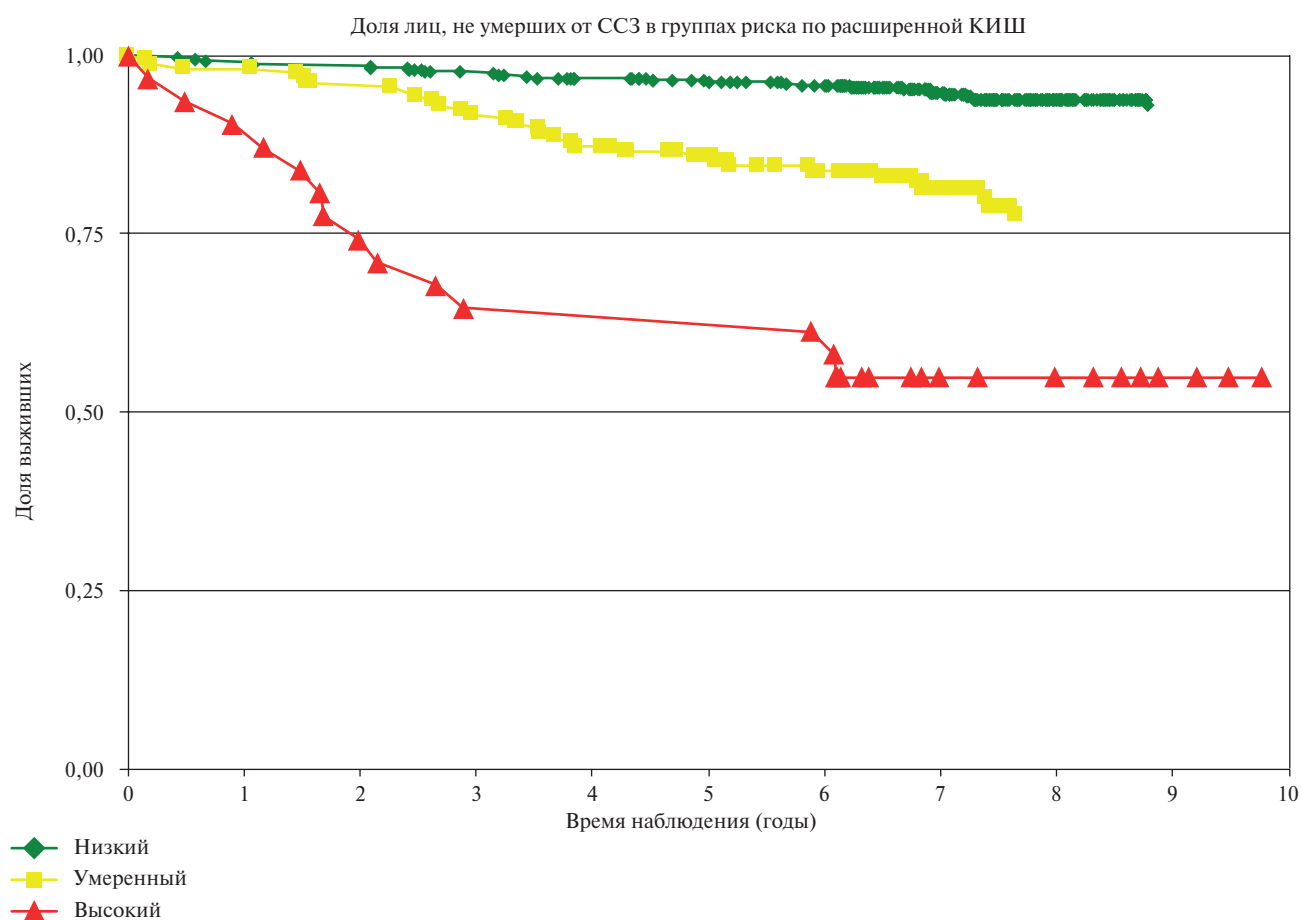


Рис. 1 Кривые Каплана-Мейера для развития сердечно-сосудистой смерти в зависимости от категории риска расширенной КИШ при долгосрочном наблюдении.

ежегодной частоты развития ПКТ и смерти от всех причин в трех группах риска (таблица 3).

При сравнении прогностической способности расширенной шкалы с более ранним вариан-

том КИШ установлено, что новая шкала позволяет более четко разграничивать все три группы риска ССО (низкий, умеренный и высокий) при 4-летнем и при 7-летнем наблюдении (таблица 4).

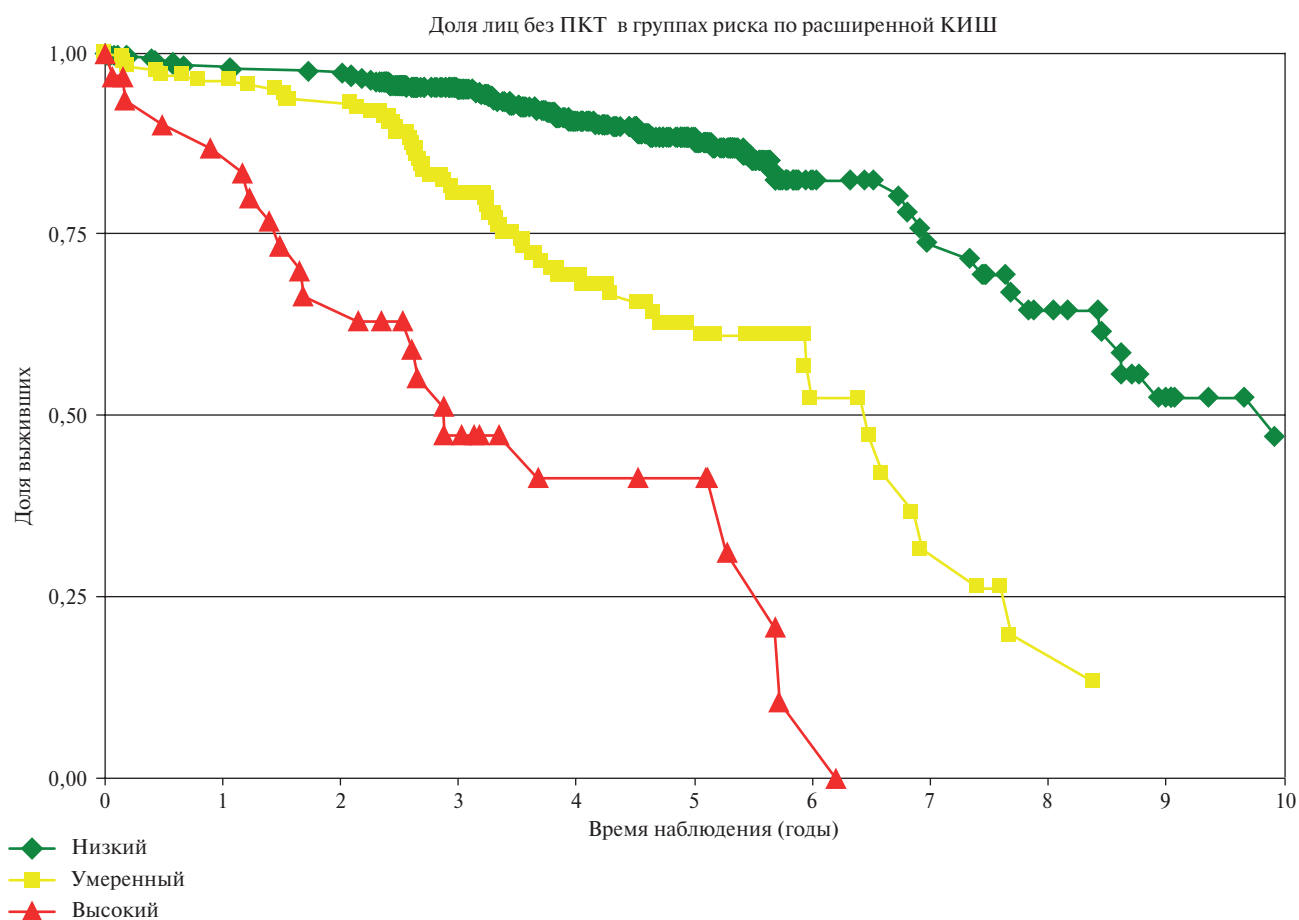


Рис. 2 Кривые Каплана-Мейера для развития ПКТ в зависимости от категории риска расширенной КИШ при долгосрочном наблюдении.

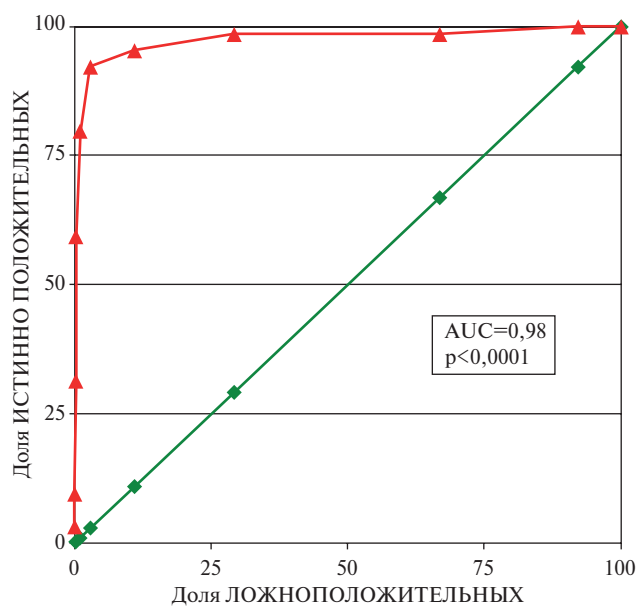


Рис. 3 ROC-кривая для расширенной КИШ в отношении стратификации риска развития ПКТ при долгосрочном наблюдении.

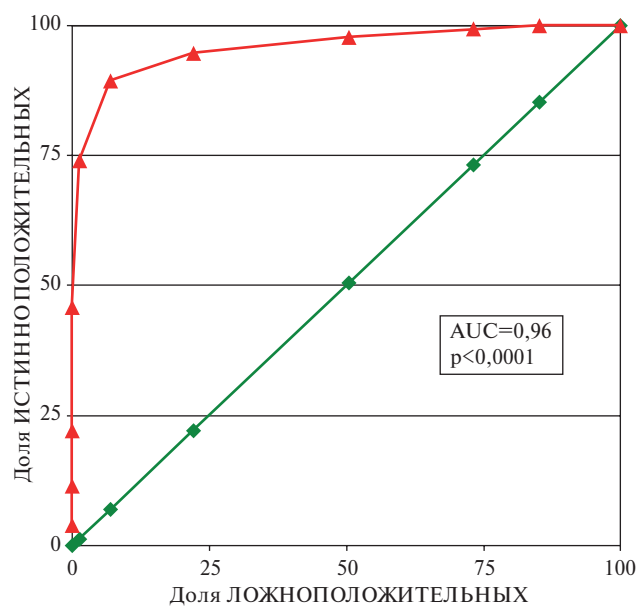


Рис. 4 ROC-кривая расширенной КИШ в стратификации риска развития ПКТ при долгосрочном наблюдении после процедуры скользящего контроля валидности (Bootstrap).

Приведенные ниже Кривые Каплана-Мейера (рисунки 1, 2) демонстрируют, что за счет включения в КИШ признаков со скрытым на 1-м этапе наблюдения прогностическим потенциалом, про-

явившимся при увеличении длительности наблюдения, удалось значительно повысить способность расширенной КИШ к прогнозированию риска развития фатальных и нефатальных ССО как при

среднесрочном, так и при долгосрочном наблюдении.

Проверка чувствительности и специфичности предложенной шкалы (рисунок 3) с помощью построения ROC-кривых показала хороший результат. Чувствительность составила 92%, специфичность 97% для ПКТ, а площадь под кривой — 0,98, что свидетельствует о высокой точности прогнозирования.

Проведенная внутренняя валидация расширенной КИШ методом скользящего контроля показала (рисунок 4), что предсказательное качество шкалы после данной процедуры хотя и оказалось ожидаемо ниже, чем первичной — AUC (Area Under Curve) 0,96 vs 0,98, но осталось высоким для целей оценки прогнозируемых исходов.

Обсуждение

Учитывая недостатки простой КИШ, разработанной нами ранее на основании данных 4-летнего наблюдения в регистре ПРОГНОЗ ИБС [15], связанные с невозможностью четко разграничивать пациентов низкого и умеренного риска, при анализе данных долгосрочного наблюдения (7 лет), с введением ряда уточненных характеристик, была разработана расширенная КИШ (см. выше патент), которая позволяет лучше стратифицировать риск развития ССО, как во всей когорте, так и у больных с подтвержденным диагнозом ИБС при различной длительности наблюдения (4–7 лет). В результате стали высоко достоверными различия в относительном риске и частоте развития ПКТ при сравнении групп низкого, умеренного и высокого риска, в отличие от старой КИШ, которая оказалась неспособна достоверно дифференцировать группы низкого и умеренного риска даже при длительном (7-летнем) наблюдении.

Высокая разрешающая способность расширенной КИШ в стратификации пациентов на группы риска ССО может объясняться включением в нее ряда параметров, определяющих тяжесть заболевания и высокий риск развития осложнений у больного ИБС. К ним относятся: наличие ХСН, ее тяжесть и степень компенсации [8, 9, 18], наличие тахикардии в покое на ЭКГ [19–21] и суммарная соматическая отягощенность (инсульт в анамнезе, наличие ХОБЛ/бронхиальной астмы и ХПН), отрицательное влияние которых на прогноз подтверждено в многочисленных проспективных исследованиях и регистрах и большинство из которых входят в состав прогностических индексов и шкал [12, 13, 16].

Выявленный в настоящем исследовании высокий прогностический потенциал атеросклеротического аортального стеноза, как проявления мультифокального атеросклероза и нарушения кальциевого обмена, хорошо известен у пожилых лиц [22], но

не при ИБС, и он не учитывается ни в одной из моделей риска, за исключением простой КИШ, разработанной ранее [15].

Далее приводится сравнение разработанной нами расширенной КИШ с моделями, предлагаемыми другими авторами.

Так, в модель Clayton TC [8], созданную для стратификации пациентов с ИБС по риску смерти, нефатального ИМ и инсульта в течение 5 лет, включены три фактора, вошедшие в КИШ (ФВ ЛЖ, ХПН и инсульт в анамнезе). Ограничения возможности применения модели Clayton TC описаны во введении [8].

Также 3 признака из вошедших в расширенную шкалу КИШ (наличие сопутствующих заболеваний, нестабильность течения ИБС, снижение ФВ ЛЖ по ЭхоКГ) входят в шкалу Daly SA, прогнозирующую риск смерти и нефатального ИМ в течение 1 года после диагностирования стенокардии. Эта шкала была разработана на основе данных исследования Euro Heart Survey [9] и имеет сходные ограничения со шкалой Clayton TC [8].

Столько же признаков (ФВ ЛЖ, симптомы ХСН, прием диуретиков) входят и в разработанный Hammermeister способ расчета у пациентов со стабильной ИБС, получающих медикаментозное или хирургическое лечение, 3-летнего риска развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Две различные табличные модели прогнозирования риска смерти в течение 3 лет созданы для пациентов, получающих консервативное и хирургическое лечение ИБС, причем в обе входит ХСН, что подтверждает ее важное прогностическое значение. Необходимость данных КАГ и несопоставимость групп консервативного и хирургического лечения по тяжести ИБС лимитируют использование данных моделей.

ИБС-специфичный индекс коморбидности Sadchev M, [13], созданный для проверки валидности индекса коморбидности Charlston ME [23] для больных стабильной ИБС, который не включает в себя перенесенный ИМ и ХСН, считающиеся осложнением основного заболевания, стратифицирует риск смерти в течение 13 лет у больных ИБС, подтвержденной КАГ. Такие заболевания, как острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ХОБЛ, ХПН, порок сердца, вошли в расширенную КИШ. У ИБС-специфичного индекса коморбидности есть ограничения, связанные с верификацией диагнозов сопутствующих заболеваний.

Созданная расширенная КИШ имеет ряд преимуществ по сравнению с двумя Российскими моделями [10, 11], поскольку не требует проведения сложных инструментальных исследований, кроме рутинных ЭКГ и ЭхоКГ. В модель Лупанова В. П.

[10] у больных ИБС для расчета сердечно-сосудистого риска при 5-летнем наблюдении помимо клинических признаков входят данные ПДФН. В реальной клинической практике данная математическая модель не используется из-за сложной формулы расчета и невозможности экстраполяции полученных данных на больных ИБС, не соответствующих критериям отбора (мужчины <65 лет) и изменения тактики лечения ИБС в последние десятилетия.

Схожая ситуация складывается при сравнении КИШ с калькулятором риска у больных ИБС Татарченко И.П. и др. [11], который включает ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, велоэргометрию, вариабельность ритма сердца, сигнал-усредненную ЭКГ. Помимо этого, калькулятор Татарченко И.П. разрабатывался на ограниченной когорте больных ИБС, включенных в рандомизированное клиническое исследование, и требует приобретения авторской компьютерной программы.

При сопоставлении клинической шкалы Комарова А.Л. [12] и предлагаемой КИШ, созданных на госпитальных когортах пациентов со стабильной ИБС, следует учитывать, что шкала Комарова А.Л. разрабатывалась специально для изучения прогностической значимости лабораторных показателей, ассоциируемых с тромбозами, и влияния на прогноз выполнения планового ЧКВ; данная когорта не включала пациентов с тяжелой стенокардией и ХСН, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, нуждающихся в постоянном приеме противовоспалительных препаратов и антикоагулянтов. Кроме того, все больные этой когорты получали оптимальную лекарственную терапию все 5 лет наблюдения. В шкале Комарова присутствуют 2 признака из используемых нами (инсульт/ТИА в анамнезе, нарушение функции почек) но она позволяет хорошо разграничить только группы пациентов высокого и низкого риска [12].

Алгоритмы, разработанные в результате анализа данных 2-летнего наблюдения в регистре REACH [14] для прогнозирования развития рецидива ССЗ, учитывают наличие традиционных факторов риска (курение, сахарный диабет), низкой массы тела, общее бремя болезней, прием аспирина и статинов [14]. Расширенная КИШ включает 2 признака из шкалы регистра REACH (наличие ХСН и коморбидные заболевания), хотя различный состав когорт — госпитальный (регистр ПРОГНОЗ ИБС) и амбулаторный (REACH), а также их численность и длительность наблюдения сильно различались (7 лет и 2 года), что могло повлиять на прогностическую значимость отдельных компонентов шкал. Кроме того, конечные точки регистра REACH не включали нефатальные ИМ и инсульты/ТИА, прогноз был ограничен 2-мя годами, а калькуляторы недоступны для бесплатного использования.

Особого внимания заслуживают опубликованные Eleni Rapsomaniki [16, 24] в 2014г две прогностические модели CALIBER, служащие для расчета риска смерти от всех причин (первая) или коронарной смерти и нефатального ИМ (вторая) у пациентов со стабильной ИБС, которые были разработаны на основании анализа медицинской электронной базы Великобритании. Данные модели включают >20 признаков, часть из которых входит в КИШ (нестабильность течения ИБС, наличие ХСН, перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, фибрилляции предсердий, ХОБЛ, ХПН и ЧСС). Разработчики данных моделей предлагают использовать их для выбора кандидатов на коронарную реваскуляризацию [24]. В свободном доступе на сайте www.caliberresearch.org/model есть онлайн-калькуляторы для расчета индивидуального риска 5-летней смерти и риска развития нефатального ИМ + коронарной смерти, однако их широкое использование в России затруднено отсутствием в свободном доступе формулы расчета риска, тогда как для КИШ достаточно наличия ее бумажной версии. Хотя для калькулятора CALIBER была проведена внутренняя и внешняя валидация на базе данных исследования ACRE (Appropriateness of Coronary Revascularisation), как для любой новой прогностической модели, требуется дальнейшая независимая оценка в разных условиях и рекалибровка для разных популяций и периодов времени [16, 25].

В доступной литературе не обнаружено прогностических индексов и шкал, с помощью которых можно было бы стратифицировать риск у больных стабильной ИБС в различные промежутки времени. Отсутствие универсальных шкал может быть объяснено изменением с течением времени прогностической значимости входящих в них компонентов. Опубликованные в 2015г результаты рандомизированного клинического исследования EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients study) [25], изучавшего влияние на прогноз антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым ИМ с подъемом (n=4943) и без подъема сегмента ST (n=5625), могут служить косвенным подтверждением этому, поскольку прогностическая значимость ряда компонентов шкалы, созданной по результатам 1-го года наблюдения, изменилась при 2-летнем наблюдении. В итоге, шкалы, прогнозирующие риск смерти в течение одного и двух лет после выписки из стационара, различаются как по компонентам, так и по их прогностической значимости [25].

Включение в созданную КИШ дополнительных признаков с латентным прогностическим потенциалом при 4-летнем наблюдении, который проявился при увеличении длительности

наблюдения до 7 лет, позволило повысить точность стратификации больных стабильной ИБС на группы низкого, умеренного и высокого риска ССО при среднесрочном и долгосрочном наблюдении до 98-99%. Это делает шкалу универсальным инструментом стратификации риска ССО при различной длительности наблюдения (от 4 до 7 лет) и является уникальной особенностью, отличающей ее от других известных шкал и прогностических индексов. Помимо этого, к преимуществам разработанной расширенной КИШ относится простота использования, доступность необходимых данных для врача общей практики (опрос, осмотр больного, данные ЭКГ и ЭхоКГ). Шкала может использоваться у широкого круга пациентов для выбора оптимальной тактики обследования и лечения с приоритетным направлением на реваскуляризацию пациентов с высоким риском.

Литература/References

1. Demographic results of the first half of 2018 in Russia. Part II. Demoskop Weekly 2018;781-2. (In Russ.) Демографические итоги I полугодия 2018 года в России. Часть II. Демоскоп Weekly 2018;781-2. <http://www.demoscope.ru/weekly/2018/0781/barom03.php>.
2. Task Force Members, 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/ehd296.
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2019;139(10):e56-528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012;33(13):1635-701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
5. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, et al. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. Circulation. 1998;98(16):1622-30. doi:10.1161/01.cir.98.16.1622.
6. Malysheva AM, Martsevich SYu. Approaches to an assessment of risk of cardiovascular complications at patients with stable coronary heart disease. Preventive Medicine. 2011;6:17-25. (In Russ.) Малышева А. М., Марцевич С. Ю. Подходы к оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Профилактическая медицина. 2011;6:17-25.
7. Fearon WF, Gauri AJ, Myers J, et al. A comparison of treadmill scores to diagnose coronary artery disease. Clin Cardiol. 2002;25(3):117-22. doi:10.1002/clc.4960250307.
8. Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomized trial cohort of patients. BMJ. 2005;(331)7521:869. doi:10.1136/bmj.38603.656076.63.
9. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. Predicting prognosis in stable angina — results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. BMJ. 2006;(332)7536:262-7. doi:10.1136/bmj.38695.605440.ae.
10. Lupanov VP, Chotgaev HH, Evstifeyeva SE, et al. The clinical course of disease and prognosis in patients with coronary heart disease and stable angina due to stenotic coronary atherosclerosis (data from the 20-year follow-up). Therapeutic Archive. 2002;9(74):13-20. (In Russ.) Лупанов В. П., Чотчаев Х. Х., Евстифеева С. Е. и др. Клиническое течение заболевания и прогноз у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 20-летнего наблюдения). Терапевтический архив. 2002;9(74):13-20.
11. Pozdnyakov NV, Tatarchenko IP, Soloviev KV. Instrumental assessment of risk factors in the prediction of cardiac events in ischemic heart disease. Functional Diagnostics. 2010;3:19-22. (In Russ.) Позднякова Н. В., Татарченко И. П., Соловьева К. В. Инструментальная оценка факторов риска в прогнозе кардиальных событий при ишемической болезни сердца. Функциональная диагностика. 2010;3:19-22.
12. Komarov AL, Ilyushchenko TA, Shakhmatova OO, et al. Comparative Efficacy of Conservative and Invasive Treatment of Patients with Stable Form of Ischemic Heart Disease (According to Results of Five Year Prospective Study). Kardiologiya. 2012;52(8):4-14. (In Russ.) Комаров А. Л., Илющенко Т. А., Шахматова О. О. и др. Сравнение эффективности консервативного и инвазивного лечения больных стабильной ИБС (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). Кардиология. 2012;52(8):4-14.
13. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, et al. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2004;4(43):576-82. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.031.
14. Wilson PWF, D'Agostino RSr, Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. Am J Med. 2012;125(7):695-703. doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.014.
15. Tolpygina SN, Martsevich SY, Gofman EA, et al. Novel Scale for Long-Term Prognostication of Risk of Death and Nonfatal

Следует признать, что созданная расширенная КИШ не лишена недостатков, связанных с особенностью изученной когорты больных госпитального регистра, которым в 100% случаев была выполнена КАГ и в 40% — ЧКВ, а также невозможностью проведения внешней валидации, что отчасти компенсируется хорошим результатом внутренней валидации.

Заключение

Расширенная КИШ позволяет прогнозировать риск развития фатальных и нефатальных ССО у пациентов с предполагаемой и подтвержденной ИБС и пригодна для широкого использования за счет своей информативности, простоты и доступности.

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

- Cardiovascular Complications in Patients From the PROGNOSIS-IHD Registry. *Kardiologiia*. 2016;6(56):12-7. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Гофман Е.А. и др. Новая шкала прогнозирования риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных из регистра "прогноз ИБС" в отдаленном периоде. *Кардиология*. 2016;6(56):12-7. doi:10.18565/cardio.2016.6.12-17.
16. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J*. 2014;35(13):844-52. doi:10.1093/eurheartj/ehf533.
17. Tolpygina SN, Martsevich SYu, Gofman EA, et al. Developing a register of outcomes of chronic coronary heart disease: CHD PROGNOSIS Study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):32-9. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Гофман Е.А. и др. Опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование "ПРОГНОЗ ИБС" Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(1):32-9. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-32-39.
18. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation*. 1979;59(3):421-30. doi:10.1161/01.cir.59.3.421.
19. Svistunov AA, Golovacheva TV, Skvortsov KYu, et al. Heart Rate as A Risk Factor for Development of Cardiovascular Diseases. A Review. *Arterial Hypertension*. 2008;14(4):324-31. (In Russ.) Свистунов А.А., Головачева Т.В., Скворцов К.Ю. и др. Частота сердечных сокращений как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия. 2008;14(4):324-31. doi:10.18705/1607-419X-2008-14-4-324-331.
20. Ferrari R. A step further with ivabradine: SIGNIFY (Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease) *Eur Heart J*. 2009;11:19-27. doi:10.1093/eurheartj/sup014.
21. Wood DA. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet*. 2001;(357)9261:995-1001. doi:10.1016/s0140-6736(00)04235-5.
22. Karpova NYu, Rashid MA, Kazakova TV, et al. Calcific aortic stenosis: known facts and promising studies. *Klinitsist (The Clinician)*. 2020;14(1-2):34-41. (In Russ.) Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Чипигина Н.С. и др. Кальцинированный аортальный стеноз: известные факты и перспективные исследования. *Клиницист*. 2020;14(1-2):34-41. doi:10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-34-41.
23. Charlson ME, Pompei P, Ales HL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;(40)5:373-83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
24. Tolpygina SN, Martsevich SYu. Cardiovascular risk stratification in stable coronary artery disease based on prognostic scores and models. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2528. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений при стабильной ишемической болезни сердца на основании прогностических индексов, шкал и моделей. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2528. doi:10.15829/1728-8800-2020-2528.
25. Pocock S, Bueno H, Licour M, et al. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients) study. *Eur Heart J: Acute Cardiovasc. Care*. 2015;4(6):509-17. doi:10.1177/2048872614554198.

Влияние пола, возраста и стажа работы на показатели результативности научной деятельности работников медицинских исследовательских учреждений

Драпкина О. М., Поддубская Е. А., Розанов В. Б., Гасанова Л. Г.

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

Цель. Оценка влияния пола, возраста и стажа работы на показатели результативности научной деятельности (индексы Хирша в РИНЦ, Scopus и Web of Science) исследователей/научных сотрудников ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (НМИЦ ТПМ).

Материал и методы. Выборка для исследования была сформирована из числа сотрудников НМИЦ ТПМ и состояла из ученых разного ранга. В исследование были включены 147 человек (женщины — 103, мужчины — 44); были собраны сведения об их возрасте, образовании, стаже работы в НМИЦ ТПМ, наличии ученой степени, занимаемой должности и наукометрических показателях — индексе Хирша (h-индекс), извлеченном из трех реферативных баз данных — РИНЦ, Scopus и Web of Science. Все участники исследования были распределены на группы по полу и возрастным категориям — молодые (≤ 39 лет), среднего возраста (мужчины — 40-60 лет, женщины — 40-55 лет) и старшего возраста (мужчины > 60 лет, женщины > 55 лет).

Результаты. Коллектив исследователей НМИЦ ТПМ на 70,1% состоит из женщин, на 60% из сотрудников молодого и среднего возраста, на 40% из лиц старшего возраста. Среди исследователей-мужчин, по сравнению с женщинами, больше докторов наук и лиц с высокими значениями h-индекса в РИНЦ, Scopus и Web of Science. Величина h-индекса в РИНЦ у исследователей-мужчин на 47,3% объясняется возрастом и продолжительностью работы в НМИЦ ТПМ, у исследователей-женщин на 42,8% — наличием ученой степени и стажем работы в НМИЦ ТПМ. На величину h-индекса в Scopus у мужчин оказывает влияние возраст, у женщин — наличие ученой степени, которые объясняют, соответственно, 19,7 и 18,1%

вариабельности этого показателя. Величина h-индекса в Web of Science у мужчин связана с продолжительностью работы, у женщин с наличием ученой степени и стажем работы, которые объясняют, соответственно, 24,4 и 21,1% дисперсии этого показателя.

Заключение. В структуре научного коллектива НМИЦ ТПМ преобладают женщины и ученые молодого и среднего возраста. Однако исследователи-мужчины вносят более весомый вклад в показатели научной активности, оцененные по h-индексу в РИНЦ, Scopus и Web of Science. Наибольшее влияние на величину показателей научной результативности у исследователей-мужчин оказывают возраст и стаж работы, у женщин — наличие ученой степени и стаж работы. Необходимо продолжить исследования по изучению индивидуальных, мотивационных и институциональных факторов, влияющих на результативность научной деятельности.

Ключевые слова: индекс Хирша, возраст, стаж работы, научная деятельность (результативность).

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/06-2021

Рецензия получена 26/07-2021

Принята к публикации 24/08-2021



Для цитирования: Драпкина О. М., Поддубская Е. А., Розанов В. Б., Гасанова Л. Г. Влияние пола, возраста и стажа работы на показатели результативности научной деятельности работников медицинских исследовательских учреждений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2960. doi:10.15829/1728-8800-2021-2960

Influence of sex, age and length of service on scientific productivity of medical research institution staff

Drapkina O. M., Poddubskaya E. A., Rozanov V. B., Gasanova L. G.

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

Aim. To assess the influence of sex, age and length of service on scientific productivity (h-index in the RSCI, Scopus and Web of Science) of researchers of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

Material and methods. The study sample was formed from the staff of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine and consisted of scientists of various ranks. The

study included 147 people (women, 103; men, 44); Information was collected on their age, education, length of service, academic degree, the position held and author-level metrics — the h-index, obtained from three abstract and citation databases — RSCI, Scopus and Web of Science. All study participants were divided into groups by sex and age categories — young (≤ 39 years), middle-aged (men, 40-60 years; women, 40-55 years) and older (men > 60 years old; women > 55 years).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: L.Gasanova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (903) 710-42-70

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Поддубская Е. А. — к.м.н., ученый секретарь, руководитель центра координации и мониторинга научно-исследовательской деятельности, ORCID: 0000-0002-9155-9189, Розанов В. Б. — д.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-7090-7906, Гасанова Л. Г.* — к.х.н., с.н.с. центра координации и мониторинга научно-исследовательской деятельности, ORCID: 0000-0001-8345-1437].

Results. Analysis showed that 70,1% of the research team consists of women; 60% — young and middle-aged scientists, and 40% — older people. Among male researchers, compared with women, there are more doctors of science and high h-index values in the RSCI, Scopus and Web of Science. H-index value in the RSCI among male researchers is 47,3% due to the age and work duration at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, and among female researchers, 42,8% due to academic degree and length of service. The h-index in Scopus in men is influenced by age, in women — by the presence of an academic degree, which explain, respectively, 19,7 and 18,1% of its variability. H-index value in the Web of Science in men is associated with the work duration, while in women, with an academic degree and length of service, which explain, respectively, 24,4 and 21,1% of its variance.

Conclusion. Women and young and middle-aged scientists prevail in research team pattern of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. However, male researchers make a more significant contribution to scientific productivity, assessed by the h-index in the RSCI, Scopus and Web of Science. Age and length of service have the greatest influence on scientific productivity for male researchers, while for women — presence of academic degree and length of service.

It is necessary to continue research on the study of individual, motivational and institutional factors affecting the scientific productivity.

Keywords: h-index, age, length of service, scientific productivity.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Poddubskaya E. A. ORCID: 0000-0002-9155-9189, Rozanov V. B. ORCID: 0000-0002-7090-7906, Gasanova L. G. * ORCID: 0000-0001-8345-1437.

*Corresponding author: LGasanova@gnicpm.ru

Received: 22/06-2021

Revision Received: 26/07-2021

Accepted: 24/08-2021

For citation: Drapkina O. M., Poddubskaya E. A., Rozanov V. B., Gasanova L. G. Influence of sex, age and length of service on scientific productivity of medical research institution staff. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2960. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2960

КМК — коэффициенты множественной корреляции, М — среднее арифметическое значение, Ме — медиана, НМИЦ ТПМ — ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, РИНЦ — Российский индекс научного цитирования (на базе электронной библиотеки E-library), As — показатель асимметрии, Es — показатель эксцесса, h-индекс — индекс Хирша, H — статистика Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis), ϵ^2 — размер эффекта для теста Краскела-Уоллиса, Q1-Q3 — интерквартильный размах, г — размер эффекта (статистика Козна (Cohen)) для теста Манна-Уитни (Mann-Whitney U test), SD — стандартное отклонение, χ^2 — критерий хи-квадрат Пирсона, Z — стандартизированное значение U-критерия.

Введение

Индекс Хирша (h-индекс) — специальный библиометрический индикатор [1], объединяющий публикационную активность ученого и цитируемость его научных трудов, наряду с общим числом публикаций и количеством цитирований, — считается в современной наукометрии одним из основных критериев качества научной работы исследователя. h-индекс принят официальным научным сообществом как мера количественной оценки научной продуктивности ученого, позволяющая охарактеризовать научный статус, востребованность, авторитет и квалификацию отдельного исследователя, группы ученых, организации.

Большим достоинством h-индекса признается простота его вычисления: h-индекс, как известно, равен числу публикаций, процитированных столько же раз (h-индекс равен n, если его n-ая статья процитирована n раз). Чтобы найти h-индекс, статьи располагают по убыванию количества цитирований и проводят поиск статьи, чей номер совпадает с количеством ссылок на нее.

Несомненно, что ученый, выпустивший 1 (одну), но часто читаемую и цитируемую статью (h-индекс в этом случае у него равен 1), сделал свой, возможно, очень весомый вклад в науку. При этом следует признать, что этот вклад был единичен и последующая научная работа исследователя не дала результатов, принятых мировым сообществом настолько, чтобы на нее сослались хотя бы 1 раз (тогда h-индекс был бы равен 2). В то же время, высокий h-индекс свидетельствует об актуальности научного

направления, о публикационной активности ученого, и, несомненно, говорит о востребованности публикаций исследователя и конкурентоспособности его научного коллектива для получения грантов и других видов финансирования по актуальной тематике.

В последние 20 лет, как только h-индекс стал основой для принятия официальных решений в области оценки конкурентной способности ученых и коллективов, предлагается множество его модификаций разной сложности, учитывающих число авторов, число ссылок в целом, временной интервал учитываемых работ, научный стаж исследователя, минимальное число ссылок для учета значимости публикации, учет всех ссылок и всех работ в отдельных областях науки. Общий недостаток всех этих подходов — сложность вычисления наряду с появлением большого числа неучтенных статей, ссылок и авторов с малым числом публикаций [2].

Простота и наглядность вычисления в сочетании с универсальностью (у каждой справочно-библиометрической международной и национальной системы цитирования свой h-индекс) сделали именно этот индикатор гибким инструментом для официальной мировой или национальной оценки научной публикационной активности. В сочетании с экспертными методами оценки, h-индекс успешно применяется грантообладателями организациями и фондами для составления официальных рейтингов научных организаций и распределения финансирования, что подтверждается

типовыми методиками и положениями [3]. С этим приходится считаться всему научному сообществу, каким бы искусственным ни выглядел “основной” индикатор.

Как и все показатели научной деятельности, *h*-индекс зависит не только от актуальности (востребованности) тематики, фундаментальности, узкопрофильности научной области ученого, но и от структуры научного сообщества. Поскольку *h*-индекс относится к “накопительным во времени” параметрам, на показатели *h*-индекса коллектива должен влиять возраст ученых, работающих в нем, длительность непрерывного научного стажа и, соответственно, рост по научной иерархии. Следовательно, при формировании научных коллективов [4] для их высокой научной эффективности и конкурентоспособности (в т.ч. и по *h*-индексу), должны, предположительно, учитываться и возрастная, и половая, и иерархический состав. Предполагается наличие связи между этими тремя составляющими и *h*-индексом, анализ которой позволит сформировать не только оптимальный по количеству, но и высокоэффективный научный коллектив, способный конкурировать за гранты в сложной обстановке финансирования науки XXI века. Цель настоящей работы состояла в оценке влияния пола, возраста и стажа работы на показатели результативности научной деятельности (*h*-индекс в РИНЦ, Scopus и Web of Science) исследователей НМИЦ ТПМ.

Материал и методы

Исследование проводили в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации “Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)” ГОСТ Р 52379–2005 [5, 6].

Выборка для данного исследования была сформирована из числа сотрудников НМИЦ ТПМ и состояла из исследователей (ученых) разного ранга. В исследование включены 147 человек (женщины — 103, мужчины — 44). Сведения о возрасте, образовании, стаже работы в НМИЦ ТПМ, наличии ученой степени, занимаемой должности, наукометрических и библиометрических показателях, извлеченных из различных реферативных баз данных (РИНЦ, Scopus и Web of Science) по состоянию на 10.10.2019г, собраны в базу данных “ЛЕВ” [7].

Все участники исследования были распределены на группы по полу и возрастным категориям — молодые (≤ 39 лет), среднего возраста (мужчины — 40–60 лет, женщины — 40–55 лет) и старшего возраста (мужчины > 60 лет, женщины > 55 лет).

Для описания количественных переменных использовали среднее арифметическое значение (*M*) и медиану (*Me*) в качестве меры центральной тенденции, а стандартное отклонение (*SD*) и интерквартильный размах [*Q1–Q3*] в качестве меры вариабельности, качественных данных — абсолютное количество наблюдений (*n*) и долю (%). Оценку связи между качественными (номинальными и порядковыми) переменными выполняли с помощью критерия

хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для попарных сравнений пропорций в многопольных таблицах применяли *Z*-критерий с поправкой на множественность сравнений. Нормальность распределения количественных данных оценивали по показателям асимметрии (*As*) и эксцесса (*Es*), гистограммам остатков и графикам нормальной вероятности (*Q–Q–plot*). Поскольку большинство количественных показателей, представленных в работе, не соответствовали нормальному распределению, то попарное сравнение независимых групп выполняли с помощью *U*-теста Манна-Уитни (*Mann-Whitney U test*) с коррекцией *p*-значений на множественность сравнений по методу Бонферрони. Размер эффекта (ϵ^2) для теста Краскела-Уоллиса (*Kruskal-Wallis*) вычисляли по формуле [8]:

$$\epsilon^2 = \frac{H}{(n^2 - 1)/(n + 1)},$$

где *H* — статистика Краскела-Уоллиса, *n* — размер выборки. Интерпретация показателя выполнена по критериям Rea (1992) [9, 10]:

- 0,00 < 0,01 — незначительный эффект;
- 0,01 < 0,04 — слабый эффект;
- 0,04 < 0,16 — умеренный эффект;
- 0,16 < 0,36 — относительно сильный эффект;
- 0,36 < 0,64 — сильный эффект;
- 0,64 < 1,00 — очень сильный эффект.

Размер эффекта для *U*-теста Манна-Уитни рассчитывали по формуле Коэна (*Cohen*) [11]:

$$r = \frac{Z}{\sqrt{n}},$$

где *r* — статистика Коэна (*Cohen*), интерпретируемая как: 0,1 небольшой эффект; 0,3 умеренный эффект; 0,5 большой эффект; *Z* — стандартизированное значение *U*-критерия. Интерпретация рассчитанного значения *r* совпадает с интерпретацией коэффициента корреляции Пирсона (*r*) [8].

Силу и направление связи между исследуемыми показателями оценивали с помощью корреляций Спирмена. Долю изменчивости результативного признака, обусловленной влиянием изучаемых факторов, оценивали с помощью множественной линейной регрессии с пошаговым (*Stepwise*) методом отбора независимых переменных. *h*-индекс в моделях служил зависимой (объясняемой) переменной. Перед проведением множественной линейной регрессии переменные с асимметричным распределением были заменены натуральными логарифмами — $\ln(x)$. В модели множественной линейной регрессии были включены в качестве факторных признаков (независимых переменных) корреляты показателей результативности научной деятельности — возраст, стаж работы в НМИЦ ТПМ и наличие ученой степени. Качественная переменная “ученая степень” была преобразована в количественную, так называемую “дамми” (фиктивную) переменную (*dummy variable*), которой были присвоены цифровые метки (1 — есть и 0 — нет ученой степени). Тест на мультиколлинеарность моделей показал ее отсутствие. Модели являются состоятельными, поскольку все коэффициенты множественной корреляции (*KMK*) и регрессионные коэффициенты статистически значимы. Критический уровень значимости был установлен на уровне 95% для всех статистических параметров ($p < 0,05$). Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения SAS 9.0 и IBM SPSS Statistics 23.0.

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа распределения частот по категориям исследуемых показателей в группах мужчин и женщин

Показатель		Вся выборка	Мужчины	Женщины	Тест хи-квадрат (χ^2)
Возрастные категории	молодые	46 (31,3)	10 (22,7)	36 (35,0)	$\chi^2=2,6$ df=2 p=0,278
	средний возраст	43 (29,2)	13 (29,5)	30 (29,1)	
	старший возраст	58 (39,5)	21 (47,7)	37 (35,9)	
	Всего	147 (100,0)	44 (100,0)	103 (100,0)	
Стаж работы в НИИЦ ТПМ, годы	≤5 лет	52 (35,4)	15 (34,1)	37 (35,9)	$\chi^2=3,4$ df=2 p=0,329
	>5, но ≤10 лет	24 (16,3)	9 (20,5)	15 (14,6)	
	>10, но ≤25 лет	36 (24,5)	7 (15,9)	29 (28,2)	
	>25 лет	35 (23,8)	13 (29,5)	22 (21,4)	
	Всего	147 (100,0)	44 (100,0)	103 (100,0)	
Высшее образование	не медицинское	25 (17,0)	7 (15,9)	18 (17,5)	$\chi^2=0,05$ df=2 p=0,817
	медицинское	122 (83,0)	37 (84,1)	85 (82,5)	
	Всего	147 (100,0)	44 (100,0)	103 (100,0)	
Ученая степень	нет	43 (29,3)	8 (18,2)	35 (34,0)	$\chi^2=15,9$ df=2 p<0,001
	к.м.н.	71 (48,3)	17 (38,6)	54 (52,4)	
	д.м.н.	33 (22,4)	19 (43,2)***	14 (13,6)	
	Всего	147 (100,0)	44 (100,0)	103 (100,0)	
h-индекс в РИНЦ (2018)	h-индекс ≤5	61 (41,5)	8 (18,2)	53 (51,5)***	$\chi^2=15,1$ df=2 p=0,001
	h-индекс >5, но ≤10	41 (27,9)	15 (34,1)	26 (25,2)	
	h-индекс >10	45 (30,6)	21 (47,7)**	24 (23,3)	
	Всего	147 (100,0)	44 (100,0)	103 (100,0)	
h-индекс в Scopus (2018)	h-индекс ≤1	62 (42,2)	8 (18,2)	54 (52,4)***	$\chi^2=18,7$ df=2 p<0,001
	h-индекс >1, но ≤5	67 (45,6)	25 (56,8)	42 (40,8)	
	h-индекс >5	18 (12,2)	11 (25,0)**	7 (6,8)	
	Всего	147 (100,0)	44 (100,0)	103 (100,0)	
h-индекс в Web of Science (2018)	h-индекс ≤1	77 (52,4)	14 (31,8)	63 (61,2)***	$\chi^2=11,6$ df=2 p=0,003
	h-индекс >1, но ≤5	57 (38,8)	23 (52,3)*	34 (33,0)	
	h-индекс >5	13 (8,8)	7 (15,9)*	6 (5,8)	
	Всего	147 (100,0)	44 (100,0)	103 (100,0)	

Примечание: данные представлены в виде n (%), * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001.

Результаты

В НИИЦ ТПМ 147 научных сотрудников заняты в научно-исследовательских разработках. Коллектив исследователей (таблица 1) на 70,1% состоит из женщин, на 60% из сотрудников молодого и среднего возраста, на 40% из лиц возраста >55 лет (группа старшего возраста). Среди исследователей-женщин преобладают представительницы молодого возраста, а среди мужчин — лица >60 лет. Следует отметить, что 83% исследователей имеют высшее медицинское образование. Однако значимых различий между группами исследователей мужского и женского пола в распределении частот по категориям высшего образования и стажа работы в НИИЦ ТПМ не выявлено. Распределение частот по категориям ученой степени показало значимое преобладание докторов медицинских наук среди исследователей мужского пола. Показаны статистически значимые различия и в распределении частот по категориям h-индекса в различных реферативных базах данных. Исследователей-мужчин с h-индексом в РИНЦ “>10”, в Scopus и Web of

Science “>5” было статистически значимо больше, чем женщин. Напротив, женщины преобладали в абсолютном и относительном количестве с низкими значениями h-индекса в РИНЦ, Scopus и Web of Science.

Таким образом, среди исследователей-мужчин, по сравнению с женщинами, больше докторов наук и лиц с высокими значениями h-индекса в РИНЦ, Scopus и Web of Science.

В таблице 2 представлены описательные статистики исследуемых переменных и результаты сравнительного анализа. Значения показателей As и Es свидетельствуют о том, что распределение переменной “возраст” в обеих группах близко к нормальному. Распределение переменной “стаж работы” в группе исследователей-мужчин незначительно отклонено влево, плосковершинное, а в группе женщин — значительно отклонено влево, остроконечное. h-индексы в РИНЦ, Scopus и Web of Science имеют высокие положительные значения показателей As и Es как в отдельных группах, так и в выборке в целом, что свидетельствует о выраженном

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа исследуемых показателей
в группах исследователей-мужчин и женщин

Показатели		Вся выборка (n=147)			Мужчины (n=44)			Женщины (n=103)			Тест Манна- Уитни
		As	Es		As	Es		As	Es		
Возраст, годы	Me [Q1-Q3]	50,0 [34,0-61,0]	-		58,0 [42,0-65,5]	-		49,0 [33,0-59,0]	-		U=1616,0 z= 2,75 p=0,006
	M [SD]	50,1 [15,3]	0,237	-0,821	55,7 [16,7]	0,084	-0,978	47,8 [14,1]	0,157	-1,038	
Стаж работы в НМИЦ ТПМ, годы	Me [Q1-Q3]	7,0 [4,0-25,0]	-	-	7,0 [3,5-29,0]	-	-	10,0 [4,0-23,0]	-	-	U=2265,0 z=0,004 p=0,997
	M [SD]	14,0 [11,8]	0,867	0,483	13,9 [11,8]	0,396	-1,658	14,0 [11,9]	1,038	1,372	
h-индекс в РИНЦ (2018)	Me [Q1-Q3]	6,0 [3,0-12,0]	-	-	9,0 [6,0-20,0]	-	-	5,0 [3,0-10,0]	-	-	U=1427,0 z=3,588 p<0,001
	M [SD]	10,0 [11,4]	2,586	8,496	15,0 [14,7]	1,912	4,214	7,9 [8,8]	2,930	12,196	
h-индекс в Scopus (2018)	Me [Q1-Q3]	2,0 [1,0-4,0]	-	-	3,0 [2,0-5,5]	-	-	1,0 [1,0-3,0]	-	-	U=1424,0 z=3,612 p<0,001
	M [SD]	2,8 [3,2]	2,224	5,982	4,4 [4,2]	1,654	2,373	2,2 [2,4]	2,299	7,662	
h-индекс в Web of Science (2018)	Me [Q1-Q3]	1,0 [1,0-3,0]	-	-	2,0 [1,0-4,0]	-	-	1,0 [0-2,0]	-	-	U=1452,0 z=3,552 p<0,001
	M [SD]	2,2 [2,8]	2,538	7,280	3,4 [3,6]	1,870	3,132	1,7 [2,2]	2,934	11,388	

отклонении распределений указанных переменных влево и их остроконечности — наличии выбросов. Такой характер отклонения переменных от нормального распределения согласуется с результатами анализа распределения частот, представленного в таблице 1, в том, что и в группах, и в выборке в целом чаще встречаются значения h-индекса меньше среднего. Учитывая асимметрию распределения исследуемых метрических переменных, наличие выбросов и разную численность сравниваемых групп, сравнительный анализ выполняли с применением непараметрических критериев (таблица 2). Описательные статистики представлены в виде Me [Q1-Q3] и $M \pm SD$ — для лучшего восприятия данных. Результаты сравнительного анализа показали, что мужчины старше женщин и что h-индекс в РИНЦ, Scopus и Web of Science у исследователей-мужчин статистически значимо выше по сравнению с женщинами.

Проведен непараметрический однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса для сравнения h-индекса в РИНЦ, Scopus и Web of Science в трех упорядоченных возрастных категориях исследователей-мужчин и женщин с целью оценки влияния возраста на межгрупповую изменчивость указанных наукометрических показателей. Диаграммы размаха Box Plot (без выбросов), представленные на рисунках 1-3, показывают, что распределение h-индекса в РИНЦ, Scopus и Web of Science практически во всех возрастных категориях отличается от нормального, о чем свидетельствуют соотношения Me и M. Значения M, значительно превышающие значения Me, особенно в категориях исследователей среднего и старшего возраста, как у мужчин, так и женщин, указывают на смещение распределений влево и на то,

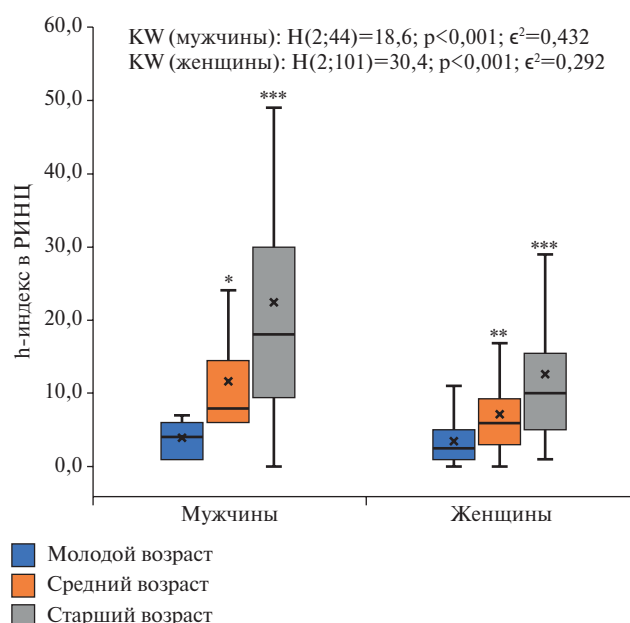


Рис. 1 Me (—) и M (×) h-индекса в РИНЦ (2018) в различных возрастных категориях исследователей-мужчин и женщин. Примечание: KW — критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis); * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$ по сравнению с группой молодых исследователей (с учетом поправки Бонферрони).

что низкие h-индексы в РИНЦ, Scopus и Web of Science в этих возрастных группах встречаются чаще. Непараметрический дисперсионный анализ выявил различия между упорядоченными возрастными категориями в величине h-индекса в РИНЦ, Scopus и Web of Science у представителей обоего пола, что подтверждается статистически значимыми H-статистиками Краскела-Уоллиса (рисунки 1-3). Статистические средние h-индекса существенно повышаются от категории молодого возраста к ка-

Таблица 3

Результаты сравнительного анализа исследуемых показателей
в группах исследователей-мужчин и женщин разных возрастных категорий

Показатели		Молодые исследователи			Исследователи среднего возраста			Исследователи старшего возраста		
		Мужчины (n=10)	Женщины (n=36)	Тест Манна-Уитни	Мужчины (n=13)	Женщины (n=30)	Тест Манна-Уитни	Мужчины (n=21)	Женщины (n=37)	Тест Манна-Уитни
Возраст, годы	Me [Q1-Q3]	31,5 [31,0-34,0]	31,5 [29,5-34,0]	U=127,5 z=1,406	49,0 [47,0-53,0]	48,5 [45,0-51,0]	U=164,0 z=0,823	66,0 [63,0-77,0]	61,0 [58,0-68,0]	U=200,5 z=3,048
	M [SD]	33,1 [2,1]	31,9 [3,5]	p=0,160	50,0 [5,4]	48,0 [3,9]	p=0,411	70,0 [9,2]	63,1 [6,4]	p=0,002
Стаж работы в НМИЦ	Me [Q1-Q3]	4,0 [2,0-5,0]	4,0 [2,0-6,0]	U=165,0 z=0,404	6,0 [3,0-13,0]	13,5 [5,0-17,0]	U=133,0 z=1,643	30,0 [12,0-30,0]	27,0 [22,0-30,0]	U=385,0 z=0,059
	M [SD]	3,7 [2,0]	4,4 [3,0]	p=0,686	8,6 [7,8]	12,5 [6,8]	p=0,100	22,0 [11,1]	24,7 [11,8]	p=0,953
h-индекс в РИНЦ (2018)	Me [Q1-Q3]	4,0 [1,0-6,0]	2,5 [1,0-5,0]	U=146,5 z=0,907	8,0 [6,0-14,0]	6,0 [3,0-9,0]	U=108,0 z=2,311	18,0 [11,0-29,0]	10,0 [5,0-14,0]	U=228,5 z=2,591
	M [SD]	3,9 [2,4]	3,5 [3,6]	p=0,365	11,6 [7,4]	7,2 [6,2]	p=0,021	22,4 [17,5]	12,6 [11,6]	p=0,010
h-индекс в Scopus (2018)	Me [Q1-Q3]	2,0 [1,0-3,0]	1,0 [0-2,0]	U=135,0 z=1,236	2,0 [2,0-4,0]	1,0 [1,0-3,0]	U=142,0 z=1,426	5,0 [3,0-10,0]	2,0 [1,0-4,0]	U=210,5 z=2,901
	M [SD]	1,8 [1,0]	1,5 [1,6]	p=0,217	3,0 [2,5]	1,9 [1,6]	p=0,154	6,4 [5,0]	3,1 [3,3]	p=0,004
h-индекс в Web of Science (2018)	Me [Q1-Q3]	1,0 [1,0-1,0]	1,0 [0-1,0]	U=147,0 z=0,951	2,0 [2,0-3,0]	1,0 [0-2,0]	U=108,5 z=2,349	4,0 [2,0-6,0]	2,0 [1,0-3,0]	U=248,0 z=2,299
	M [SD]	1,0 [0,7]	0,9 [1,3]	p=0,341	2,9 [2,3]	1,4 [1,2]	p=0,019	4,9 [4,4]	2,8 [3,1]	p=0,021

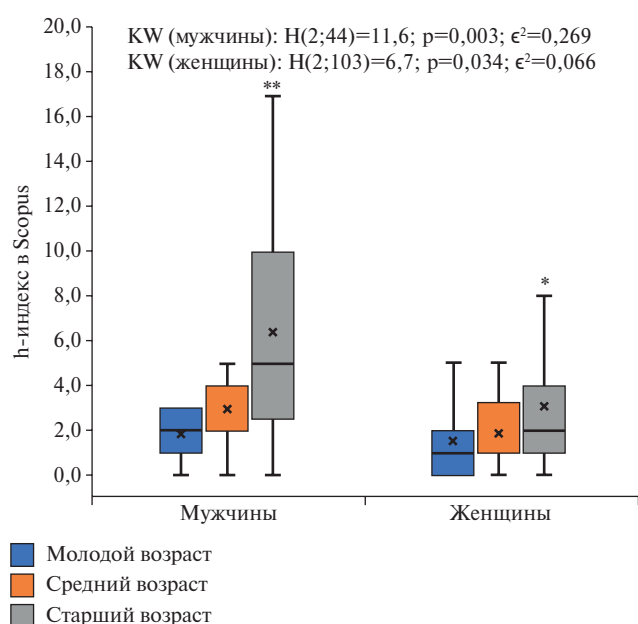


Рис. 2 Me (—) и M (×) h-индекса в Scopus (2018) в различных возрастных категориях исследователей-мужчин и женщин. Примечание: KW — критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis); * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$.

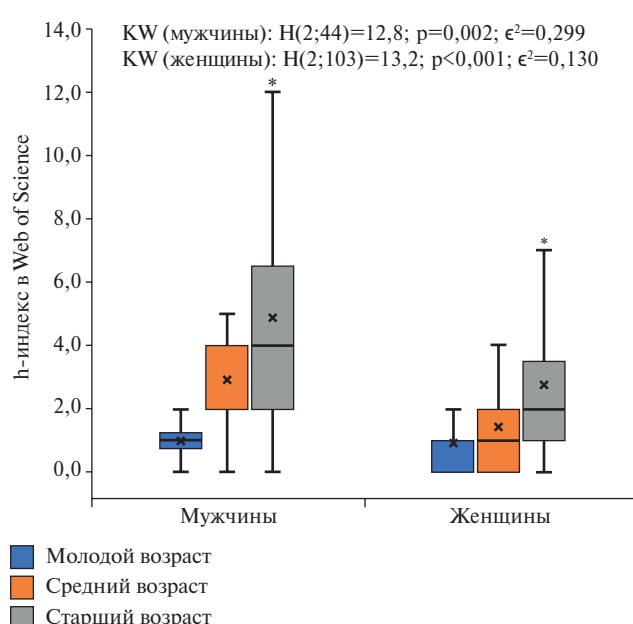


Рис. 3 Me (—) и M (×) h-индекса в Web of Science (2018) в различных возрастных категориях исследователей-мужчин и женщин. Примечание: KW — критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis); * — $p<0,001$ по сравнению с группой молодых исследователей (с учетом поправки Бонферрони).

тегориям среднего и старшего возрастов. Попарные групповые сравнения, выполненные с помощью теста Манна-Уитни с поправкой Бонферрони на множественность сравнений, показали статистически значимо более высокие h-индексы в РИНЦ у исследователей среднего и старшего возраста, а в Scopus и Web of Science — только у исследователей старшего возраста по сравнению с лицами

молодого возраста. Размер эффекта (ϵ^2), связанный с возрастной категорией, в отношении h-индекса в РИНЦ в группе исследователей-мужчин составил 43,2% ($\epsilon^2=0,432$), в группе женщин — 29,2% ($\epsilon^2=0,292$), в отношении h-индекса в Scopus и Web of Science у мужчин — 26,9% ($\epsilon^2=0,269$) и 29,9% ($\epsilon^2=0,299$), у женщин — 6,6% ($\epsilon^2=0,066$) и 13,0% ($\epsilon^2=0,130$), соответственно.

Таблица 4

Корреляции Спирмена (r_s) между исследуемыми показателями
в группах исследователей-мужчин и женщин

Показатели	Мужчины (n=44)				Женщины (n=103)			
	h-индекс в РИНЦ	h-индекс в Scopus	h-индекс в Web of Science	Возраст, годы	h-индекс в РИНЦ	h-индекс в Scopus	h-индекс в Web of Science	Возраст, годы
h-индекс в Scopus	0,610				0,756			
h-индекс в Web of Science	0,746	0,851			0,716	0,814		
Возраст, годы	0,722	0,527	0,509		0,568	0,295*	0,400	
Стаж работы в НМИЦ ТПМ, годы	0,649	0,545	0,578	0,717	0,582	0,324	0,404	0,779

Примечание: * — $p < 0,01$, в остальных случаях — $p < 0,001$.

Таблица 5

Оценки регрессионных моделей факторов научной
результативности исследователей-мужчин и женщин

Показатели	Мужчины (n=44)				Женщины (n=103)			
	beta	p	R ²	F	beta	p	R ²	F
Ln h-индекс в РИНЦ								
Возраст, годы	0,450	0,003	0,473	<0,001	-	-	-	-
Ln Стаж работы	0,326	0,029			0,394	<0,001	0,428	<0,001
Ученая степень	-	-	-	-	0,383	<0,001		
Ln h-индекс в Scopus								
Возраст, годы	0,464	0,001	0,197	0,001	-	-	-	-
Ученая степень	-	-	-	-	0,435	<0,001	0,181	<0,001
Ln h-индекс Web of Science								
Ln Стаж	0,511	<0,001	0,244	<0,001	0,267	0,007	0,211	0,007
Ученая степень	-	-	-	-	0,297	0,003		

Примечание: Ln h-индекс — натуральный логарифм h-индекса, Ln Стаж — натуральный логарифм стажа работы, beta — коэффициент регрессии стандартизованный, p — уровень значимости коэффициента регрессии, R² — коэффициент множественной детерминации (скорректированный), F — уровень значимости модели по критерию Фишера.

Зависимые переменные: Ln h-индекс в РИНЦ, Ln h-индекс в Scopus, Ln h-индекс в Web of Science; независимые переменные (факторы): возраст и Ln Стаж работы, наличие ученой степени — дамми (фиктивная) переменная (dummy variable) (1 — есть, 0 — нет).

Таким образом, результаты непараметрического дисперсионного анализа показали сильное влияние возрастного фактора на h-индекс в РИНЦ и относительно сильное влияние на h-индекс в Scopus и Web of Science у исследователей-мужчин, относительно сильное влияние на h-индекс в РИНЦ и умеренное на h-индекс в Scopus и Web of Science — у исследователей-женщин. При этом влияние возраста на научную (исследовательскую) продуктивность по h-индексу у мужчин сильнее по сравнению с женщинами.

Результаты сравнительного анализа исследуемых переменных в группах мужчин и женщин в разных возрастных категориях показали, что статистически значимые различия в возрасте наблюдались только в группе лиц старшего возраста — мужчины были старше женщин (таблица 3). Однако по продолжительности работы в НМИЦ ТПМ значимых различий между мужчинами и женщинами выявлено не было. Среди молодых исследователей мужчины и женщины не различались по величине h-индекса в РИНЦ, Scopus и Web of

Science. Напротив, h-индексы в РИНЦ и Web of Science в категории среднего возраста и h-индексы в РИНЦ, Scopus и Web of Science в категории старшего возраста были статистически значимо выше у исследователей-мужчин по сравнению с женщинами. Размер эффекта, связанный с гендерным фактором в средней и старшей возрастных категориях, был умеренным для h-индексов в РИНЦ ($r_{\text{Cohen}}=0,35$ и $r_{\text{Cohen}}=0,34$, соответственно) и Web of Science ($r_{\text{Cohen}}=0,36$ и $r_{\text{Cohen}}=0,30$, соответственно). Доля объясненной дисперсии h-индекса в РИНЦ составила, соответственно, 12,4 ($r^2_{\text{Cohen}}=0,124$) и 11,6% ($r^2_{\text{Cohen}}=0,116$), а h-индекса в Web of Science — 12,8 ($r^2_{\text{Cohen}}=0,128$) и 9% ($r^2_{\text{Cohen}}=0,09$). Следовательно, в среднем и старшем возрасте у исследователей-мужчин научная результативность выше по сравнению с исследователями-женщинами. Тем не менее, значительная доля различий в величине h-индекса между исследователями-мужчинами и женщинами остается необъясненной.

Поскольку распределение всех исследуемых переменных, за исключением возраста, отлича-

лось от нормального (таблица 2), силу и направление связи между переменными оценивали с помощью коэффициентов корреляции Спирмена отдельно по полу (таблица 4). Все коэффициенты корреляции были положительными и статистически высоко значимыми. Сильная связь наблюдалась непосредственно между h-индексом разных реферативных баз данных в обеих группах исследователей, а также между возрастом и h-индексом в РИНЦ у мужчин, и между возрастом и стажем работы в НМИЦ ТПМ — у мужчин и женщин. Связь возраста с h-индексом в РИНЦ у женщин была умеренно сильной, стажа работы с h-индексом в Scopus и Web of Science — умеренной силы у мужчин и слабой у женщин. Статистически значимых различий между группами по величине коэффициентов корреляции не выявлено.

Результаты регрессионного анализа факторов, влияющих на научную результативность (публикационную активность) исследователей НМИЦ ТПМ представлены в таблице 5. Показано, что h-индекс в РИНЦ у исследователей-мужчин тесно связан с возрастом и стажем работы в НМИЦ ТПМ — коэффициент множественной корреляции (КМК) = 0,706. Доля дисперсии h-индекса в РИНЦ, объясненная этими переменными, составила 47,3%. С h-индексом в РИНЦ у исследователей-женщин тесно связаны ученая степень и стаж работы в НМИЦ ТПМ (КМК = 0,663). Доля дисперсии h-индекса в РИНЦ, объясненная указанными переменными, составила 42,8%. h-индекс в Scopus у мужчин умеренно связан с возрастом (КМК = 0,464), у женщин — с ученой степенью (КМК = 0,435), которые объясняют 19,7 и 18,1% вариальности этого показателя, соответственно. h-индекс в Web of Science умеренно связан со стажем работы в НМИЦ ТПМ у мужчин (КМК = 0,511) и слабо с ученой степенью и стажем работы у женщин (КМК = 0,476), которые объясняют 24,4 и 21,1% дисперсии этого показателя, соответственно.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что возраст, опыт исследователя и исследовательская компетентность оказывают значительное влияние на результативность научной деятельности. В коллективе исследователей научно-исследовательского центра доминируют женщины (70,1%) и сотрудники молодого и среднего возраста (60%). Среди исследователей-мужчин, по сравнению с женщинами, больше докторов наук. Научная результативность исследователей-мужчин выше, чем женщин. Пик научной результативности у исследователей-мужчин приходится на средний и старший возраст. Величина h-индекса в РИНЦ у исследователей-мужчин на 47,3% объясняется возрастом и продолжительностью работы в НМИЦ ТПМ, у исследователей-женщин — на 42,8% наличием ученой степе-

ни и также продолжительностью работы в НМИЦ ТПМ. На величину h-индекса в Scopus у мужчин значимое влияние оказывает возраст, у женщин — наличие ученой степени, которые объясняют 19,7 и 18,1% вариальности этого показателя, соответственно. h-индекс в Web of Science у мужчин связан с продолжительностью работы в НМИЦ ТПМ, у женщин с наличием ученой степени и стажем работы, которые объясняют 24,4 и 21,1% вариальности этого показателя, соответственно.

Связь между возрастом, гендерными характеристиками, наличием ученых степеней и академических рангов и производительностью ученых неоднократно являлась предметом эмпирического анализа [12]. В основном научные исследования проводились учеными США, Канады, Франции, Австралии и Венгрии. Большинство авторов считают, что возраст научного работника косвенно свидетельствует о его опыте и объеме накопленных знаний, однако мнения в среде ученых о наиболее активном возрастном периоде разнятся. Пик научной результативности у исследователей-мужчин в среднем и старшем возрасте можно объяснить повышенным уровнем взаимодействия и сотрудничества между старшими и младшими исследователями в рамках отдела/учреждения, исследователями за пределами учреждения, совместным авторством с аспирантами, докторантами и соискателями ученой степени [13]. Одни считают, что это промежуток между 40 и 50 годами [13] или 50 и 60 годами [14], отмечая, что после прохождения этого временного отрезка производительность специалистов начинает постепенно снижаться в связи с тем, что они либо переходят на административную работу, либо большее значение придают повышению качества, а не увеличению числа публикаций. В то же время, Costas R, et al. (2010) [14] убеждены, что наиболее продуктивными являются самые молодые кадры, обосновывая этот факт стремлением молодых сделать научную карьеру [15]. Вместе с тем, считается установленным тот факт, что значительная часть исследований производится все-таки учеными >60 лет, однако исследований в высоко-возрастной группе в мире произведено недостаточно, в основном, охваченными оказались возрастные группы до 60 лет [16]. Проведенные исследования также продемонстрировали, что значимым фактором являются и гендерные различия, которые в результативности научных исследований в медицине довольно существенны. В среднем, женщины публикуют на 2 статьи меньше в год, чем мужчины, и их публикационная производительность составляет от 50 до 70% от производительности коллег мужчин в разных странах [17]. Стабильность различий между мужчинами и женщинами в научной активности была зафиксирована еще в 1920г [18], что объясняется несколькими причинами: семей-

ными обязанностями, недостаточным участием женщин в научных сетях (где доминируют мужчины) и их неадекватное представительство в административных органах. Однако до сих пор нет единого мнения и однозначного эмпирического подтверждения тому, что женщины-ученые менее результативны, чем мужчины [19]. Вместе с тем, по мнению Ргріс К (2002), публикации на эту тему показывают, что в настоящее время гендерные различия в среде молодых ученых значительно сокращаются [20]. В целом, публикационная активность, по данным исследований, зависит от научных степеней и академических рангов, установлено ее возрастание с получением последних, согласно исследованиям Bentley P (2012) [21]. Как показали исследования, австралийские женщины, имеющие одинаковые с мужчинами академические ранги, обладали и схожими показателями публикационной активности [22]. Таким образом, при общей динамике роста объема научной продукции, производимой учеными НМИЦ ТПМ, за исследуемый период h-индекс значительно меньше подвержен изменениям и практически остается на одном уровне, но укладывается в рамки среднестатистического показателя этого индекса в целом по России. Остается устойчиво стабильной тенденция к более высоким показателям h-индекса в РИНЦ, Scopus и в Web of Science для ученых-мужчин по сравнению с женщинами, особенно характерно это проявление для представителей среднего и пожилого возраста. Показано, что для молодых ученых, независимо от половой принадлежности, наблюдаются самые низкие показатели публикационной активности с небольшими увеличениями в сторону мужчин.

Ограничения исследования. Настоящее исследование не лишено ограничений, которые открывают возможности для будущих исследований. Во-первых, был проанализирован только один из основных показателей научной результативности — h-индекс. Во-вторых, обнаруженные существенные гендерные различия в коллективе исследователей научно-ис-

следовательского центра и показателях научной результативности диктуют необходимость продолжения исследований, которые внесли бы дополнительную ясность в причины гендерного разрыва. В-третьих, поскольку прогностическая ценность регрессионных моделей для h-индекса, особенно в Scopus и Web of Science, остается низкой, следует расширить поиск и изучение факторов, оказывающих влияние на научную результативность.

Заключение

В результате проведенного исследования по оценке влияния пола, возраста и стажа работы на показатели результативности научной деятельности исследователей НМИЦ ТПМ установлено, что в структуре научного коллектива НМИЦ ТПМ преобладают женщины и ученые молодого и среднего возраста. Однако исследователи-мужчины вносят более весомый вклад в показатели научной активности, оцененные по h-индексу в РИНЦ, Scopus и Web of Science. Пик научной результативности у исследователей-мужчин приходится на средний и старший возраст. Наибольшее влияние на величину показателей научной результативности у исследователей-мужчин оказывают возраст и стаж работы, у женщин-учёных — наличие ученой степени и стаж работы в НМИЦ ТПМ.

Полученные данные могут стать основой для разработки дополнительных эффективных механизмов мотивации и поощрения научных работников, особенно молодых ученых, как ключевых и непосредственных производителей нового знания.

Существенные различия в показателях научной результативности между исследователями-мужчинами и женщинами диктуют необходимость продолжения исследований, которые внесли бы дополнительную ясность в причины гендерного разрыва.

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

Литература/References

1. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(46):16569-72. doi:10.1073/pnas.0507655102.
2. Akoev MA, Markusova VA, Moskalova OV, Pisyakov VV. Handbook on scientometrics: science and technology development indicators. 2nd ed. Yekaterinburg, IPC UrFU. 2021; p. 211. (In Russ.) Акоев М. А., Маркусова В. А., Москалева О. В., Писляков В. В. Руководство по наукометрии: индикаторы развития науки и технологии. 2-е издание. Екатеринбург: Изд-во Уральского университета, 2021. С. 211. ISBN: 978-5-7996-3154-3.
3. Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation dated 05.03.14 N 161 with amendments and additions dated 17.07.15 and 29.11.17 "On the approval of the standard regulation on the commission for assessing the performance of

scientific organizations performing research, development and technological work for civil purposes, and a standard methodology for assessing the effectiveness of scientific organizations performing research, development and technological work for civilian purposes". (In Russ.) Приказ Министерства образования и науки РФ от 05.03.14 № 161 с изменениями и дополнениями от 17.07.15 и 29.11.17 "Об утверждении типового положения о комиссии по оценке результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения, и типовой методики оценки результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения". Ссылка активна на 22.06.21. <https://base.garant.ru/70682234>.

4. Drapkina OM, Poddubskaya EA, Andresyuk EA, Kontsevaya AV. Factors associated with the effectiveness of scientific activities and the clarification of the departments' science intensity dependences on the number of researchers in medical institutions. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(3):118-26. (In Russ.) Драпкина О.М., Поддубская Е.А., Андресюк Е.А., Концевая А.В. Факторы, ассоциированные с результативностью научной деятельности, и установление зависимости наукоемкости подразделений от численности научных сотрудников медицинских учреждений. Профилактическая медицина. 2021;24(3):118-26. doi:10.17116/profmed202124031118.
5. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013. Link is available on 25.09.20. <https://www.wma.net/policy/current-policies/page/5/>.
6. Association of International Pharmaceutical Manufacturers, Interrepublican Confederation of Consumer Societies, Russian Academy of Medical Sciences. National Standard of the Russian Federation GOST R 52379-2005 "Good clinical practice". М.: Standartynform. 2006. (In Russ.) Ассоциация международных фармацевтических производителей, Международная конфедерация обществ потребителей, Российская академия медицинских наук. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика". М.: Стандартинформ. 2006. Ссылка активна на 22.06.21. <http://www.gostrf.com/normadata/1/4293852/4293852873.pdf>.
7. Poddubskaya EA, Gasanova LG, Uchevatkina NV, Drapkina OM. Certificate of state registration of the Database RUS № 2019620909 dated 29.05.21. (In Russ.) Поддубская Е.А., Гасанова Л.Г., Учеваткина Н.В., Драпкина О.М. Современная система оценки научной деятельности в медицинских учреждениях. Свидетельство о государственной регистрации Базы Данных RUS № 2019620909 от 29.05.2021.
8. Tomczak M, Tomczak E, Kleka P, Lew R. Using power analysis to estimate appropriate sample size. Trends in Sport Sciences. 2014;1(21):195-206. http://www.tss.awf.poznan.pl/files/2_Trends_Vol_21_no_4_2014_195.pdf.
9. Peter_Statistics. Crash Course. Analysing a nominal and ordinal variable. Part 3c: Effect size. [Electronic resource]. Accessed Juny 22, 2021. URL: <https://peterstatistics.com/CrashCourse/index.html>.
10. Rea LM & Parker RA. Designing and conducting survey research: a comprehensive guide. San Francisco: Jossey-Bass Publishers. 2014:352. ISBN: 978-1-118-76703-0.
11. Coolican H. Research methods and statistics in psychology (5th Edition). Routledge. 2009:350-96. ISBN: 13: 978-0-340-98344-7.
12. Gingras Y, Larivière V, Macaluso B, Robitaille JP. The effects of aging on researchers' publication and citation patterns. PLoS One. 2008;3(12):e4048. doi:10.1371/journal.pone.0004048.
13. Subramanian R, Nammalvar N. Age, Gender and Research Productivity: A Study of Speech and Hearing Faculty in India. J Scientometric Res. 2017;6(1):6-14. doi:10.5530/jscires.6.1.2.
14. Costas R, Leeuwen TN, Bordons M. A bibliometric classificatory approach for the study and assessment of research performance at the individual level: The effects of age on productivity and impact. J Am Society for Information Science and Technology. 2010;61(8):1564-81. doi:10.1002/asi.21348.
15. Falagas ME, Ierodiakonou V, Alexiou VG. At what age do biomedical scientists do their best work? FASEB J. 2008;22(12):4067-70. doi:10.1096/fj.08-117606.
16. Prpić K. Gender and productivity differentials in science. Scientometrics. 2002;55:27-58. doi:10.1023/A:1016046819457.
17. Jacob J, Lamari M. Factors influencing research productivity in higher education: An empirical investigation. Foresight-Russia. 2012;6(3):40-9. (In Russ.) Джейкоб Дж., Ламари М. Детерминанты продуктивности научных исследований в сфере высшего образования: эмпирический анализ. Форсайт. 2012;6(3):40-9. doi:10.17323/1995-459X.2012.3.40.49.
18. Svider PF, Shah P, Folbe AJ, Eloy JA. Chapter 21. Gender Differences in Medical Research Productivity. In: Shoja MM, Arynchyna A, Loukas M, D'Antoni AV, Buerger SM, Karl M, Tubbs RS, eds. A Guide to the Scientific Career: Virtues, Communication, Research, and Academic Writing. 1st ed. JohnWiley & Sons, Inc; 2020;183-92. doi:10.1002/9781118907283.ch21.
19. Salthouse TA. Continuity of cognitive change across adulthood. Psychon Bull Rev. 2016;23:932-9. doi:10.3758/s13423-015-0910-8.
20. Lone FA, Hussain M. Gender Variations in Research Productivity: Insights from Scholarly Research. Library Philosophy and Practice (e-journal). 2017;1608. <https://digitalcommons.unl.edu/libphilprac/1608>.
21. Bentley P. Gender differences and factors affecting publication productivity among Australian university academics. Journal of Sociology. 2012;48(1):85-103. doi:10.1177/1440783311411958.
22. Gordon NJ, Nucci LP, West CK, et al. Productivity and Citations of Educational Research: Using Educational Psychology as the Data Base. Educational Researcher. 1984;13(7):14-20. doi:10.3102/0013189X013007014.

Региональные различия показателей смертности от кардиологических причин в России: роль особенностей статистического учета

Драпкина О. М.¹, Самородская И. В.¹, Явелов И. С.¹, Кашталап В. В.^{2,3}, Барбараш О. Л.^{2,3}

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”. Кемерово; ³ФГБОУ ВО “Кемеровский государственный медицинский университет” Минздрава России. Кемерово, Россия

Цель. Провести анализ вклада кардиологических причин в общую смертность, охарактеризовать различия по стандартизованным коэффициентам смертности (КС) в регионах РФ и определить перспективные направления для улучшения подходов к определению первоначальной причины смерти от кардиологических причин и ее кодированию.

Материал и методы. Использованы полученные по запросу ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России данные Росстата о числе умерших и среднегодовой численности населения в однолетних возрастных группах за 2019 г. Для расчета КС использовали Европейский стандарт (European Standard Population). Для каждой “кардиальной причины” рассчитаны КС от 23 причин, указанных отдельной строкой в “Краткой номенклатуре причин смерти Росстата”, которые были объединены в 4 группы, и для каждой из этих групп оценены среднерегиональное значение и стандартное отклонение КС в регионах РФ.

Результаты. В 2019 г. КС от кардиологических причин в регионах РФ составил 301,02±77,67, что соответствовало 30,5±5,8% от всех причин смерти. При этом коэффициент вариации региональных КС от кардиологических причин составил 25,8%. В целом, в 60,9±13,8% случаев причиной смерти от кардиологических причин являлись хронические заболевания, преимущественно ассоциированные с атеросклерозом. Доля причин, вероятно связанных с острыми формами ишемической болезни сердца, составила 17,3±9,7%, доля причин, не связанных с атеросклерозом (пороки, заболевания миокарда и другие), — 17,5±8,2%, доля причин, обусловленных артериальной гипертензией, — 4,2±5,2%. Коэффициент вариации региональных КС составил 34,66, 64,47, 50,99 и 122,7, соответственно.

Заключение. Выявлены значительные региональные различия КС от отдельных кардиальных причин и групп причин, а также их вклада в структуру смертности. Необходимо продолжение дискуссии о методике статистического учета отдельных сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: смертность, болезни сердца, болезни системы кровообращения, кардиология.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена в рамках сотрудничества с научно-образовательным центром “Кузбасс”.

Поступила 28/05-2021

Рецензия получена 18/06-2021

Принята к публикации 11/08-2021



Для цитирования: Драпкина О. М., Самородская И. В., Явелов И. С., Кашталап В. В., Барбараш О. Л. Региональные различия показателей смертности от кардиологических причин в России: роль особенностей статистического учета. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2928. doi:10.15829/1728-8800-2021-2928

Regional differences in cardiac mortality rates in Russia: the role of statistical features

Drapkina O. M.¹, Samorodskaya I. V.¹, Yavelov I. S.¹, Kashtalap V. V.^{2,3}, Barbarash O. L.^{2,3}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ³Kemerovo State Medical University. Kemerovo, Russia

Aim. To analyze the contribution of cardiac causes to all-cause mortality, to characterize the differences in standardized mortality rates (SMRs) in Russian regions, as well as to identify promising directions for improving establishment of cardiovascular death and its coding.

Material and methods. We used the Federal State Statistics Service (Rosstat) data on the mortality rate and the average annual population in one-year age groups for 2019. To calculate the SMR,

the European Standard Population was used. For each cardiac death, the SMR from 23 causes was calculated, which were combined into 4 groups, and for each of these groups, the regional mean and standard deviation of SMR in Russian regions were estimated.

Results. In 2019, the cardiac SMR in Russian regions was 301,02±77,67, which corresponded to 30,5±5,8% of all death causes. At the same time, the coefficient of variation of regional cardiac SMR was 25,8%. In general, in 60,9±13,8% of cases, the cause of cardiac death was

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yavelov@yahoo.com

Тел.: +7 (495) 624-01-15

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6581-4521, Самородская И. В. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0001-9320-1503, Явелов И. С.* — д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

chronic diseases, mainly related to atherosclerosis. The proportion of deaths from acute types of coronary artery disease was $17,3 \pm 9,7\%$, deaths not associated with atherosclerosis (heart defects, myocardial diseases, etc.) — $17,5 \pm 8,2\%$, deaths associated with hypertension — $4,2 \pm 5,2\%$. The coefficient of variation of regional SMR was 34,66, 64,47, 50,99 and 122,7, respectively.

Conclusion. Significant regional differences in SMR from certain cardiac causes and groups of causes, as well as their contribution to mortality pattern, were revealed. It is necessary to continue the research on the methodology of statistical recording of certain cardiovascular diseases.

Keywords: mortality, heart disease, cardiovascular diseases, cardiology.

Relationships and Activities. The publication was prepared in cooperation with the research and educational center “Kuzbass”.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0001-6581-4521, Samorodskaya I. V. ORCID: 0000-0001-9320-1503, Yavelov I. S.* ORCID: 0000-0003-2816-1183, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author: yavelov@yahoo.com

Received: 28/05-2021

Revision Received: 18/06-2021

Accepted: 11/08-2021

For citation: Drapkina O. M., Samorodskaya I. V., Yavelov I. S., Kashtalap V. V., Barbarash O. L. Regional differences in cardiac mortality rates in Russia: the role of statistical features. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2928. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2928

АГ — артериальная гипертензия, БСК — болезни системы кровообращения, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВПС — врожденные пороки сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИСНОПКА — ишемия, связанная с необструктивным поражением коронарных артерий, КВ — коэффициент вариации, КНПСР — Краткая номенклатура причин смерти Росстата, МКБ-10 — международная классификация болезней 10 пересмотра, ППС — первоначальная причина смерти, СКС — стандартизованный коэффициент смертности, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХКС — хронический коронарный синдром.

Показатели смертности населения от болезней системы кровообращения (БСК) лидируют в структуре общей смертности и имеют существенные различия между регионами Российской Федерации (РФ) [1]. В данный класс заболеваний, согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10), входит широкий спектр патологий, которые курируют врачи различных специальностей. При этом несколько заболеваний данного класса могут иметь место у одного пациента — “сердечно-сосудистая коморбидность”. Термин “БСК”, или класс БСК по МКБ-10, не является полным аналогом ни термина “сердечно-сосудистые заболевания” (ССЗ), ни спектра тех заболеваний, которые курируют кардиологи. С одной стороны, в класс БСК входят ряд заболеваний, которые кардиологи не наблюдают (цереброваскулярная болезнь, болезни вен), а с другой — в класс БСК не входят врожденные пороки сердца (ВПС) несмотря на то, что данную патологию курируют именно кардиологи. ВПС не так распространены среди взрослого населения, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), однако продолжительность жизни больных с ВПС за последние 20-30 лет значительно увеличилась, и обычно они нуждаются в пожизненном наблюдении у кардиолога [2].

На стандартизованные коэффициенты смертности (СКС) влияет множество факторов, включая особенности установления окончательного диагноза и причин смерти [3]. В предыдущих публикациях авторы обращали внимание на то, что в разных странах имеет место разная организация процессов кодирования причин смерти по правилам МКБ-10 на основании записей в медицинской документации, отсутствуют единые подходы к определению

первоначальной причины смерти (ППС) на международном уровне, быстрые изменения клинических знаний и классификаций не всегда находят отражение в МКБ; разные страны используют различные критерии диагностики (описания и “наименования” имеющейся патологии) [4-6].

Кроме того, с нашей точки зрения, МКБ-10 и Краткая номенклатура причин смерти Росстата (КНПСР) не являются оптимальными для понимания вклада кардиологических причин в структуру смертности. Многие термины МКБ-10 (с привязанными к ним кодами) не используются в реальной клинической практике в качестве диагнозов при обращении за медицинской помощью или при выписке из стационара. При этом МКБ-10 не содержит инструкций, как “перевести” клинические диагнозы в такие формулировки и соответствующие им коды [7]. Наконец, в МКБ-10 в принципе не учитываются многие важные с практической точки зрения особенности ССЗ. Это препятствует корректному анализу данных по общей и сердечно-сосудистой смертности на общенациональном уровне, а также разработке эффективных программ первичной и вторичной профилактики для снижения показателей смертности.

Цель исследования — проанализировать вклад кардиологических причин в общую смертность и различия по СКС в регионах РФ, а также определить перспективные направления для совершенствования сложившихся подходов к определению ППС от кардиологических причин и ее кодированию.

Материал и методы

В открытом доступе нет данных по умершим на основании всех 4-значных кодов МКБ-10. Росстат форми-

Таблица 1

Основные кардиологические причины смерти согласно КНПСР

Группа	Пояснение	Наименование причины, которая учитывается отдельной строкой по КНПСР	Код МКБ
1	Причины, связанные с хроническими заболеваниями, преимущественно ассоциированными с атеросклерозом	Атеросклеротическая болезнь сердца	I25.1
		Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная	I25.0
		Хроническая ИБС, неуточненная	I25.9
		Прочие формы хронической ИБС	I25.2-6,8
		Атеросклероз	I70
2	Причины смерти, связанные с острыми заболеваниями/состояниями	Острый ИМ, включая определенные осложнения, развивающиеся после острого ИМ	I21
		Повторный ИМ	I22
		Другие формы острой ИБС	I20, I241-9
		Внезапная сердечная смерть, так описанная	I461
3	Причины, не связанные с атеросклерозом (кардиомиопатии, пороки сердца и СН)	Острая ревматическая лихорадка	I00-I02
		Хронические ревматические болезни сердца	I05-I09
		Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения	I26-I28
		Алкогольная кардиомиопатия	I426
		Кардиомиопатия неуточненная	I429
		Дегенерация миокарда	I515
		СН, неуточненная	I509
		Прочие болезни сердца	I30-I41, I420-5,7,8, I43-I45, I460,9, I47-I49, I500,1, I510-4, I516-9
		Врожденные аномалии развития сердца	Q20-Q24
		Другие врожденные аномалии развития системы кровообращения	Q25-Q28
4	Артериальная гипертензия	Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца	I11
		Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек	I12
		Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек	I13
		Другие и неуточненные формы гипертензии	I10

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КНПСР — Краткая номенклатура причин смерти Росстата, МКБ-10 — международная классификация болезней 10 пересмотра, СН — сердечная недостаточность.

рует и предоставляет по запросу данные на основании КНПСР, в соответствии с которой часть кодов МКБ объединены в одну строку. Из 35 строк КНПСР, относящихся к БСК, 11 представлены 4-значными кодами, остальные представлены группами, включающими разные 3- и 4-значные коды. На основании данных Росстата за 2019г были отобраны отдельные строки и сформированы исследовательские подгруппы условно названных “кардиологических” причин смерти (таблица 1).

В группу 1 в таблице 1 авторами статьи помимо кодов, которые входят по МКБ хронических форм ИБС (I25), включен код, соответствующий атеросклерозу, т.к. он, вероятно, в наибольшей степени соответствует причинам смерти, связанным с мультифокальным атеросклерозом, поражением не только коронарных артерий, но и артерий головного мозга, артерий нижних конечностей. Данная группа названа “Причины, связанные с хроническими заболеваниями, преимущественно ассоциированными с атеросклерозом” поскольку, согласно консенсусу российских врачей-кардиологов и патологоанатомов, патогенетической основой ИБС является сужение или обструкция коронарных артерий сердца, обусловленная наличием атеросклеротических бляшек, поэтому ее еще называют “коронарной болезнью сердца” [8]. В группу 2 объединены инфаркт миокарда (ИМ), дру-

гие острые формы ИБС и внезапная сердечная смерть, поскольку, с одной стороны, все перечисленные причины данной группы связаны с острыми заболеваниями/состояниями, а с другой стороны, не все ИМ обусловлены атеросклеротическим поражением коронарных артерий, в частности, патогенез значительной части ИМ 2 типа не связан с коронарным атеросклерозом.

Группа 3 представляет собой наиболее разнородное объединение причин смерти, поскольку на основании КНПСР невозможно четко отделить причины, связанные с кардиомиопатиями (часть их в КНПСР выделены в отдельную строку, другие объединены с сердечной недостаточностью (СН) и “прочими болезнями сердца”), пороками сердца (ревматические и атеросклеротические пороки не разделены, но, вероятно, атеросклероз не играл ведущую роль в причине смерти). Кроме того, в данную группу включены ВПС, которые фактически являются кардиологическими заболеваниями, но по МКБ-10 входят в класс “Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения” (Q00-Q99). Группа 4 — артериальная гипертензия (АГ) — выделена в отдельную группу, поскольку до сих пор нет ясности, в каких случаях первоначальной причиной смерти является гипертоническая болезнь, а в каких — ИБС, если у пациента имеется их сочетание.

Таблица 2

СКС и КВ СКС для отдельных групп кардиологических причин в РФ

Группа	M	SD	KB	Наименование причины (в соответствии с КНПСР)	M	SD	KB
1	184,69	64	34,66	Атеросклеротическая болезнь сердца	109,89	64,27	58,49
				Прочие формы хронической ИБС	57,21	27,5	48,06
				Атеросклероз	7,86	6,94	88,24
				Хроническая ИБС неуточненная	6,01	13,44	223,75
				Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная	3,71	5,98	161,08
2	52,3	33,72	64,47	Острый ИМ	23,59	11,01	46,69
				Другие формы острой ИБС	19,47	26,17	134,37
				Повторный ИМ	7,19	5,38	74,89
				Внезапная смерть так описанная	2,05	3,02	147,73
3	51,69	26,36	50,99	Прочие болезни сердца	27,06	17,81	65,79
				Алкогольная кардиомиопатия	12,38	10,52	84,94
				Кардиомиопатия неуточненная	5,38	6,38	118,45
				Дегенерация миокарда	2,93	7,33	250,48
				СН неуточненная	1,53	3,52	229,81
				Хронические ревматические болезни сердца	1,24	0,67	53,54
				Врожденные аномалии развития сердца	0,85	0,39	45,69
				Другие врожденные аномалии развития системы кровообращения	0,29	0,23	78,15
Острая ревматическая лихорадка	0,02	0,04	203,99				
4	12,34	15,14	122,7	Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца	8,79	11,94	135,81
				Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек	1,87	5,16	276,4
				Гипертензивная энцефалопатия	1,11	1,84	165,86
				Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек	0,33	0,51	154,25
				Другие формы гипертензии	0,24	0,42	173
Итого	301.02	77.67	25.8	Все причины 4-х групп			

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КНПСР — Краткая номенклатура причин смерти Росстата.

Для более наглядного представления региональных различий показателей смертности принято использовать СКС — это условная гипотетическая величина для сравнения коэффициента смертности на различных территориях и в различные периоды времени, которая свидетельствует о том, какова была бы величина смертности при устраненных различиях в возрастном составе населения между регионами. Рассчитывается СКС как среднее арифметическое возрастных коэффициентов смертности, взвешенных по доле возрастных групп в стандартном населении. В настоящем исследовании использованы региональные данные, полученные по запросу ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, а также данные Росстата за 2019г по среднегодовой численности населения и числе умерших в однолетних возрастных группах. Для каждой «причины» и каждой из 4 групп причин определены СКС для каждого региона, среднерегionalное значение и стандартное отклонение. Коэффициент вариации (КВ) СКС определялся как отношение среднеквадратичного отклонения (стандартного отклонения) к среднеарифметическому значению, выраженное в процентах. Для расчета СКС использовали Европейский стандарт (European Standard Population). Расчеты выполняли с использованием разработанной в ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России программы для ЭВМ «Расчёт и анализ показателей смертности и потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности в субъектах РФ» (свидетельство о государ-

ственной регистрации программы для ЭВМ от 30.09.2016 № 201666114). Для описания результатов исследования использованы стандартные описательные статистики — абсолютные числа (n) и относительные значения (%), среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD).

Результаты

В 2019г СКС от всех причин в регионах РФ составил $985,64 \pm 143,16$ на 100 тыс. населения; от кардиологических причин — $301,02 \pm 77,67$. Доля непосредственно кардиологических причин составила $30,5 \pm 5,8\%$. КВ региональных СКС от всех причин составил 14,5%, от кардиологических причин — 25,8%. В таблице 2 представлены средние значения и КВ СКС от кардиологических причин смерти. Большая доля — $60,9 \pm 13,8\%$ смертей приходится на хронические заболевания, преимущественно связанные с атеросклерозом. Среднерегionalное значение СКС при этом составляет $184,69 \pm 64$. Доля причин 1-й группы (причин, связанных с хроническими заболеваниями, преимущественно ассоциированными с атеросклерозом) в СКС от всех причин составила $18 \pm 6\%$, а в структуре кардиальных причин — $60,9 \pm 13,8\%$. Доля причин 2-й группы (причины, связанные с острыми формами ИБС) в СКС от всех причин составила $5,2 \pm 3\%$,

Таблица 3

Региональные различия СКС в смертности
от кардиологических причин в РФ

Группа причин	3 региона с максимальными СКС (на 100 тыс. населения)	3 региона с максимальным вкладом в СКС от кардиологических причин	3 региона с минимальными СКС (на 100 тыс. населения)	3 региона с минимальным вкладом в СКС кардиологических причин
1	Республика Крым — 321, Еврейская АО — 337, Псковская область — 414	Новосибирская область — 79,6%, Пензенская область — 86,4%, Псковская область — 83,1%	Чеченская республика — 42, Республика Ингушетия — 12, Сахалинская область — 66	Чеченская республика — 10%, Республика Ингушетия — 16%, Красноярский край — 30,4%
2	Алтайский край — 138, Красноярский край — 222, Республика Хакасия — 129	Алтайский край — 43%, Красноярский край — 61%, Рязанская область — 40%	Республики Дагестан — 14, Республика Марий-Эл — 20, Республика Мордовия — 16	Республика Крым — 5,6%, Белгородская область и Республика Дагестан по 7,6%
3	Иркутская область — 176, Республика Саха (Якутия) — 93, Новгородская область — 88,7	Иркутская область — 40%, Республика Ингушетия — 41%, Чеченская республика — 62%	Алтайский край — 18, Красноярский край — 18,5, Саратовская область — 17,4	Алтайский край — 5,7%, Красноярский край — 5,1%, Псковская область — 5,5%
4	Карачаево-Черкесская Республика — 71,9, РСО-Алания — 62,3, Камчатская область — 41,8	Карачаево-Черкесская Республика — 31%, РСО-Алания — 21%, Республика Ингушетия — 18%	Тульская область — 0,53, Астраханская область — 0,54, Пензенская область — 0,1	Пензенская область — 0,04%, Тульская и Астраханская области по 0,2%

Примечание: СКС — стандартизованный коэффициент смертности.

а в структуре кардиальных причин — $17,3 \pm 9,7\%$. Доля причин 3-й группы (причины, не связанные с атеросклерозом) в СКС от всех причин составила $5,3 \pm 2,6\%$, а в структуре кардиальных причин — $17,5 \pm 8,2\%$. Доля причин 4-й группы (АГ) в СКС от всех причин составила $1,3 \pm 1,7\%$, а в структуре кардиальных причин — $4,2 \pm 5,2\%$.

Обращает на себя внимание то, что различия в доле причин 1-й группы в структуре кардиологических причин смерти достигают $>75\%$ (от 10 до 84,6%); для 2-й группы (острые формы коронарного атеросклероза, включая внезапную коронарную смерть) $>55\%$ (от 5,6 до 61%); для 3-й группы $\sim 57\%$ (от 5,1 до 62%) и для 4-й группы $\sim 31\%$ (от 0,04 до 31%). Наиболее высокие значения КВ (>100) отмечаются для следующих причин: острой ревматической лихорадки, дегенерации миокарда, СН неуточненной, хронической ИБС неуточненной, атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, других форм острой ИБС, кардиомиопатии неуточненной, а также для всех причин из 4-й группы (связанных с АГ). Минимальные значения КВ (<50) отмечаются для причин (по КНПСР) как врожденные аномалии развития сердца и прочие формы хронической ИБС (в данную группу входят перенесенный в прошлом ИМ, аневризма сердца, аневризма коронарной артерии и расслоение, ишемическая кардиомиопатия, бессимптомная ишемия миокарда, другие формы хронической ИБС).

В таблице 3 представлены регионы с максимальным и минимальным значением СКС, а также доля от суммарного СКС среди кардиологических причин.

Обсуждение

Представляется, что наиболее значимую роль в выявленных региональных различиях показате-

телей смертности от БСК играет патология, отнесенная к 1-й группе, в которую объединены коды МКБ, характеризующие наличие хронической ИБС. До сих пор между различными профессиональными медицинскими сообществами и научными школами не принято единого определения отдельных понятий, терминов, а также критериев диагностики хронических форм ИБС. В 2016г при сопоставлении СКС от БСК среди мужчин и женщин >50 лет в РФ и США [9] было выявлено, что большинство причин смерти (как это сформулировано в МКБ-10) не имеют четких критериев диагностики и часто представляют собой совокупность различных состояний и заболеваний, что подразумевает определенную вольность практикующего врача при их трактовке. Вероятно, именно поэтому выявляются столь значимые различия в показателях смертности от отдельных причин даже между регионами внутри одной страны. Общая доля причин смерти из класса БСК, которые в МКБ имеют 4-й знак кода “8” или “9” и сопровождаются расшифровкой “другие” и “неуточненные” болезни, составляет в РФ среди мужчин 31,6%, среди женщин — и 29,1%; в США — 33,3 и 31,8%, соответственно. Это достаточно значимая доля смертей, а что за этим шифром скрывается в реальности — обобщенно сказать сложно. Зачастую такое шифрование отражает принцип исключения других кардиологических причин смерти, более понятных для врача.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества кардиологов от 1979г [10], ИБС определяется как повреждение миокарда, обусловленное дисбалансом между коронарным кровотоком и потребностями миокарда в кислороде, который может быть

вызван функциональными изменениями, органическим поражением коронарных артерий, а также рядом других причин. Заметим, что в представленном определении термин “атеросклероз коронарных артерий” не упоминается, его наличие не приравнивается авторами к понятию ИБС, как и полное отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий, и гемодинамически незначимое их стенозирование не исключает наличия ИБС.

Согласно рекомендациям Российского общества патологоанатомов, понятие “ИБС” (или “коронарная болезнь сердца”) включает патологические процессы (нозологические формы), возникающие вследствие острой или хронической ишемии миокарда, обусловленной спазмом, сужением или обструкцией коронарных артерий при их атеросклерозе [11].

Очевидно, что в этом определении не учитываются другие причины возникновения ишемии миокарда, частота которых в отдельных группах больных может быть достаточно высока. В частности, у женщин частота микрососудистых поражений, как возможной причины ИБС, может достигать 15% [12, 13]. Вопрос в том, может ли это быть первоначальной причиной смерти и каковы должны быть критерии установления диагноза и ППС при ишемии миокарда, не связанной со стенозирующим атеросклерозом, или ишемии миокарда на фоне некардиологической патологии. Вероятно, этот вопрос требует формирования согласованной позиции различных профессиональных научных и врачебных объединений. В МКБ-10 указывается, что “в соответствии с инструкцией, касающейся генерализованного атеросклероза, генерализованный или неуточненный атеросклероз, приведший к сердечному заболеванию, в статистике указывается как атеросклеротическое заболевание сердца”, что не исключает шифрования причин смерти в виде ИБС, даже при отсутствии по данным аутопсии гемодинамически значимого коронарного атеросклероза.

В отечественных клинических рекомендациях по стабильной ИБС 2020г представлены клиническая классификация ИБС и перечень наиболее часто используемых кодов МКБ, соответствующих клиническим состояниям при хронической ИБС, однако нет строгого определения самого понятия ИБС. Указывается, что “ИБС — это поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям”. ИБС возникает в результате органических (необратимых) и функциональных (преходящих) изменений. Главная причина органического поражения — атеросклероз коронарных артерий. К функциональным (обратимым) изменениям относят спазм и внутрисосудистый тромбоз. Понятие ИБС включает в себя острые преходящие (нестабильные) и хронические (стабильные) со-

стояния” [14]. Подчеркивается, что диагноз ИБС устанавливается на основании совокупности жалоб (клиника стенокардии), данных анамнеза (факторы сердечно-сосудистого риска), выявления с помощью диагностических методов обследования (нагрузочных проб) скрытой коронарной недостаточности (ишемии) для назначения оптимальной медикаментозной терапии и решения вопроса о целесообразности хирургической реваскуляризации миокарда.

В зарубежных рекомендациях до 2019г использовался термин “коронарная болезнь сердца — coronary artery diseases (CAD)”, а в 2019г Европейское общество кардиологов предложило использовать термин [15] “хронические коронарные синдромы” (ХКС) вместо используемого ранее — “стабильное заболевание коронарных артерий (stable coronary artery disease)”. Однако в МКБ-10 и проекте МКБ-11 термин ХКС отсутствует, а нечеткость описанных в рекомендациях Европейского общества кардиологов критериев диагностики и замена привычного термина CAD на ХКС также может привести к проблемам с корректной кодировкой ИБС (или ХКС) по МКБ-10 в странах Европейского союза в связи с изменением привычных ранее диагностических алгоритмов.

В 2020г увидел свет второй согласительный документ [16], согласно которому вводится понятие “ишемия, связанная с необструктивным поражением коронарных артерий (ИСНОПКА)”. В нынешней редакции консенсуса, как и в первой его версии, нет четкого определения, что же такое ИБС, сам термин заменен на ХКС и ИСНОПКА с выделением клинических особенностей течения, которые не являются диагностическими критериями и позволяют только предполагать наличие поражения коронарных артерий и/или микроциркуляторного русла, что подразумевает проведение диагностических тестов для выявления скрытой коронарной недостаточности.

Таким образом, отсутствие единых общепринятых критериев выставления диагноза ИБС, а также определения ППС от перечисленных в МКБ хронических форм ИБС приводит к парадоксальным межрегиональным различиям в величинах СКС.

Отсутствием четких критериев диагностики и определения ППС, вероятно, можно объяснить значительные различия в СКС от таких причин, как кардиомиопатии, дегенерация миокарда и других острых форм ИБС. Такая размытость критериев дает возможность манипуляции с диагнозами и ППС с целью возможного “достижения” целевых показателей снижения смертности населения от отдельных причин. В РФ до сих пор остаются проблемы с кодированием случаев острого и повторного ИМ. В МКБ-10 указано, что код I22 (повторный ИМ) не

следует использовать в качестве ППС, вместо него используется код I21. Тем не менее, в КНПСР код I22 до сих пор учитывается отдельной строкой, а в российских рекомендациях “Клиническая, морфологическая и статистическая классификация ишемической болезни сердца” (2020г) говорится: “в целях сохранения сложившегося и логически обоснованного стереотипа шифрования повторного ИМ в РФ и прежнего статистического учета ИМ на время до утверждения и принятия МКБ-11, рекомендуется: 1) считать термин “Острый” статистическим и выносить его в диагноз для последующей однозначной интерпретации диагноза как I21; 2) сохранить при регистрации в диагнозе ИМ терминологию “Повторный ИМ” с шифрованием диагнозов кодом I22 [17]. Таким образом, в настоящее время сохраняются различия в подходах к терминологии и кодированию между МКБ-10 и рекомендациями Российского кардиологического общества. Эти различия сказываются на вариабельности региональных показателей.

Особого внимания заслуживает обсуждение причин смерти от АГ (в классификации МКБ — гипертоническая болезнь и другие формы АГ). Распространенность АГ высока, она считается общепризнанным фактором риска смерти от БСК. По данным ВОЗ [18] в 2019г АГ с поражением сердца является 7-й лидирующей причиной смерти в странах с уровнем дохода выше среднего и 9-й в странах с высоким уровнем доходов на душу населения (в 2000г это была 18-я ведущая причина смерти в этих странах). Но на сайте ВОЗ нет пояснений, какая методика применялась для определения лидирующих причин смерти. Можно предполагать, что показатели смертности от причин, ассоциированных с АГ, в значительной степени зависят от особенностей кодирования и определения ППС, что делает проблематичным сопоставление этих показателей. В рекомендациях Департамента здравоохранения г. Москвы по выбору и кодированию причин смерти по МКБ-10 отмечается, что дифференциальный диагноз в патологоанатомической практике между хроническими формами ИБС и АГ с преимущественным поражением сердца представляет определенные трудности [19]. В исследовании, выполненном на основании электронного учета медицинских свидетельств о смерти в США, отмечается, что проведение анализа смертности от АГ сопряжено с проблемами выбора ППС и кодов МКБ-10 [20].

Необходимо обратить внимание и еще на одну проблему. На сайте ВОЗ [18] регулярно обновляется информация о ведущих причинах смерти в разных странах, однако их сопоставление и анализ затруднены тем, что в качестве причин указаны как отдельные заболевания (сахарный диабет), так и группы болезней (“болезнь Альцгеймера и другие

деменции” или “инфекции нижних дыхательных путей” и т.д.). Точно также в КНПСР есть строки, указывающие на отдельные заболевания (и даже “особенности” отдельных заболеваний, например, “острый инфаркт миокарда” и “повторный инфаркт миокарда”), в то же время в ряде случаев в одну строку входит большой перечень разнородных по этиологии, методам профилактики и лечения заболеваний. Например, строка “прочие болезни сердца” включает приобретенные пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатии, эндокардиты, перикардиты, часть кодов СН (в КНПСР выделен в отдельную строку код I50.9 “сердечная недостаточность неуточненная”, в то время как другие коды I50.0-1 СН включены в строку “прочие болезни сердца”). И поскольку каждое из этих заболеваний/состояний не выделено в отдельную строку, невозможно анализировать “прочие болезни сердца” отдельно от причин смерти, указанных в КНПСР отдельной строкой, а именно: отдельные формы кардиомиопатии, ревматические и врожденные пороки сердца. Поэтому их объединили под условным названием “хронические неатеросклеротические причины”. Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что доля этих причин не меньше, чем доля смертей от ИМ, что определяет необходимость более детального изучения показателей смертности от этих причин на основании первичной медицинской документации, медицинских свидетельств о смерти в каждом конкретном случае. В перспективе необходимо обсуждать вопрос об изменении подходов к учету выше-названных причин смерти Росстатом (в КНПСР) и коррекции целей региональных программ по снижению смертности. С нашей точки зрения, основными причинами различий СКС от кардиальных причин являются:

- Плохое качество заполнения медицинских свидетельств о смерти (включая недостаточную грамотность врачей, низкую информированность медицинских работников о правилах определения ППС, сложившихся региональных “традициях” при выборе набора наиболее часто используемых кодов в течение ряда лет).

- Отсутствие единых подходов к определению ППС (второй том МКБ предназначен для “кодировщиков”, описывает только небольшую часть возможных сочетаний “мультиморбидности”, много фрагментов текста, которые можно трактовать по-разному).

- Отсутствие четко прописанных критериев установления (в т.ч. диагностики) ряда кардиологических заболеваний (в первую очередь из 1-й группы причин) на фоне быстрых изменений клинических знаний в кардиологии, которые не всегда находят отражение в МКБ. Разные критерии диагностики (описания и “наименования” имею-

шейся патологии), не только на уровне отдельных врачей, но и различных профессиональных сообществ (врачей-кардиологов, терапевтов, патолого-анатомов и судебно-медицинских экспертов — последние часто вскрывают трупы пожилых внезапно умерших людей).

В последние несколько лет неоднократно обсуждались проблемы корректного статистического учета причин смерти от отдельных причин и групп заболеваний, в т.ч. от кардиоваскулярных причин; потребность в дополнительном учете отдельных ССЗ и/или их патогенетических вариантов вне существующих рамок МКБ-10; необходимость формирования междисциплинарных научно-практических групп для разработки согласительных документов для практикующих врачей, регламентирующих использование корректных кодов МКБ-10 при регистрации кардиологических причин смерти [21–24]. Все это требует комплексного подхода к пониманию ситуации с учетом анализа имеющихся согласительных документов и нормативно-правовых подходов, регламентирующих корректное выставление ППС. Несомненно, это задача как практикующих врачей, врачей-экспертов, так и организаторов здравоохранения. В последние годы

Российское кардиологическое общество непрерывно проводит работу по адаптации отечественной клинической классификации ИБС к требованиям и терминологии МКБ-10, однако до настоящего времени значимого влияния на ситуацию с кодированием причин смерти в России это не оказало.

Заключение

Выявлены значительные региональные различия вклада кардиологических причин в СКС, что подтверждает отсутствие практики применения унифицированных подходов к выставлению первичной причины смерти в общероссийском масштабе. Это актуализирует необходимость формирования междисциплинарных научно-практических групп для внедрения унифицированных подходов к регистрации кардиологических причин смерти, а также потребность в продолжении широкой дискуссии о возможностях дополнительного статистического учета отдельных ССЗ и/или их патогенетических вариантов вне рамок МКБ-10.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена в рамках сотрудничества с научно-образовательным центром “Кузбасс”.

Литература/References

1. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Kakorina EP. Variability in regional mortality rates. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2019;22(6):Suppl. 2:28–33. (In Russ.) Драккина О.М., Самородская И.В., Какорина Е.П. Вариабельность региональных показателей смертности. Профилактическая медицина. 2019;22(6):Вып.2:28–33. doi:10.17116/profmed20192206228.
2. Ruperti-Repilado FJ, Thomet C, Schwerzmann M. ESC-Leitlinie 2020 zur Behandlung von Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler (ACHD). 2020 ESC guidelines on treatment of adult congenital heart disease (ACHD). Herz. 2021;46(1):14–27. German. doi:10.1007/s00059-020-05003-0.
3. Boitsov SA, Samorodskaya IV. Factors affecting mortality rates and life expectancy. Analytical bulletin of the Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation. 2015;44:19–42. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В. Факторы, влияющие на показатели смертности и ожидаемую продолжительность жизни. Аналитический вестник Совета Федерации Федерального Собрания РФ. 2015;44:19–42.
4. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Semenov VY, Zairatyants OV. Comparative analysis of variability of mortality rates from various causes in the subjects of Russian Federation. Arkh Patol. 2020;82(3):31–7. (In Russ.) Драккина О.М., Самородская И.В., Семёнов В.Ю., Зайратьянц О.В. Сравнительный анализ вариабельности показателей смертности от различных причин в субъектах Российской Федерации. Архив патологии. 2020;82(3):31–7. doi:10.17116/patol20208203131.
5. Breiding MJ, Wiersema B. Variability of undetermined manner of death classification in the US. Inj Prev. 2006;12(Suppl 2):ii49–ii54. doi:10.1136/ip.2006.012591.
6. Piffaretti C, Moreno-Betancur M, Lamarche-Vadel A, Rey G. Quantifying cause-related mortality by weighting multiple causes of death. Bull World Health Organ. 2016;94(12):870–9. doi:10.2471/BLT.16.172189.
7. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition, 2016 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>. (дата обращения 10.05.2021).
8. Boytsov SA, Samorodskaya IV, Galyavich AS, et al. Statistical, clinical and morphological classifications of coronary heart diseases — possible to unite? Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):63–71. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В., Галевич А.С. и др. Статистическая, клиническая и морфологическая классификация ишемической болезни сердца — есть ли возможность объединения? Российский кардиологический журнал. 2017;(3):63–71. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-63-71.
9. Boytsov SA, Zayratyants OV, Andreev EM, Samorodskaya IV. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA. Russian Journal of Cardiology. 2017;(6):100–7. (In Russ.) Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. Российский кардиологический журнал. 2017;(6):100–7. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-100-107.
10. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. Circulation. 1979;59(3):607–9. doi:10.1161/01.cir.59.3.607.
11. Frank GA, Zayratyants OV, Sheptor AV, et al. Formulation of pathologic diagnosis in coronary heart disease. Class IX “Diseases of the system blood circulation” МКБ-10. Clinical Recommendations. Russian Society of Pathologists. Moscow,

2015. 36 p. (In Russ.) Франк Г.А., Зайратьянц О.В., Шпектор А.В. и др. Формулировка патологоанатомического диагноза при болезнях органов пищеварения. Класс XI "Болезни органов пищеварения" МКБ-10. Клинические рекомендации. Российское общество патологоанатомов. Москва. 2015. 36 с. Режим доступа: https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&src=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiZ0qjgqr_wAhX5CRAIH RUOAswQFjAAegQIAxAD&url=https%3A%2F%2Fwww.volgmed.ru%2Fuploads%2Ffiles%2F2015-11%2F49580-klinicheskie_rekomendacii_po_formulirovke_patologoanatomicheskogo_diagnoza_pri_ibs.pdf&usg=AOvVaw3epA_jJ6se_eHfgLpDdy1p.
12. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(12):e003443. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443.
13. Waheed N, Elias-Smale S, Malas W, et al. Sex differences in non-obstructive coronary artery disease. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):829-40. doi:10.1093/cvr/cvaa001.
14. Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
15. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
16. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020;41(37):3504-20. doi:10.1093/eurheartj/ehaa503.
17. Recommendations "Clinical, morphological and statistical classification of coronary heart disease." Consensus of the Russian Society of Cardiology, the Russian Society of Pathologists and Specialists in Medical Statistics. (In Russ.) Рекомендации "Клиническая, морфологическая и статистическая классификация ишемической болезни сердца". Консенсус Российского кардиологического общества, Российского общества патологоанатомов и специалистов по медицинской статистике. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf.
18. World Health Organization (WHO) website. (In Russ.) Сайт Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
19. Zayratyants OV, Vasilyeva EYu, Mikhaleva LM, et al. The rules for the formulation of pathological diagnosis, choice and coding on the MKB-10 of causes of death. Class IX Diseases of the circulatory system. Part 1 Diseases characterized by elevated blood pressure. Methodological Recommendations No. 49. Moscow: Moscow Department of Health, 2019. 44 p. (In Russ.) Зайратьянц О.В., Васильева Е.Ю., Михалева Л.М. и др. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Класс IX Болезни системы кровообращения. Часть 1 Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением. Методические рекомендации № 49. Москва: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2019. 44 с.
20. Rethy L, Shah NS, Paparello JJ, et al. Trends in Hypertension-Related Cardiovascular Mortality in the United States, 2000 to 2018. *Hypertension*. 2020;76(3):e23-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15153.
21. Resolution of the round table on the topic "The contribution of diseases of the circulatory system to the structure of total mortality: questions and problems." Healthcare of the Russian Federation. 2016;60(5):277-80. (In Russ.) Резолюция круглого стола на тему "Вклад болезней системы кровообращения в структуру общей смертности: вопросы и проблемы". Здравоохранение Российской Федерации. 2016;60(5):277-80. doi:10.18821/0044-197X-2016-60-5-277-280.
22. Barbarash OL, Bojcov SA, Vajsman DS, et al. Position Statement on Challenges in Assessing Cause-Specific Mortality. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(2):6-9. (In Russ.) Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вайсман Д.Ш. и др. Проблемы оценки показателей смертности от отдельных причин Position Statement. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(2):6-9. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-6-9.
23. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Vaisman DS. Opportunities and Problems of Analysis of Mortality from Myocardial Infarction According to Medical Certificates of Death (on the Example of the Tula Region). *Kardiologiya*. 2019;59(7):5-10. (In Russ.) Драпкина О.М., Самородская И.В., Вайсман Д.Ш. Возможности и проблемы анализа смертности от инфаркта миокарда на основании данных медицинских свидетельств о смерти (на примере Тульской области). Кардиология. 2019;59(7):5-10. doi:10.18087/cardio.2019.7.n417.
24. Boytsov SA, Drapkina OM, Zayratyants OV, et al. Ways to solve the problem of heart failure statistics in clinical practice. *Kardiologiya*. 2020;60(10):13-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Зайратьянц О.В. др. Пути решения проблемы статистики сердечной недостаточности в клинической практике. Кардиология. 2020;60(10):13-9. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1039.

Основные принципы комбинированной медикаментозной терапии — фокус на межлекарственное взаимодействие

Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Драпкина О. М.

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

Статья посвящена проблеме межлекарственных взаимодействий при комбинированном назначении лекарственных препаратов. На сегодняшний день, когда медикаментозная терапия является ведущим методом лечения больных хроническими неинфекционными заболеваниями, а старение населения планеты приводит к повышению количества пациентов с выраженной коморбидностью и вынужденной полипрагмазией, проблема межлекарственного взаимодействия стоит особенно остро. В статье рассмотрены основные виды взаимодействий лекарств — фармакокинетическое (связанное с абсорбцией, распределением, метаболизмом и элиминацией лекарственных препаратов) и фармакодинамическое, приводящее к синергии или антагонизму фармакологических эффектов назначаемых лекарственных средств. Последствия взаимодействия различных препаратов могут быть желательными и нежелательными, последние встречаются значительно чаще, и именно на профилактику таких взаимодействий должно быть направлено внимание врачей разных специальностей. Также на примере сведений из специальных шкал и перечней (критерии Beers, START/STOPP критерии), применяемых преимущественно в гериатриче-

ской практике, кратко описаны варианты различных неблагоприятных межлекарственных взаимодействий. Кроме того, в статье приводятся ссылки на ряд Интернет-ресурсов, позволяющих оценить риск межлекарственного взаимодействия при назначении комбинированной фармакотерапии.

Ключевые слова: комбинированная терапия, межлекарственное взаимодействие, фармакокинетика, фармакодинамика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/08-2021

Рецензия получена 16/09-2021

Принята к публикации 28/10-2021



Для цитирования: Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Драпкина О. М. Основные принципы комбинированной медикаментозной терапии — фокус на межлекарственное взаимодействие. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3031. doi:10.15829/1728-8800-2021-3031

Basic principles of combination therapy: focus on drug-drug interaction

Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Drapkina O. M.

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

The article is devoted to the issue of drug interactions in the combination regimens. Today, when drug therapy is the first-line approach for patients with noncommunicable diseases, and the world population ageing leads to an increase in the number of patients with severe comorbidity and polypharmacy, the problem of drug-drug interaction is especially relevant. The article discusses the main types of drug interactions — pharmacokinetic (related to absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs) and pharmacodynamic ones, leading to synergy or antagonism of the pharmacological effects. The consequences of drug interactions can be desirable and undesirable, while the latter are much more common. Attention should be directed precisely to preventing such interactions. Also, using data from special scales and lists (Beers criteria, STOPP/START criteria), the options for various adverse drug-drug interactions are briefly described. In addition, the article provides a number of Internet resources that allow assessing the drug interaction risk when prescribing combination therapy.

Keywords: combination therapy, drug-drug interaction, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

Relationships and Activities: none.

Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Lukina Yu. V.* ORCID: 0000-0001-8252-3099, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
yuvlu@mail.ru

Received: 20/08-2021

Revision Received: 16/09-2021

Accepted: 28/10-2021

For citation: Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Drapkina O. M. Basic principles of combination therapy: focus on drug-drug interaction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3031. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3031

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 146-14-58

e-mail: yuvlu@mail.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Лукина Ю. В.* — к.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный специалист-терапевт Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Введение

По мере развития доказательной медицины и внедрения ее достижений в реальную клиническую практику во всем мире отмечается рост количества назначаемых препаратов. В значительной степени это объясняется старением населения и связанным с этим увеличением заболеваемости и коморбидности [1, 2]. В первую очередь наблюдается рост назначений сердечно-сосудистых препаратов, антидепрессантов, нестероидных противовоспалительных препаратов. Особенно заметен этот рост при лечении больных пожилого возраста. Всё сказанное и обуславливает высокую актуальность проблемы межлекарственного взаимодействия [3-5].

При представлении в самом общем виде последствия взаимодействия различных препаратов могут быть желательными и нежелательными, последние встречаются значительно чаще. Существенная часть побочных действий назначенной терапии объясняется именно нежелательным взаимодействием лекарственных препаратов. Нередко при совместном назначении двух препаратов приходится оценивать последствия их взаимодействия с позиции “польза-риск” [6]. Например, при назначении комбинации амиодарона и варфарина дозу последнего заранее уменьшают, чтобы компенсировать возможное увеличение концентрации варфарина в крови под влиянием амиодарона и предотвратить появление его побочных эффектов.

Вместе с тем, некоторые приводимые в литературе данные о межлекарственных взаимодействиях имеют сомнительную клиническую значимость. Например, аторвастатин способен увеличивать концентрацию дигоксина в крови на 20%, однако это взаимодействие у большинства больных не влияет на эффективность и безопасность сочетанной терапии данными препаратами. Упоминаемые в инструкциях к лекарственным препаратам многочисленные межлекарственные взаимодействия, в т.ч. и клинически незначимые, нередко дезориентируют врача и больного и приводят к отказу от назначения необходимого лечения [7].

Литературный поиск проводился в сети Интернет, главным образом, на сайтах MEDLINE/PubMed, e-library, Google scholar, сайтах зарубежных и российских издательств: Elsevier, Springer, DovePress, Силица-Полиграф, Медиа-Сфера, и сайтах контролирующих организаций (<https://www.fda.gov/drugs/>; <https://roszdravnadzor.gov.ru/>) по ключевым словам: *межлекарственное взаимодействие, полипрагмазия, фармакокинетика, фармакодинамика, фармацевтическое взаимодействие* и их англоязычных аналогов: *drug-drug interaction, polypharmacy, pharmacokinetics,*

pharmacodynamics, pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions, pharmaceutical interaction. При написании работы использованы материалы сайтов (клинические рекомендации за 2013-2021гг) профессиональных сообществ — Европейского кардиологического общества, Европейского общества по артериальной гипертензии, Европейской ассоциации сердечного-ритма, кардио-торакальной хирургии и др. Были протестированы сайты, позволяющие проверить вероятность неблагоприятных межлекарственных взаимодействий по вводимым международным непатентованным названиям лекарственных средств из комбинаций, планируемых к назначению (сайты найдены по ключевым словам *Drug Interaction Checker, Drug-Drug Interaction Checker, проверка совместимости OR взаимодействия лекарственных средств*). Настоящая публикация представляет собой краткий обзор состояния проблемы межлекарственных взаимодействий на сегодняшний день, а не систематический обзор исследований, выполненных по данной теме за определенный период, поэтому в качестве литературных источников были выбраны те, где наиболее полно представлена информация по основным рассматриваемым вопросам. Предпочтение отдавалось монографиям отечественных и зарубежных авторов, полнотекстовым статьям и специализированным сетевым ресурсам, предназначенным для оценки межлекарственных взаимодействий конкретных лекарственных препаратов. В качестве примеров были выбраны наиболее яркие и показательные данные, иллюстрирующие рассматриваемые виды межлекарственных взаимодействий.

Основные виды взаимодействий лекарств

Основными причинами межлекарственных взаимодействий являются фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие лекарственных препаратов, а также комбинация этих двух видов взаимодействия. Кроме того, выделяют фармацевтическое взаимодействие препаратов, происходящее в условиях *in vitro* [4, 7-10]. Фармакокинетическое взаимодействие является результатом изменений абсорбции, распределения, метаболизма и/или экскреции препаратов. Фармакодинамическое взаимодействие основано на сочетании фармакологического эффекта препаратов, в результате чего изменяется и результирующий терапевтический эффект [8-10].

Фармакокинетическое взаимодействие

Абсорбция

В основе фармакокинетического взаимодействия могут лежать различные виды нарушения аб-

сорбции лекарств из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): нарушение связывания лекарств с образованием неабсорбируемых комплексов, изменения pH в желудке, кишечной микрофлоры и моторики ЖКТ [11].

Примером последнего вида взаимодействия является ухудшение всасывания лекарств с контролируемым высвобождением при приеме метоклопрамида, вызывающего усиление моторики желудка.

Лекарства, ухудшающие моторику желудка, например, антихолинергические препараты, напротив, увеличивают абсорбцию лекарств из ЖКТ [12].

Абсорбция лекарств, растворение которых зависит от величины pH (например, розувастатина), может снижаться при назначении антацидных препаратов или препаратов, способных увеличивать pH желудка (например, ингибиторов H₂-рецепторов или ингибиторов протонной помпы) [13]. Антибиотики могут усиливать эффективность варфарина за счет их влияния на кишечную флору и снижения бактериального синтеза витамина К. Абсорбция дигоксина, частично метаболизируемого микроорганизмами ЖКТ, может увеличиваться при одновременном назначении эритромицина, действующего на кишечную микрофлору [10, 11].

Распределение

Фармакокинетическое взаимодействие, вызванное нарушением распределения лекарств, в основном происходит за счет изменений их связывания с белками плазмы. Одно лекарство может вытеснить другое из мест его связывания с белками и, таким образом, переводить его в свободное состояние. Поскольку лекарственные препараты, как правило, оказывают свой фармакологический эффект в несвязанном виде, такое взаимодействие может приводить к усилению действия вытесненного препарата [14]. Примером служит способность вальпроевой кислоты (противоэпилептический препарат) вытеснять варфарин из мест его связывания с белками, с последующим усилением эффекта антикоагулянта.

Метаболизм

Нарушение метаболизма является наиболее распространенным видом фармакокинетического взаимодействия лекарств. Лекарства метаболизируются в самых различных органах и тканях, но наиболее часто метаболизм происходит в печени и кишечнике. Лекарство при этом, как правило, превращается в неактивный или менее активный метаболит. Приблизительно 80% всех реакций окислительного метаболизма лекарственных препаратов происходит с участием одного или нескольких ферментов цитохрома P450 (из семейств

цитохромов 1-3), на долю которого также приходится половина всех реакций по элиминации лекарств из организма [15].

На ферменты, участвующие в превращении лекарств, могут воздействовать другие лекарственные препараты, за счет этого возникает взаимодействие. Ингибирование этих ферментов обычно ведет к увеличению концентрации препарата в крови и усилению его действия (как терапевтического, так и побочного). И, напротив, индукция ферментов служит причиной ускоренного метаболизма лекарственного препарата и снижения эффективности и длительности его действия [11, 15].

Примером усиления эффекта является воздействие амиодарона на метаболизм варфарина и усиление действия последнего [16]. Существует и противоположный вариант, когда ингибирование фермента приводит к снижению концентрации препарата в крови, в том случае, когда фермент переводит неактивное пролекарство в активный препарат. Примером такого рода является воздействие омепразола на метаболизм клопидогреля, в результате чего конверсия клопидогреля в его активный метаболит уменьшается. Доказано, однако, что такое взаимодействие омепразола и клопидогреля не имеет клинической значимости: ни в одном крупном рандомизированном исследовании не было продемонстрировано отрицательного эффекта омепразола на клиническую эффективность клопидогреля [16, 17].

Элиминация

Элиминация лекарств из организма, как правило, происходит через почки. Остальные пути (через кишечник, потовые, грудные, слюнные железы, легкие) существенно уступают по значимости выведению лекарственных препаратов почками [18, 19].

Существует три механизма почечной элиминации водорастворимых веществ. Во-первых, это гломерулярная фильтрация, которая зависит от скорости самой гломерулярной фильтрации и от степени связывания препарата с белком. Во-вторых, это активная канальцевая секреция, которая происходит в проксимальных отделах почечных канальцев. В-третьих, это пассивная канальцевая реабсорбция. Взаимодействие лекарств, влияющее на гломерулярную фильтрацию, увеличивает концентрацию в сыворотке крови препарата, элиминация которого происходит посредством гломерулярной фильтрации, и может давать нефротоксический эффект. Взаимодействие лекарств, затрагивающее активную канальцевую реабсорбцию, как правило, происходит тогда, когда лекарства конкурентно воздействуют на одну и ту же транспортную систему. Так, например, хини-

дин может на 30-50% уменьшить почечный клиренс дигоксина [20].

На реабсорбцию лекарств в почках влияет рН мочи: лекарства, ощелачивающие или закисляющие мочу, могут изменять выведение других лекарственных препаратов. Например, экскреция с мочой хинидина может уменьшаться антацидами, которые ощелачивают мочу. Снижение амиодароном почечного клиренса дигоксина приводит к увеличению концентрации сердечного гликозида в крови. Реабсорбция салицилатов снижается антацидами, при этом почечный клиренс салицилатов возрастает [19].

Фармакодинамическое взаимодействие

Фармакодинамическое взаимодействие является результатом взаимодействия лекарств, приводящим к изменению фармакологического эффекта. Фармакодинамическое взаимодействие нередко бывает следствием фармакокинетического взаимодействия лекарств, но иногда может быть и самостоятельным процессом, происходящим, например, на уровне рецепторов. Это взаимодействие может иметь аддитивный (когда действие лекарств суммируется) или антагонистический (когда действие лекарств ослабляется) характер [20]. Примером аддитивного взаимодействия является взаимодействие тиазидных диуретиков и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении артериальной гипертензии (АГ). В этом случае взаимодействие носит благоприятный характер [21].

Нередко фармакодинамическое взаимодействие может приносить вред. Так, совместное назначение спиронолактона и препаратов калия может приводить к гиперкалиемии и связанным с ней побочным эффектам. Антагонистическое взаимодействие развивается при комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов и антигипертензивных средств, результатом чего может быть снижение выраженности антигипертензивного эффекта.

Следует отметить, что препараты, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, часто вступают во взаимодействие как друг с другом, так и с препаратами, используемыми для лечения других заболеваний [14, 22].

Фармацевтическое взаимодействие

К данному виду относят физико-химические реакции, развивающиеся на этапах изготовления, хранения лекарственных препаратов, т.е. происходящие *in vitro*. В результате этих реакций происходит выпадение осадка, инаktivация одного или всех компонентов смеси препаратов. Так, например, кислоты, папаверин, атропина сульфат приводят к инаktivации сердечных гликозидов, нико-

тиновая кислота вызывает разложение витаминов группы В и аскорбиновой кислоты [4, 23].

Как учитывать лекарственные взаимодействия в клинической практике

Не все фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия имеют клиническую значимость [10]. Поэтому задачей врача является определение значимости каждого конкретного взаимодействия у каждого конкретного больного, хотя далеко не всегда эта задача может быть решена однозначно.

В помощь практическому врачу, для повышений эффективности и безопасности фармакотерапии, в разных странах были разработаны специальные шкалы для оценки назначаемого лекарственного лечения. Целевым контингентом больных, для которых и создавались подобные перечни, являются люди пожилого и старческого возраста, коморбидно-отягощенные, с частой, вынужденной полипрагмазией (в результате назначений лекарств врачами разных специальностей, ведущими пациента) и высоким риском возникновения нежелательных межлекарственных взаимодействий.

Наиболее известными из этих шкал являются критерии Beers и START критерии (the Screening Tool to Alert to Right Treatment)/STOPP критерии (the Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions) [24-27].

Один из шести перечней, включенных в критерии Beers (основной документ Американского гериатрического общества, последнее обновление от 2019г), посвящен именно межлекарственным взаимодействиям, наиболее актуальным у пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) [24, 25].

Европейская шкала оценки потенциально неприемлемых, и, напротив, рекомендуемых назначений пациентам >65 лет — STOPP/START критерии также включает в перечень STOPP критериев наиболее неблагоприятные и опасные по нежелательным межлекарственным взаимодействиям комбинации лекарственных препаратов. В частности, к ним относятся комбинации нестероидных противовоспалительных средств с кортикостероидами и с варфарином, значительно повышающие риск развития язвенной болезни и желудочно-кишечных кровотечений у больных >65 лет [26, 27].

Рациональные и нерациональные комбинации лекарств

Несмотря на наличие в указанных перечнях информации о наиболее опасных межлекарственных взаимодействиях, единого общепринятого списка рациональных и нерациональных комбина-

ций лекарственных средств не существует. В некоторых клинических рекомендациях (КР), но далеко не во всех, содержатся сведения о рациональных и нерациональных комбинациях отдельных лекарственных препаратов. Так, данная информация доступна в КР по лечению АГ, вероятно, как наиболее частой сердечно-сосудистой патологии, встречающейся у большого количества пациентов с другими ХНИЗ. В КР по диагностике и лечению АГ до 2013г приводилась схема возможных рациональных и нерациональных комбинаций основных антигипертензивных препаратов (АГП) [28, 29]. В КР 2018г Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского кардиологического общества комбинированная терапия позиционируется, как основа лечения всех пациентов с АГ [30]. В рекомендациях приводятся ступенчатые алгоритмы назначения комбинированной антигипертензивной терапии при различных сердечно-сосудистых коморбидных состояниях (ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий) с указанием рациональных комбинаций лекарственных препаратов; отмечены рациональные комбинации АГП и те, которых следует избегать при ряде некардиальных коморбидных состояний (хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек, онкопатологии). Также рассматривается вопрос полипилов, как примера рациональной комбинации лекарственных препаратов в одной таблетке, причем, как комбинации АГП различных классов, так и их сочетание с другими препаратами, снижающими риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов — статинов, антиагрегантов [24]. Подобная информация приводится и в других КР по лечению пациентов с различными ХНИЗ, обычно в разделах, посвященных терапии коморбидных состояний: например, рациональные комбинации антитромботических препаратов у больных ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий; сахароснижающих средств у пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистой патологией и др. [31, 32].

Во временных методических рекомендациях Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции приводится таблица, в которой содержатся сведения о нерациональных комбинациях препаратов, использующихся для лечения COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019), с лекарственными препаратами, используемыми для терапии других заболеваний (АГП, антиагрегантов) [33].

В настоящее время доступен целый ряд бесплатных Интернет-ресурсов, позволяющих оценить наличие/отсутствие неблагоприятных межлекарственных взаимодействий, с указанием рациональных и нерациональных комбинаций лекарственных препаратов:

https://www.drugs.com/drug_interactions.html (регулярно обновляемый англоязычный ресурс по >24 тыс. лекарственных препаратов. Источники данных: IBM Watson Micromedex (updated 1 July 2021), Cerner Multum™ (updated 1 July 2021), ASHP (updated 30 June 2021) и др.);

<https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm> (англоязычный медицинский сайт, в т.ч. предоставляющий возможность проверить наличие межлекарственного взаимодействия препаратов);

<https://checkmed.info/> (русскоязычный Интернет-ресурс);

<https://combomed.ru/> (русскоязычный сервис проверки совместимости лекарственных препаратов);

<https://kiberis.ru/?vsaimodeistvia> (русскоязычная онлайн-программа Киберис);

www.covid19-druginteractions.org (сайт Ливерпульского университета).

Тем не менее, наиболее перспективным считается разработка автоматизированных систем по оценке возможных межлекарственных взаимодействий непосредственно на этапе назначения лечения пациенту (специальная компьютерная программа — система помощи принятия врачебных решений) [34–36].

Заключение

Проблема межлекарственного взаимодействия в настоящее время приобрела особую актуальность. Старение населения планеты приводит к повышению количества пациентов с выраженной коморбидностью и вынужденной полипрагмазией, что увеличивает риск взаимодействия препаратов, в т.ч. неблагоприятного. С другой стороны, благоприятные виды взаимодействия, используемые, в частности, при создании фиксированных комбинаций лекарственных препаратов, могут применяться для обеспечения максимально эффективного лечения пациентов. Тем не менее, основной акцент рассматриваемой проблемы следует сделать на предупреждении возможных последствий нежелательного межлекарственного взаимодействия. Знание практическими врачами основных механизмов взаимодействия лекарственных препаратов, а также использование доступных Интернет-ресурсов и специальных компьютерных программ, направленных на помощь в принятии врачебного решения, позволят на этапе назначения выявить возможные нежелательные комбинации препаратов и снизить риск нежелательных последствий многокомпонентной медикаментозной терапии.

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

Литература/References

- Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J Comorb.* 2011;1:28-44. doi:10.15256/joc.2011.1.4.
- Oliveira MVP, Buarque DC. Polypharmacy and the use of potentially inappropriate medications among aged inpatients. *Geriatr Gerontol Aging.* 2018;12:38-44. doi:10.5327/Z2447-211520181800001.
- Romagnoli KM, Nelson SD, Hines L. Information needs for making clinical recommendations about potential drug-drug interactions: a synthesis of literature review and interviews. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2017;22:21. doi:10.1186/s12911-017-0419-3.
- Sychev DA. Polypragmasia in clinical practice: problem and solutions. M.: GBOU DPO RMAPO, 2016. p. 249. (In Russ.) Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. 249 с. ISBN: 978-5-7249-2542-6.
- Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, Ilyina ES. Polypragmasia: the view of a clinical pharmacologist. *Therapeutic Archive.* 2016;88:94-102. (In Russ.) Сычев Д.А., Отделёнов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив.* 2016;88(12):94-102. doi:10.17116/terarkh2016881294-102.
- Cascorbi I. Drug interactions—principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:546-56. doi:10.3238/arztebl.2012.0546.
- Zheng WY, Richardson LC, Li L, et al. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74:15-27. doi:10.1007/s00228-017-2357-5.
- Das S, Behera SK, Xavier AS, et al. Are drug-drug interactions a real clinical concern? *Perspect Clin Res.* 2019;10:62-66. doi:10.4103/picr.PICR_55_18.
- Farkas D, Shader RI, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Mechanisms and consequences of drug-drug interactions. In: Gad SC, ed. *Preclinical Development Handbook: ADME and Biopharmaceutical Properties.* Philadelphia: Wiley. 2008:879-917. doi:10.1002/9780470249031.ch25. (2 September 2021).
- Roberts AG, Gibbs ME. Mechanisms and the clinical relevance of complex drug-drug interactions. *Clin Pharmacol.* 2018;27:10:123-34. doi:10.2147/CPAA.S146115.
- Cheverreau G, Bollenbach T. Systematic discovery of drug interaction mechanisms. *Mol Syst Biol.* 2015;11:807. doi:10.15252/msb.20156098.
- Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.* 2013;18:601-10.
- Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:509-33. doi:10.2165/11531320-000000000-00000.
- Greenblatt DJ. Mechanisms and Consequences of Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6:118-24. doi:10.1002/cpdd.339.
- Song Y, Li C, Liu G, et al. Drug-Metabolizing Cytochrome P450 Enzymes Have Multifarious Influences on Treatment Outcomes. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60:585-601. doi:10.1007/s40262-021-01001-5.
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: The randomized, double, blind OCLA (Omeprazole
- Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:256-60. doi:10.1016/j.jacc.2007.06.064.
- Harrison RW, Mahaffey KW. Clopidogrel and PPI interaction: clinically relevant or not? *Curr Cardiol Rep.* 2012;14:49-58. doi:10.1007/s11886-011-0233-y.
- Buxton ILO. Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 13th ed. New-York: McGraw Hill; 2017. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189§ionid=166182905> (2 September 2021).
- Bonate PL, Reith K, Weir S. Drug interactions at the renal level. Implications for drug development. *Clin Pharmacokinet.* 1998;34:375-404. doi:10.2165/00003088-199834050-00004.
- Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105:1395-406. doi:10.1002/cpt.1434.
- Mignat C, Unger T. ACE inhibitors. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.* 1995;12:334-47. doi:10.2165/00002018-199512050-00005.
- Sever P, Dahlof N, Wedel Y, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian outcomes trial. *Eur Heart J.* 2006;27:2982-8. doi:10.1093/eurheartj/ehl403.
- Becker DE. Adverse drug interactions. *Anesth Prog.* 2011;58:31-41. doi:10.2344/0003-3006-58.131.
- Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825-32.
- 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.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:72-83. doi:10.5414/cpp46072.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44:213-8. doi:10.1093/ageing/afu145.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 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). *Blood Press.* 2007;16:135-232. doi:10.1080/08037050701461084.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 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). *J Hypertens.* 2013;31:1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Authors/Task Force Members. 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;36:1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
31. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
32. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
33. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 11, 07.05.2021. 225 p. (In Russ.) Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Минздрава России. Версия 11, 07.05.2021. 225 с. <http://nasci.ru/?id=40123> (2 September 2021).
34. Liu S, Tang B, Chen Q, Wang X. Drug-Drug Interaction Extraction via Convolutional Neural Networks. *Comput Math Methods Med*. 2016;2016:6918381. doi:10.1155/2016/6918381.
35. Zheng W, Lin H, Luo L, et al. An attention-based effective neural model for drug-drug interactions extraction. *BMC Bioinformatics*. 2017;18:445. doi:10.1186/s12859-017-1855-x.
36. Payne TH, Hines LE, Chan RC, et al. Recommendations to improve the usability of drug-drug interaction clinical decision support alerts. *J Am Med Inform Assoc*. 2015;22:1243-50. doi:10.1093/jamia/ocv011.

Геморрагические осложнения после эндоваскулярных вмешательств и эффективность сосудистых закрывающих устройств

Руденко Б. А.¹, Фещенко Д. А.¹, Васильев Д. К.¹, Ситько И. Г.², Шукуров Ф. Б.¹, Шаноян А. С.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени М.П. Кончаловского ДЗМ». Москва, Россия

Цель. Выявить факторы, ассоциированные с развитием геморрагических осложнений после эндоваскулярных вмешательств, и оценить эффективность гемостатических устройств.

Материал и методы. В исследование включено 423 пациента после эндоваскулярного вмешательства бедренным доступом: 118 с мануальным гемостазом, 305 с гемостазом с использованием сосудистых закрывающих устройств (СЗУ). Регистрировалось развитие следующих осложнений: забрюшинная гематома, ложная аневризма, артериовенозная фистула, кровотечение, гематома мягких тканей бедра. Рассчитывались время гемостаза, длительность иммобилизации (от момента наложения повязки до активизации пациента), длительность госпитализации (от момента проведения вмешательства до выписки пациента).

Результаты. Количество геморрагических осложнений в группе с использованием СЗУ было достоверно ниже по сравнению с группой мануального гемостаза — 2,95 vs 11% ($p=0,021$). В этой же группе СЗУ показатели гемостаза достоверно отличались от группы мануальной компрессии: время гемостаза — 3,1 vs 22,3 мин ($p=0,001$), длительность иммобилизации — 4,1 vs 20 час ($p=0,001$), длительность госпитализации — 4 vs 8 дней ($p=0,001$), соответственно. Вероятность осложнений возрастала при наличии следующих факторов: прием антикоагулянтов, женский пол, возраст >65 лет, сахарный диабет, индекс массы тела >30 кг/м², кальциноз

артерии доступа, интродьюсер диаметром >6 Fr, предшествующая пункция. Независимыми предикторами осложнений являлись: использование блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, пункции поверхностной или глубокой бедренной артерии.

Заключение. Использование СЗУ достоверно снижает частоту геморрагических осложнений и улучшает показатели гемостаза по сравнению с мануальной компрессией.

Ключевые слова: эндоваскулярные вмешательства, гемостаз, сосудистые закрывающие устройства.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 09/09-2021

Рецензия получена 13/10-2021

Принята к публикации 08/11-2021



Для цитирования: Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Ситько И. Г., Шукуров Ф. Б., Шаноян А. С., Драпкина О. М. Геморрагические осложнения после эндоваскулярных вмешательств и эффективность сосудистых закрывающих устройств. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3046. doi:10.15829/1728-8800-2021-3046

Hemorrhagic complications after endovascular interventions and the effectiveness of vascular closure devices

Rudenko B. A.¹, Feshchenko D. A.¹, Vasiliev D. K.¹, Sitko I. G.², Shukurov F. B.¹, Shanoyan A. S.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital. Moscow, Russia

Aim. To identify the factors associated with hemorrhagic complications after endovascular interventions, as well as to assess the effectiveness of vascular closure devices.

Material and methods. The study included 423 patients after endovascular intervention with femoral arterial access: 118 — manual compression, 305 — hemostasis using vascular closure devices (VCDs). The development of following complications was recorded: retroperitoneal hematoma, false aneurysm, arteriovenous fistula,

bleeding, thigh soft-tissue hematoma. Time to hemostasis, immobilization period, and length of stay were assessed.

Results. The complication rate was lower in VCD group compared to manual hemostasis (2,95 vs 11%, $p=0,021$). In VCD group, hemostasis characteristics significantly differed from the manual compression group: time to hemostasis — 3,1 vs 22,3 min ($p=0,001$), immobilization duration — 4,1 vs 20 hours ($p=0,001$), length of stay — 4 vs 8 days ($p=0,001$), respectively. The risk of complications increased with

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: borisrudenko@inbox.ru

Тел.: + 7 (916) 673-27-97

[Руденко Б. А.* — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Фещенко Д. А. — м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Васильев Д. К. — м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Ситько И. Г. — зав. отделением, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению высшей категории, ORCID: 0000-0002-3252-550X, Шукуров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3119-6758, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

following factors: anticoagulant therapy, female sex, age >65 years, diabetes, body mass index >30 kg/m², vascular access calcification, introducer diameter >6 Fr, prior puncture. There were following independent predictors of complications: glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy, superficial or deep femoral artery puncture.

Conclusion. VCDs significantly reduces the hemorrhagic complication rate and improves hemostasis parameters as compared to manual compression.

Keywords: endovascular interventions, hemostasis, vascular closure devices.

Relationships and Activities: none.

Rudenko B. A.* ORCID: 0000-0003-0346-9069, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-

5006, Sitko I. G. ORCID: 0000-0002-3252-550X, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-3119-6758, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: borisrudenko@inbox.ru

Received: 09/09/2021

Revision Received: 13/10/2021

Accepted: 08/11/2021

For citation: Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K., Sitko I. G., Shukurov F. B., Shanoyan A. S., Drapkina O. M. Hemorrhagic complications after endovascular interventions and the effectiveness of vascular closure devices. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3046. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3046

ГБА — глубокая бедренная артерия, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОБА — общая бедренная артерия, ОШ — отношение шансов, ПБА — поверхностная бедренная артерия, СЗУ — сосудистые закрывающие устройства.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в среднем от них ежегодно умирают ~18 млн человек, что составляет 31% случаев от всех летальных исходов, ~85% этих смертей происходит в результате инфаркта миокарда и/или инсульта. За последние годы эндоваскулярные методы заняли лидирующие позиции в лечении патологии различных сосудистых бассейнов (коронарные, брахиоцефальные артерии, артерии нижних конечностей и др.). Однако несмотря на малоинвазивный характер эндоваскулярных вмешательств, их проведение всегда связано с пункцией артерии. При этом сложные процедуры связаны с пункцией бедренной артерии, что неизбежно увеличивает риск послеоперационных кровотечений.

Послеоперационные кровотечения представляют собой грозные осложнения, поскольку даже в отсутствие нарушений гемодинамики, могут приводить к гиперкоагуляционному ответу, послеоперационным тромбозам и повышению послеоперационной летальности [1]. К примеру, забрюшинная гематома, формирование которой наблюдается в 0,15-0,5% случаев, приводит к летальному исходу в 6,6% [2-4]. В настоящее время лечение многих заболеваний связано с назначением антиагрегантов, инфузионные формы которых (блокаторы P_{2b}/P_{3a} рецепторов тромбоцитов) также назначаются при осложненных эндоваскулярных процедурах для профилактики тромбообразования. Многим пациентам показан прием не прямых антикоагулянтов (варфарин) или новых оральных антикоагулянтов (НОАК) — ингибиторов тромбина (дабигатран), ингибиторов фактора Ха (ривароксабан). Применение этих препаратов у пациентов с предстоящим эндоваскулярным ле-

чением также увеличивает риск послеоперационных кровотечений [5, 6]. Показания и противопоказания к применению антикоагулянтной терапии оцениваются с помощью шкал: CHADS₂ (Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball)), CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category, шкала для оценки риска тромбоэмболических 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), которые успешно внедрены в клиническую практику [7]. Тем не менее, оценка при помощи этих шкал рисков тромбоза и кровотечения не учитывает наличие эндоваскулярного вмешательства. Не существует единого мнения, насколько безопасно назначение антикоагулянтов пациентам с предстоящими эндоваскулярными процедурами. В последнее время в качестве альтернативы мануальному гемостазу активно применяются различные сосудистые закрывающие устройства (СЗУ). Эффективность этих устройств изучена недостаточно, а их рутинное применение вызывает сомнения у многих специалистов. Незнанием остается и вопрос, в каких клинических ситуациях и при наличии каких факторов наиболее оправдано выполнение гемостаза с СЗУ. Таким образом, на сегодняшний день остается актуальным выявление факторов (демографических, клинических, медикаментозных и технических), ассоциированных с развитием геморрагических осложнений после эндоваскулярных процедур, а также изучение сравнительной эффективности СЗУ и мануального гемостаза.

Материал и методы

Выполненная работа представляет собой наблюдательное нерандомизированное исследование 423 пациентов с атеросклерозом различной локализации (коронарные, брахиоцефальные, периферические артерии), которым эндоваскулярное вмешательство выполнено бедренным доступом, а гемостаз произведен либо мануально, либо с помощью СЗУ. Отбор пациентов проводился на ретро- и проспективной основе в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России и в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «Городская клиническая больница имени М. П. Кончаловского ДЗМ». Ретроспективная часть исследования выполнялась на основе анализа архивных данных историй болезни и записей ангиограмм. Перед процедурой у каждого пациента было получено письменное информированное согласие как на эндоваскулярное вмешательство, так и на применение СЗУ.

Критерии включения:

- использование бедренного доступа;
- применение двойной антиагрегантной терапии;
- дуплексное сканирование бедренной артерии через сут. после процедуры.

Критерии не включения:

- наличие острых воспалительных заболеваний;
- доступ через синтетический протез;
- доказанные нарушения свертывающей системы крови.

Пациенты были разделены на 2 группы: группа I — мануальный гемостаз (n=118), группа II — гемостаз с использованием СЗУ шовного типа (n=305). Исследовались следующие параметры: демографические и клинические характеристики пациента — возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ); наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, достижение целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности в соответствии с уровнем риска; медикаментозная терапия — антигипертензивная, гиполипидемическая, антикоагулянтная и антиагрегантная; характеристика артериального доступа — пункция одной или обеих стенок артерии, пункции общей бедренной артерии (ОБА), поверхностной бедренной артерии (ПБА); пункция глубокой бедренной артерии (ГБА), наличие кальциноза артерии доступа; диаметр интродьюсера (6, 7, 8 Fr), предшествующие пункции артерии.

Гемостаз считался успешным при отсутствии следующих осложнений: наружное кровотечение и гематома мягких тканей бедра, потребовавшая дополнительных лечебных мероприятий — гемотрансфузии, хирургического ушивания; забрюшинная гематома; ложная аневризма; артериовенозная фистула. Рассчитывались время гемостаза (время от момента удаления интродьюсера до наложения повязки, оценивалось в мин); длительность иммобилизации (считалась от момента наложения давящей повязки до активизации пациента, измерялась в час); длительность госпитализации (считалась от момента проведения вмешательства до выписки пациента из стационара, измерялась в сут.).

Эндоваскулярные вмешательства и медикаментозная терапия

Эндоваскулярные вмешательства выполнялись в плановом и экстренном порядке на коронарном и перифе-

рическом (брахиоцефальные, почечные артерии, артерии нижних конечностей) сосудистых бассейнах. Бедренный доступ использовался в рутинном порядке при использовании интродьюсеров диаметром ≥ 7 Fr; в случае применения интродьюсера диаметром 6 Fr вмешательство через бедренную артерию выполнялось при невозможности использования радиального доступа (окклюзия радиальной артерии, выраженная извитость подключичного сегмента, безуспешность пункции радиальной артерии). При плановых вмешательствах пациенты принимали ацетилсалициловую кислоту (аспирин) 100 мг/сут. и клопидогрел (плавикс) 75 мг/сут. Экстренные пациенты получали нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг и 300 мг ацетилсалициловой кислоты.

Пациентам, получающим антикоагулянтную терапию, плановое вмешательство выполнялось в зависимости от вида используемого антикоагулянта (варфарин или НОАК): в случае приема варфарина после снижения международного нормализованного отношения (МНО) < 2 единиц, в случае приема НОАК — через сут. после отмены препарата. В случае экстренного выполнения вмешательства прерывание приема антикоагулянтов не проводилось. В случае развития осложнений (тромбоз, развитие синдрома отсутствия кровотока) интраоперационно проводилась инфузия блокаторов гликопротеиновых P2b/P3a рецепторов тромбоцитов.

У пациентов с плановым вмешательством подбиралась оптимальная медикаментозная терапия до процедуры с целью достижения целевых значений показателей липидного спектра и артериального давления. У больных с экстренным вмешательством медикаментозная терапия подбиралась после процедуры.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft, USA). Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения по Колмогорову-Смирнову. Применялись непараметрические методы, значения этих признаков представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Частоты качественных признаков представлены в процентах. Определение различий по качественным признакам проводили с использованием критерия Фишера, критический уровень значимости при сравнении двух групп принимали $< 0,05$. Анализ отношения вероятностей в группах сравнения проводился с вычислением отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (ДИ). Выделение независимых предикторов исследуемых событий определяли методом логистической регрессии с бинарной зависимой переменной (есть осложнение/нет осложнения) с использованием критерия Вальда.

Результаты

В целом среди вошедших в исследование пациентов преобладали мужчины (57,7%), сахарный диабет 2 типа выявлен в 17,0% случаев, гипертоническая болезнь — в 82,7% случаев. Детальная клиническая характеристика пациентов по группам представлена в таблице 1.

Характеристики бедренного доступа представлены в таблице 2. Исследуемые группы были сопоставимы по всем клиническим и анатомическим параметрам.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	СЗУ (n=305)	Мануальный гемостаз (n=118)	p
Возраст, лет	66 [56; 74]	64 [55; 73]	0,131
Мужчины, n (%)	169 (55,4%)	75 (63,6%)	0,194
ИМТ, кг/м ²	29,3 [26,79; 32,15]	29,55 [26,88; 32,2]	0,578
Целевые значения ХС ЛНП, n (%)	235 (77,1%)	87 (73,7%)	0,579
ОКС с подъемом ST, n (%)	76 (24,9%)	29 (24,6%)	0,738
ОКС без подъема ST, n (%)	78 (25,6%)	31 (26,3%)	0,528
Стабильная стенокардия напряжения II-IV ФК, n (%)	151 (49,5%)	58 (49,2%)	0,673
Гипертоническая болезнь, n (%)			
0	53 (17,4%)	20 (16%)	0,944
I	10 (3,3%)	3 (2,5%)	0,887
II	75 (24,6%)	32 (27,1%)	0,751
III	165 (54,8%)	63 (53,4%)	0,156
Сахарный диабет, n (%)	53 (17,4%)	19 (16,1%)	0,839
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)	305 (100%)	118 (100%)	0,929
Антикоагулянтная терапия, n (%)	71 (23,3%)	28 (23,7%)	0,821
Блокаторы Пв/IIIa рецепторов, n (%)	31 (10,2%)	14 (11,9%)	0,275
Антигипертензивная терапия, n (%)	250 (82%)	98 (83,1%)	0,488
Гиполипидемическая терапия, n (%)	230 (75,4%)	85 (72%)	0,351

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОКС — острый коронарный синдром, СЗУ — сосудистые закрывающие устройства, ФК — функциональный класс, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 2

Характеристика бедренного доступа

Ангиографические показатели, n (%)	СЗУ (n=305)	Мануальный гемостаз (n=118)	p
Кальциноз артерии доступа	174 (57,05%)	68 (57,6%)	0,915
Пункция ОБА	272 (89,2%)	105 (89%)	0,999
Прокол передней стенки артерии	217 (71,2%)	82 (69,5%)	0,932
Прокол передней и задней стенок артерии	55 (18%)	23 (19,5%)	0,784
Пункция ПБА	21 (6,98%)	8 (6,78%)	0,999
Пункция ГБА	12 (3,93%)	5 (4,24%)	1,000
Пункции бедренной в анамнезе	30 (9,84%)	11 (9,32%)	0,982

Примечание: ГБА — глубокая бедренная артерия, ОБА — общая бедренная артерия, СЗУ — сосудистые закрывающие устройства.

Таблица 3

Осложнения в исследуемых группах

Вид осложнения, n (%)	СЗУ (n=305)	Мануальный гемостаз (n=118)	p
Гематома мягких тканей бедра и наружное кровотечение	6 (2%)	5 (4,2%)	0,306
Забрюшинная гематома	1 (0,3%)	2 (1,7%)	0,192
Ложная аневризма	2 (0,7)	3 (5,1%)	0,139
Артериовенозная фистула	3 (1%)	3 (1,8%)	0,357
Итого	12 (2,95%)	13 (11%)	0,021

Примечание: СЗУ — сосудистые закрывающие устройства.

Результаты проведенного гемостаза представлены в таблице 3. Суммарное количество осложнений (гематома мягких тканей бедра или наружное кровотечение, забрюшинная гематома, ложная аневризма, артериовенозная фистула) в группе использования СЗУ было достоверно ниже по сравнению с мануальным гемостазом.

При сравнительном анализе результатов гемостаза в группе с использованием СЗУ наблюдалось достоверно меньшее время гемостаза, меньшее время иммобилизации и госпитализации пациентов по сравнению с мануальным гемостазом (таблица 4).

По данным однофакторного анализа выявлено, что в группе мануального гемостаза факторами,

Таблица 4

Результаты гемостаза в исследуемых группах

Показатель, Ме [Q1; Q3]	СЗУ (n=305)	Мануальный гемостаз (n=118)	p
Время гемостаза, мин	3,1 [2,1; 4,3]	22,25 [17,9; 24,6]	0,001
Длительность иммобилизации, ч	4,1 [3,4; 4,7]	20,6 [19,3; 22,4]	0,001
Длительность госпитализации, сут.	4 [3; 6]	8 [8; 9]	0,001

Примечание: СЗУ — сосудистые закрывающие устройства.

Таблица 5

Однофакторный анализ характеристик, ассоциированных с геморрагическими осложнениями после мануального гемостаза

Клинические и морфологические характеристики	ОШ	95% ДИ
Блокаторы Пб/Ппа рецепторов тромбоцитов	7,74*	2,72-11,44
Антикоагулянты	4,11*	1,45-7,15
Сахарный диабет	3,44*	1,52-6,1
Возраст >65 лет	4,12*	1,68-4,87
Женский пол	2,71*	1,41-4,57
Артериальная гипертензия	0,75	0,35-3,62
ИМТ >30, кг/м ²	5,22*	1,73-8,14
ИМТ — 25-30, кг/м ²	1,84	0,54-2,91
ИМТ — 18,5-25, кг/м ²	1,25	0,56-1,87
Пункция ПБА	3,11*	1,49-8,26
Пункция ГБА	5,44*	1,92-12,25
Пункция передней стенки ОБА	0,94	0,35-1,98
Пункция обеих стенок ОБА	1,02	0,44-1,81
Кальциноз артерии доступа	6,81*	1,28-11,31
Интродьюсер >6 Fr	8,45*	2,34-15,85
Предшествующие пункции артерии	5,76*	1,84-11,02

Примечание: * — $p < 0,05$; ГБА — глубокая бедренная артерия, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОБА — общая бедренная артерия, ОШ — отношение шансов, ПБА — поверхностная бедренная артерия.

Таблица 6

Однофакторный анализ характеристик, ассоциированных с геморрагическими осложнениями после использования СЗУ

Клинические и морфологические характеристики	ОШ	95% ДИ
Блокаторы Пб/Ппа рецепторов тромбоцитов	9,82*	1,84-13,52
Антикоагулянты	1,89	0,39-2,62
Сахарный диабет	1,31	0,44-3,81
Возраст >65 лет	1,58	0,52-3,11
Женский пол	1,35	0,52-2,84
Артериальная гипертензия	0,64	0,21-1,74
ИМТ >30, кг/м ²	0,92	0,23-2,55
ИМТ — 25-30, кг/м ²	0,72	0,24-2,58
ИМТ — 18,5-25, кг/м ²	0,37	0,15-2,15
Пункция ПБА	5,71*	1,34-9,48
Пункция ГБА	2,89*	1,12-7,16
Пункция передней стенки ОБА	0,49	0,16-1,56
Пункция обеих стенок ОБА	1,84	0,32-1,89
Пункция двух стенок артерии	1,56	0,39-3,51
Кальциноз артерии доступа	1,16	0,38-2,86
Интродьюсер >6 Fr	0,78	0,29-3,53
Предшествующие пункции артерии	1,57	0,75-2,69

Примечание: * — $p < 0,05$; ГБА — глубокая бедренная артерия, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОБА — общая бедренная артерия, ОШ — отношение шансов, ПБА — поверхностная бедренная артерия.

Таблица 7

Многофакторный анализ независимых предикторов
геморрагических осложнений

Переменная	β –коэффициент	SE (β)	p	ОШ	95% ДИ
Константа	-4,559	0,503	0,0000	0,010	
Блокаторы Пб/Ша рецепторов тромбоцитов	3,227	0,872	0,001	18,15	4,628-43,721
Пункция ПБА	2,917	0,672	0,001	12,242	3,999-37,487
Пункция ГБА	4,647	1,501	0,002	69,0	25,080-91,194

Примечание: ГБА — глубокая бедренная артерия, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ПБА — поверхностная бедренная артерия, SE — ошибка среднего.

влияющими на частоту геморрагических осложнений, являются: использование во время процедуры блокаторов Пб/Ша рецепторов тромбоцитов, прием непрямых и пероральных антикоагулянтов, женский пол, возраст пациента >65 лет, наличие сахарного диабета, ИМТ >30 кг/м², кальциноз артерии доступа, пункция ПБА или ГБА, использование интродьюсера >6 Fr, пункция артерии в анамнезе (таблица 5).

Аналогичный анализ после применения СЗУ показал, что факторами, ассоциированными с развитием геморрагических осложнений, являются использование блокаторов Пб/Ша рецепторов тромбоцитов и нарушении техники доступа (пункция ПБА или ГБА) (таблица 6).

При включении всех характеристик со значением $p < 0,05$ в модель логистической регрессии выявлено, что пункция ПБА и ГБА, применение блокаторов Пб/Ша рецепторов тромбоцитов являются независимыми предикторами возникновения геморрагических осложнений (таблица 7).

Обсуждение

В проведенном исследовании выявлен ряд факторов, способствующих возникновению геморрагических осложнений, — как демографических, так и клинических, включая особенности медикаментозной терапии во время вмешательства, анатомические параметры места пункции. Изучена эффективность современных СЗУ в снижении риска развития осложнений по сравнению с традиционным мануальным гемостазом. В настоящем исследовании СЗУ показали высокую эффективность и безопасность: общая частота развития геморрагических осложнений в группе СЗУ была достоверно ниже по сравнению с мануальным гемостазом — 2,95 vs 11% ($p=0,001$). Зарегистрировано достоверное снижение времени иммобилизации и госпитализации у пациентов после СЗУ по сравнению с мануальной компрессией — 4,1 vs 20,6 час ($p=0,001$); 4 vs 8 дней ($p=0,001$), соответственно; пациентам с меньшим количеством геморрагических осложнений требуется меньше дополнительных лечебных мероприятий (повторная компрессия, гемотрансфузия, хирургическое ушивание

и др.) и у них меньше риск тромботических осложнений.

В первых крупных исследованиях по изучению способности СЗУ снижать риск геморрагических осложнений были получены неоднозначные результаты. Согласно данным одного из крупных метаанализов, использование СЗУ приводило к снижению риска образования гематом, тем не менее, достоверного снижения других осложнений отмечено не было [8]. Некоторые исследования также сообщали о снижении частоты таких осложнений, как гематома и ложная аневризма артерии по сравнению с мануальным гемостазом [9, 10], другие демонстрировали только повышение уровня комфорта и уменьшение времени гемостаза без влияния на частоту осложнений [11, 12]. Первые неоднозначные и противоречивые результаты применения закрывающих устройств можно объяснить как малым опытом их использования оперирующим персоналом, так и различными механизмами гемостатического воздействия на сосудистую стенку. Принцип действия одного из устройств (Angioseal), которое стало рутинно применяться для достижения гемостаза, основан на двухсторонней компрессии пункционного отверстия коллагеновым материалом. По данным отдельных источников, при завершении процедуры с помощью устройства Angioseal сосудистые осложнения в месте пункции встречались менее чем в 3% случаев [13]. Несмотря на простоту использования устройства Angioseal, многие исследователи ставят под сомнение его эффективность и способность снижать частоту развития местных осложнений. Обладая высокой эффективностью в достижении гемостаза, устройство Angioseal в некоторых работах показало увеличение сосудистых осложнений через несколько сут. после процедуры [14]. Возможным механизмом этого, по данным отдельных источников, является замедленное заживление места пункции вследствие компрессионного двухстороннего воздействия на стенку сосуда [15, 16]. По данным одного из исследований, эффективный гемостаз был достигнут в 98,3% случаев использования Angioseal, в то же время частота отсроченных осложнений (на 3–4 сут. после процедуры) составила 7% [17].

В настоящем исследовании в группе СЗУ были использованы устройства шовного типа (Perclose), в качестве контрольной группы — мануальный гемостаз. В литературных источниках есть подтверждения достоверного снижения частоты местных осложнений при использовании этого типа устройства; в исследованиях Fram D, et al, Ward T, et al. отмечен достоверно меньший уровень геморрагических осложнений после использования устройства Perclose [18, 19]. В нашей работе также была продемонстрирована высокая эффективность устройства данного типа: частота геморрагических осложнений была достоверно ниже по сравнению с мануальным гемостазом, что может быть обусловлено техническими преимуществами шовного гемостаза — эффективное ушивание пункционного отверстия, минимальная травматизация окружающих тканей.

В течение длительного времени изучению факторов риска развития геморрагических осложнений в месте пункции не уделялось должного внимания. Долгое время считалось, что основным механизмом развития сосудистых осложнений является нарушение методики пункции — прокол двух стенок ОБА, либо пункция сосудов ниже бифуркации ОБА — ПБА или ГБА. С возрастанием количества и сложности эндоваскулярных процедур количество местных сосудистых осложнений также стало пропорционально увеличиваться. В этой связи стало появляться большее количество исследований, посвященных выявлению факторов риска кровотечений, поскольку даже при технически правильной пункции бедренной артерии частота развития осложнений оставалась, по данным различных авторов, на уровне 3-10% [20, 21].

Большинство накопленных к настоящему времени литературных данных продемонстрировали, что отклонение от стандартной методики пункции ОБА являлось частым, но не единственным фактором риском развития местных сосудистых осложнений. В исследовании Koreny M, et al., было доказано, что пункция сосуда ниже бифуркации ОБА ассоциирована с увеличением количества подкожных гематом и наружных кровотечений [22]. Большинство исследователей объясняют высокий уровень осложнений при пункции сосудов ниже бифуркации ОБА более глубоким их залеганием в мышечной массе, что затрудняет мануальную компрессию. Помимо этого, пункция ГБА часто сопряжена с повреждением бедренной вены, проходящей между ГБА и ПБА, что может стать причиной формирования артериовенозной фистулы. Длительное персистирование фистулы может приводить к значительному объему артериовенозного сброса, перегрузке правых отделов сердца и, в конечном итоге, к необходимости хирургической перерезки.

В отличие от пункции дистально расположенных сосудов (ПБА или ГБА), пункция в традиционной зоне (ОБА) на любом уровне не является достоверным фактором развития геморрагических осложнений. В исследованиях Schnyder G, et al., Sreeram S, et al. продемонстрировано, что пункция ОБА при проколе обеих стенок не была достоверно ассоциирована с повышенным количеством осложнений, включая кровотечение и забрюшинную гематому [23, 24]. Забрюшинная гематома — наиболее опасное осложнение, поскольку его ранняя диагностика затруднена из-за отсутствия видимых признаков кровотечения, а забрюшинное пространство может аккумулировать большой объем крови. В вышеупомянутом исследовании Sreeram S, et al. [24] продемонстрировано, что достоверно увеличивают вероятность забрюшинного кровотечения такие факторы, как женский пол и возраст >65 лет. В другом исследовании были выявлены следующие факторы, ассоциированные с развитием забрюшинной гематомы — женский пол, возраст >65 лет, а также использование антикоагулянтов [25]. Морфологические обследования в этих работах не выявили перфорирующих отверстий в стенке магистральных сосудов, которые могли бы привести к развитию кровотечения. В то же время, отдельные патогистологические исследования указывают на особенности строения пахового канала, которые могут способствовать развитию жизнеугрожающих осложнений [26]. Диаметр бедренного кольца у женщин (1,8 см) в ~1,5 раза больше аналогичного параметра у мужчин (1,2 см). Сосудистая лакуна, через которую из забрюшинного пространства проходят ОБА и вена на переднюю поверхность бедра, в норме представляет собой плотное образование. Однако с возрастом и снижением эластичности окружающих тканей, особенно у пациентов женского пола вследствие анатомических особенностей строения малого таза, возможно расширение бедренного кольца и формирование бедренного канала, что способствует распространению кровотечения в забрюшинное пространство.

Увеличение количества технически сложных процедур заставило исследователей обратить пристальное внимание на поиск факторов риска сосудистых осложнений с целью профилактики их развития. В некоторых исследованиях упоминаются такие предикторы осложнений, как извитость артерии доступа, выраженный кальциноз и применение блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов [27]. Другие работы продемонстрировали увеличение осложнений при следующих факторах: женский пол, гипертония, пункция ОБА в зоне рубца [28].

Появление СЗУ шовного типа позволило по-новому взглянуть на проблему геморрагических осложнений и возможностей снижения их развития.

Как и в большинстве литературных источников, в настоящем исследовании факторами, повышающими вероятность осложнений после мануальной компрессии, являлись: применение блокаторов Пб/Пш гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, непрямых и пероральных антикоагулянтов, возраст >65 лет, наличие сахарного диабета, ИМТ >30 кг/м², пункция ПБА и ГБА, использование интродьюсера диаметром >6 Fr, кальциноз и предшествующие пункции ОБА. Как продемонстрировали результаты представленной работы, использование СЗУ эффективно снижало количество осложнений в большинстве клинических ситуаций, ассоциированных с высокой вероятностью кровотечения после мануальной компрессии. Проведенный многофакторный анализ показал, что предикторами развития осложнений независимо от вида гемостаза является применение блокаторов Пб/Пш гликопротеиновых рецепторов и пункция вне безопасной зоны (ПБА или ГБА).

Ограничения исследования: отсутствие рандомизации, отсутствие длительных сроков наблюдения (срок наблюдения ограничен госпитальным периодом).

Заключение

Проведение гемостаза СЗУ шовного типа достоверно снижает частоту геморрагических ослож-

нений по сравнению с мануальной компрессией — 2,95 vs 11% (p=0,001). В группе СЗУ показатели гемостаза достоверно отличались от группы мануальной компрессии: время гемостаза — 3,1 vs 22,3 мин (p=0,001), длительность иммобилизации пациента — (4,1 vs 20 час (p=0,001), длительность госпитализации — 4 vs 8 дней (p=0,001). Использование мануальной компрессии ассоциировано с развитием геморрагических осложнений при следующих факторах: женский пол, возраст >65 лет, наличие сахарного диабета, использование во время процедуры непрямых и пероральных антикоагулянтов, кальциноз артерии доступа; предшествующие пункции артерии, использование интродьюсера диаметром >6 Fr, пункция ПБА или ГБА. Предикторами развития геморрагических осложнений при мануальном гемостазе и использовании СЗУ являются: использование блокаторов Пб/Пш гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, нарушение методики бедренного доступа с пункцией ПБА либо ГБА. Для подтверждения эффективности СЗУ и целесообразности их рутинного клинического применения необходимо проведение более крупных рандомизированных исследований.

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

Литература/References

- Dencker D, Pedersen F, Engström T. Major femoral vascular access complications after coronary diagnostic and interventional procedures: a Danish register study. *Int J Cardiol.* 2016;202:604-8. doi:10.1016/j.ijcard.2015.09.018.
- Crudu V, Blankenship J, Berger P. Complications related to access site after percutaneous coronary interventions: are the adverse events underreported? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77:643-7. doi:10.1002/ccd.22759.
- Tremmel JA, Tibayan YD, O'Loughlin AJ. Most accurate definition of a high femoral artery puncture: aiming to better predict retroperitoneal hematoma in percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80:37-42. doi:10.1002/ccd.23175.
- Trimarchi S, Smith DE, Share D. BMC2 Registry. Retroperitoneal hematoma after percutaneous coronary intervention: prevalence, risk factors, management, outcomes, and predictors of mortality: a report from the BMC2 (Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium) registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:845-50. doi:10.1016/j.jcin.2010.05.013.
- Tavris DR, Wang Y, Jacobs S. Bleeding and vascular complications at the femoral access site following percutaneous coronary intervention (PCI): Evaluation of hemostasis strategies. *J Invasive Cardiol.* 2012;24:328-34.
- Verheugt FW, et al. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:191-7. doi:10.1016/j.jcin.2010.10.011.
- Poli D, Antonucci E, Pengo V, et al. Comparison of HAS-BLED and HAS-BED Versus CHADS 2 and CHA 2 DS 2 VASC Stroke and Bleeding Scores in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017;119(7):1012-6. doi:10.1016/j.amjcard.2016.12.007.
- Jiang J, Zou J, Ma H. Network Meta-analysis of Randomized Trials on the Safety of Vascular Closure Devices for Femoral Arterial Puncture Site Hemostasis. *Sci. Rep.* 2015;5:13761. doi:10.1038/srep13761.
- Chevalier B, Lancelin B, Koning R, et al. Effect of a closure device on complication rates in high-local-risk patients: Results of a randomized multicenter trial. *Catheter Cardio Vasc Interv.* 2003;58:285-91. doi:10.1002/ccd.10431.
- Bhatty S, Cooke R, Shetty R. Femoral vascular access-site complications in the cardiac catheterization laboratory: diagnosis and management. *Interv Cardiol.* 2011;3(4):503-14. doi:10.2217/ica.11.49.
- Boschewitz JM, Pieper CC, Andersson M. Efficacy and time-to-hemostasis of antegrade femoral access closure using the Exoseal vascular closure device: A retrospective single-center study. *Eur J Endovasc Surg.* 2014;48:585-91. doi:10.1016/j.ejvs.2014.08.006.
- Dauerman HL, Applegate RJ, Cohen DJ. Vascular closure devices. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1617-26. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.028.
- Kamusella P, Wissgott C, Jahnke T. Percutaneous Vascular Closure System Based on an Extravascular, Bioabsorbable Polyglycolic Plug (ExoSeal): Results from 1000 Patients. *Med Insights Cardiol.* 2015;8(Suppl 2):49-52. doi:10.4137/CMC.S15229.
- Georg Y, Thaveau F, Lejay A, et al. Arterial thrombosis after using Angio-Seal. *Ann Vasc Surg.* 2011;25:1078-93. doi:10.1016/j.avsg.2010.11.021.

15. Sheth RA, Walker TG, Saad WE. Quality improvement guidelines for vascular access and closure device use. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25:73-84. doi:10.1016/j.jvir.2013.08.011.
16. Grandhi R, Zhang X, Panczykowski D, Choi P. Incidence of delayed angiographic femoral artery complications using the EXOSEAL vascular closure device. *Interv Neuroradiol*. 2015;21(3):401-6. doi:10.1177/1591019915581776.
17. Kamusella PC, Lüdtke CW, Scheer F. Haemostasis with the FISH Vascular Closure Device after 6 French Transfemoral Accesses in Interventional Radiology: Clinical Results. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(2):TC05-7. doi:10.7860/JCDR/2017/21939.9372.
18. Fram DB, Giri S, Jamil G. Suture closure of the femoral arteriotomy following invasive cardiac procedures: a detailed analysis of efficacy, complications, and the impact of early ambulation in 1200 consecutive, unselected cases. *Cathet Cardiovasc Interv*. 2001;53:163-73. doi:10.1002/ccd.1143.
19. Ward TJ, Weintraub JL. Vascular closure device update. *Endovasc Today*. 2012;11:51-6.
20. Kwok CS, Rao SV, Myint PK. Major bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2014;1:e000021. doi:10.1136/openhrt-2013-000021.
21. Kolluri R, Fowler B, Nandish S. Vascular access complications: Diagnosis and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2013;15:173-87. doi:10.1007/s11936-013-0227-8.
22. Koreny M, Riedmuller E, Nikfardjam M. Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;291:350-7. doi:10.1001/jama.291.3.350.
23. Schnyder G, Sawhney N, Whisenant B, et al. Common femoral artery anatomy is influenced by demographics and comorbidity: implications for cardiac and peripheral invasive studies. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;53(3):289-95. doi:10.1002/ccd.1169.
24. Sreeram S, Lumsden AB, Miller JS, et al. Retroperitoneal hematoma following femoral arterial catheterization: a serious and often fatal complication. *Am Surg*. 1993;59(2):94-8.
25. Ahmed B, Lischke S, De Sarno M, et al. Gender related differences in predictors of vascular complications: role of vessel size and BMI. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36:84-90. doi:10.1007/s11239-012-0847-y.
26. Shanmugam VB, Harper R, Meredith I, et al. An overview of PCI in the very elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12:174-84. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.02.012.
27. Farouque HMO, Tremmel JA, Shabari FR, et al. Risk factors for the development of retroperitoneal hematoma after percutaneous coronary intervention in the era of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and vascular closure devices. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:363-8. doi:10.1016/j.jacc.2004.10.042.
28. Ratib K, Mamas MA, Anderson SG, Bhatia G. British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Access site practice and procedural outcomes in relation to clinical presentation in 439,947 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the United Kingdom. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1pt A):20-9. doi:10.1016/j.jcin.2014.06.026.

Госпитальные результаты лечения пациентов с острым коронарным синдромом с применением дистального лучевого доступа

Михеева Ю. В.¹, Куртасов Д. С.², Огурцов П. П.¹, Колединский А. Г.^{1,2,3}

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. Москва; ²ГБУЗ МО Сергиево-Посадская районная больница. Сергиев Посад, Московская область; ³ООО СМ-Клиника. Москва, Россия

Эндоваскулярные методы являются ведущими в лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Традиционно применяется лучевой доступ (ТЛД), однако он имеет свои недостатки. Дистальный лучевой доступ (ДЛД) является альтернативой ТЛД, но результаты его использования у пациентов с ОКС неоднозначны. **Цель.** Оценить безопасность и эффективность сосудистых доступов, госпитальные результаты лечения пациентов с ОКС с использованием ДЛД по сравнению с ТЛД.

Материал и методы. В одноцентровое проспективное рандомизированное исследование включены 264 пациента с ОКС. Изучены 2 группы (гр.): в 1 гр. (n=132) применялся ДЛД, во 2 гр. (n=132) — ТЛД. По исходным клиническим, лабораторным и ангиографическим данным группы были однородны.

Результаты. Во время чрескожного коронарного вмешательства 184 пациентам имплантировано 240 стентов с лекарственным покрытием. У 10 пациентов была отмечена конверсия доступа: с ДЛД на ТЛД в 2,3% случаев (n=3), с ДЛД на бедренный — 3,0% (n=4), с ТЛД на бедренный у 2,3% (n=3). Среднее время пункции составило 125,1±11,9 с в 1 гр. и 58,8±8,2 с во 2 гр. (p<0,00005). Разницы в общем времени выполнения вмешательства не было: 30,5±7,1 мин в 1 гр. и 29,4±4,6 мин во 2 гр. (p=0,1428). Время гемостаза достоверно выше в группе ТЛД: 354,2±28,1 vs 125,4±15,3 мин в 1 гр. (p<0,00005). При использовании ДЛД отмечали меньшую частоту возникновения гематом — 0,8 (n=1) vs 7,0% (n=9) случаев (p=0,019), меньшую частоту спазма — 5,6 (n=7) vs 13,2% (n=17) (p=0,039) и ок-

клюзии лучевой артерии — 0,8 (n=1) vs 6,2% (n=8) (p=0,036). Число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) в обеих группах было сопоставимым: 10,4% (n=13) в 1 гр. и 10,1% (n=13) во 2 гр. (p=0,932).

Заключение. Применение ДЛД не увеличивает общее время процедуры по сравнению с ТЛД. Частота серьезных осложнений сопоставима в обеих исследуемых группах. При использовании ДЛД значительно ниже частота местных осложнений по сравнению с ТЛД. Таким образом, ДЛД может быть альтернативой ТЛД, однако для окончательных выводов необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: дистальный лучевой доступ, анатомическая табакерка, острый коронарный синдром.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/09-2021

Рецензия получена 18/10-2021

Принята к публикации 01/11-2021



Для цитирования: Михеева Ю. В., Куртасов Д. С., Огурцов П. П., Колединский А. Г. Госпитальные результаты лечения пациентов с острым коронарным синдромом с применением дистального лучевого доступа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3070. doi:10.15829/1728-8800-2021-3070

In-hospital outcomes of treatment of patients with acute coronary syndrome using distal radial access

Mikheeva Yu. V.¹, Kurtasov D. S.², Ogurtsov P. P.¹, Koledinsky A. G.^{1,2,3}

¹Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; ²Sergiyev Posad District Hospital. Sergiyev Posad, Moscow region; ³LLC SM-Clinic. Moscow, Russia

Endovascular methods are leading in the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS). Transradial access (TRA) is traditionally used, but there are some disadvantages. Distal transradial access (dTRA) is an alternative to conventional TRA, but its outcomes in patients with ACS are controversial.

Aim. To evaluate the safety and efficacy of vascular accesses, as well as in-hospital outcomes of treatment of patients with ACS using conventional TRA versus dTRA.

Material and methods. This single-center, prospective, randomized study included 264 patients with ACS, which were divided into 2 groups: group 1 (n=132) — dTRA, group 2 (n=132) — TRA. The groups were comparable in the initial clinical, laboratory and angiographic characteristics.

Results. During percutaneous coronary intervention, 240 drug-eluting stents were implanted in 184 patients. In 10 patients, access was converted: from dTRA to TRA in 2,3% (n=3), from dTRA to femoral —

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: juliya.sp@mail.ru

Тел.: +7 (977) 727-55-25

[Михеева Ю. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института, врач кардиолог, врач функциональной диагностики, врач по специальности "рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение", ORCID: 0000-0003-3224-2306, Куртасов Д. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения сосудистого центра, эндоваскулярный хирург, ORCID: 0000-0001-6071-3406, Огурцов П. П. — д.м.н., профессор, декан факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института, директор "Центра изучения печени РУДН" (годы жизни — 1960-2020), ORCID: 0000-0001-7939-891X, Колединский А. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, руководитель сосудистого центра, кардиолог, эндоваскулярный хирург, ангиохирург, кардиохирург, заместитель главного врача по сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-7274-0276].

3,0% (n=4), from dTRA to femoral in 2,3% (n=3). The mean puncture time was 125,1±11,9 s in group 1 and 58,8±8,2 s in group 2 (p<0,00005). There was no difference in the total intervention duration as follows: 30,5±7,1 min and 29,4±4,6 min (p=0,1428), respectively. The time to hemostasis was significantly higher in the TRA group: 354,2±28,1 vs 125,4±15,3 min in group 1 (p<0,00005). When using dTRA, a lower incidence of hematomas (0,8 (n=1) vs 7,0% (n=9) (p=0,019)), spasm (5,6 (n=7) vs 13,2% (n=17) (p=0,039)) and radial artery occlusion (0,8 (n=1) vs 6,2% (n=8) (p=0,036)). The number of major adverse cardiac events (MACE) in both groups was comparable: 10,4% (n=13) and 10,1% (n=13) in group 1 and 2, respectively (p=0,932).

Conclusion. The use of dTRA does not increase the total procedure duration compared to conventional TRA. The complication rate was comparable in both study groups. When dTRA was used, the incidence of local complications was significantly lower compared to conventional TRA. Thus, dTRA can be an alternative to conventional TRA, but large randomized trials are required for final conclusions.

Keywords: distal transradial access, anatomical snuff box, acute coronary syndrome.

Relationships and Activities: none.

Mikheeva Yu. V.* ORCID: 0000-0003-3224-2306, Kurtasov D. S. ORCID: 0000-0001-6071-3406, Ogurtsov P. P. ORCID: 0000-0001-7939-891X, Koledinsky A. G. ORCID: 0000-0001-7274-0276.

*Corresponding author:
juliya.sp@mail.ru

Received: 24/09-2021

Revision Received: 18/10-2021

Accepted: 01/11-2021

For citation: Mikheeva Yu. V., Kurtasov D. S., Ogurtsov P. P., Koledinsky A. G. In-hospital outcomes of treatment of patients with acute coronary syndrome using distal radial access. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3070. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3070

ГЛВ ЛА — глубокая ладонная ветвь лучевой артерии, ДЛД — дистальный лучевой доступ, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ТЛД — традиционный лучевой доступ, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭВП — эндоваскулярная процедура, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, *a. radialis* — лучевая артерия, MACE — Major Adverse Cardiovascular Events, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

В лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) одно из первостепенных мест отводится эндоваскулярным методам. Их применение позволяет достичь значительного снижения летальности, улучшения качества и увеличения продолжительности жизни данных больных. С каждым годом отмечается рост числа проводимых вмешательств. С развитием рентгенэндоваскулярной хирургии и совершенствованием инструментария использовали разные сосудистые доступы (подмышечный, локтевой, плантарный, транслюмбальный, бедренный, лучевой). По данным рандомизированных исследований [1, 2], а также европейского общества кардиологов по ведению пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST [3] и рекомендациям по реваскуляризации [4], методом первого выбора является лучевой доступ (класс I, уровень доказательности A). Однако и он не лишен недостатков, затрудняющих проведение вмешательств, среди которых извитость, малый диаметр, интраоперационный спазм лучевой артерии (*a. radialis*), возможное повреждение стенки (перфорация, диссекция), вероятность возникновения гематом в месте пункции, тромбоза с последующим нарушением микроциркуляции и развитием ишемии кисти, окклюзия *a. radialis* [5]. Общее число осложнений колеблется от 1 до 20% случаев, что затрудняет повторное использование данной артерии при проведении последующих чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), реконструктивной хирургии, гемодиализного свища (артериовенозной фистулы), аортокоронарного шунтирования [6, 7]. Неудобство развернутого положения руки пациента ладонью вверх (“экстензио”) приносит дискомфорт

самому обследуемому и врачу, приводя к увеличению времени выполнения вмешательств [8, 9] и повышению рентгеновской нагрузки.

С целью минимизации осложнений, связанных с эндоваскулярными процедурами (ЭВП), клиницисты стали применять новый дистальный лучевой доступ (ДЛД) (рисунок 1). Одним из первых в РФ данный способ применил Бабунашвили А. М. в 2011г [9]. Суть метода заключается в катетеризации *a. radialis* дистальнее места ее разветвления на глубокую и поверхностную ладонные дуги [5], т.е. пунктируется глубокая ладонная ветвь лучевой артерии (ГЛВ ЛА) на тыльной поверхности кисти или в области “анатомической табакерки” [8]. По сведениям разных авторов, показатели эффективности и частоты осложнений при применении ДЛД различаются, при этом возникает ряд вопросов. Насколько данный вид доступа эффективен, особенно у пациентов с ОКС, где время является решающим фактором? Какова частота осложнений? Эти и другие вопросы явились обоснованием проведения данного исследования.

Цель работы — оценка безопасности и эффективности сосудистых доступов, а также госпитальных результатов лечения пациентов с ОКС с использованием ДЛД при выполнении лечебных ЧКВ по сравнению с традиционным лучевым доступом (ТЛД).

Критерии включения. Пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST >0,1 мВ не менее чем в двух смежных отведениях на электрокардиограмме (ЭКГ), с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, нуждающиеся в выполнении лечебных ЧКВ; промежуток времени от момента появления ангинозной боли до

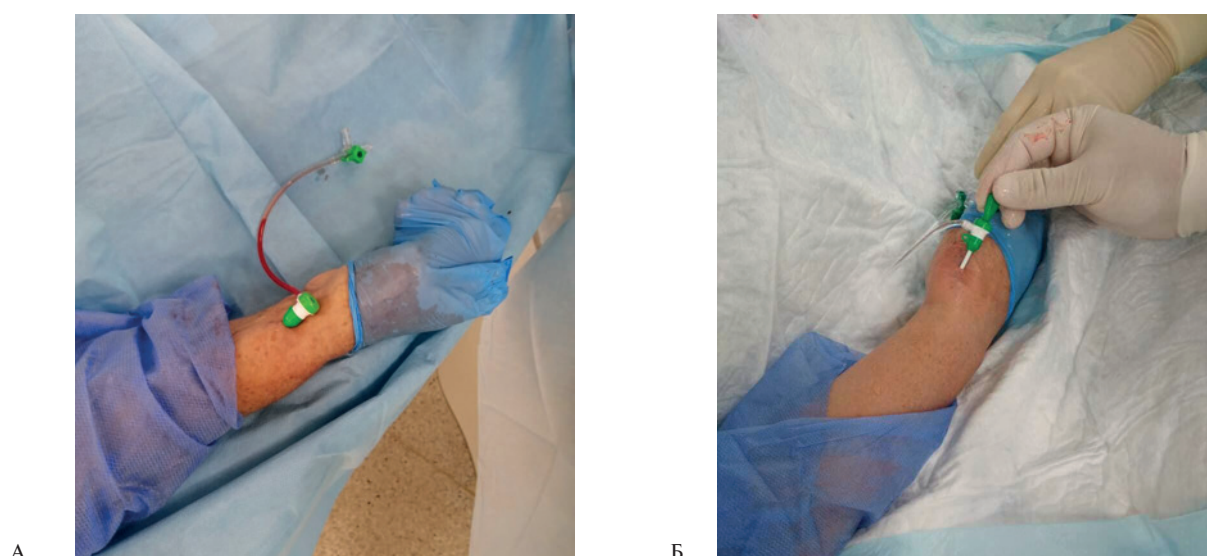


Рис. 1 Пункция и катетеризация *a. radialis*: А — ТЛД, Б — ДЛД.

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых групп пациентов

Параметры, n (%)	Группа 1 (n=132)	Группа 2 (n=132)	p
Мужской пол	92 (69,7%)	90 (68,2%)	0,894
Женский пол	40 (30,3%)	42 (31,8%)	0,894
Средний возраст	63,3±9,2	64,4±8,4	0,3113
Продолжительность ИБС, годы	5,2±3,1	4,9±3,7	0,4758
Диагноз при поступлении в стационар			
Нестабильная стенокардия	81 (61,4%)	79 (59,8%)	0,801
ИМ без подъема ST	29 (22,0%)	29 (22,0%)	1,000
ИМ с подъемом ST	22 (16,7%)	24 (18,2%)	0,746
Гипертоническая болезнь	110 (83,3%)	108 (81,8%)	0,746
Гиперхолестеринемия (ОХС >5,2 ммоль/л)	84 (63,6%)	85 (64,4%)	0,898
Гипертриглицеридемия (ТГ >1,7 ммоль/л)	47 (35,6%)	43 (32,6%)	0,604
Сахарный диабет	24 (18,2%)	27 (20,5%)	0,640
ИМ в анамнезе	19 (14,4%)	20 (15,2%)	0,862
Сердечная недостаточность (по Killip)			
I класс	86 (65,2%)	85 (64,4%)	0,897
II класс	35 (26,5%)	36 (27,3%)	0,890
III класс	11 (8,3%)	11 (8,3%)	1,000
IV класс	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Курение	92 (69,7%)	97 (73,5%)	0,495
Временной интервал “боль-дверь” ¹ , часы	3,3±0,8	3,4±0,9	0,3409

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ¹ — интервал времени от момента возникновения ангинозной боли при остром ИМ с подъемом сегмента ST до поступления в стационар (т.н. “боль-дверь”).

поступления в стационар <12 ч; наличие адекватной пульсации на *a. radialis* и ГЛВ ЛА.

Критерии не включения. Острый ИМ правого желудочка, стеноз ствола левой коронарной артерии, тяжелое многососудистое поражение коронарных артерий (>31 балла по шкале SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) Score, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) <30%, умеренная и тяжелая степень клапанных пороков сердца, выраженная легочная гипертензия, тяжелая артериальная гипертензия, выраженная артериальная гипотония

(систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст.) на момент поступления в стационар, кардиогенный шок, заболевания органов кроветворения, наличие в анамнезе инсульта с остаточной неврологической симптоматикой, острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, системные заболевания, беременность, кормление грудью.

Материал и методы

В проспективное рандомизированное исследование включено 264 человека, из них: с нестабильной стенокар-

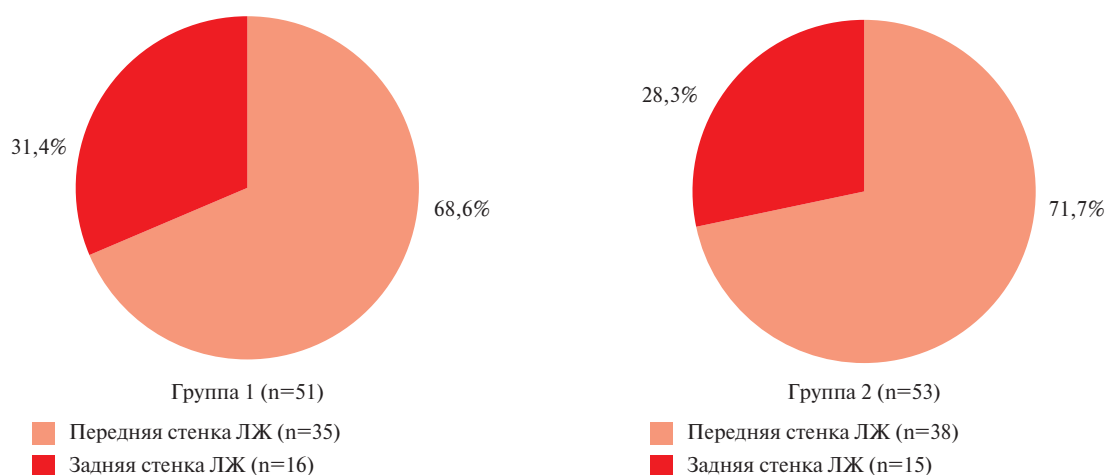


Рис. 2 Локализация ИМ в исследуемых группах.
Примечание: ЛЖ — левый желудочек.

дий (n=160, 60,6%), с острым ИМ (n=104, 39,4%), которым проводились лечебные ЭВП в период с ноября 2018 по май 2019г на базе сосудистого центра ГБУЗ МО “Сергиево-Посадская районная больница”. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом больницы, все его участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты методом конвертов были разделены на 2 группы в зависимости от вида доступа (ТЛД, ДЛД). В основную группу (n=132) вошли пациенты, у которых в качестве доступа выбиралась ГЛВ ЛА (a. *radialis* в области “анатомической табакерки” и тыльной поверхности кисти), в контрольной группе (n=132) пунктировалась a. *radialis* в “типичном месте”. Исследуемые группы были сопоставимы по исходным клинико-анамнестическим данным (таблица 1).

Среди пациентов с ИМ (n=104) наиболее частая локализация поражения отмечалась в области передней стенки ЛЖ (рисунок 2).

В соответствии с принятым протоколом Московской области пациенты с ОКС с элевацией сегмента ST на догоспитальном этапе получали нагрузочную дозу двойной дезагрегантной терапии, а также нефракционированный гепарин болюсно. Пациентам с ОКС без подъёма сегмента ST при принятии решения о выполнении эндоваскулярных вмешательств в зависимости от скорости клубочковой фильтрации вводили болюсом 50-100 ЕД/кг массы тела нефракционированный гепарин и осуществляли нагрузку двойной дезагрегантной терапией по результатам диагностической коронароангиографии. Активированное время свертывания крови поддерживали на уровне 300 с на момент окончания процедуры по принятому в нашей клинике протоколу.

Пациентам с ОКС с элевацией сегмента ST (n=46) реваскуляризация была выполнена в течение 2 ч от момента первого медицинского контакта: среднее время составило 105 ± 18 мин в 1 группе (n=22) и 102 ± 22 мин во 2 группе (n=24) ($p > 0,05$). Пациентам с ОКС без подъёма сегмента ST (n=218) — в течение суток: $12,6 \pm 0,9$ ч в 1 группе (n=110) и $12,9 \pm 0,7$ ч во 2 группе (n=108) ($p > 0,05$). Среднее время пребывания в стационаре составило $5,9 \pm 2,3$ дней в обеих группах.

Для вмешательств применяли трансрадиальные интродьюсеры MeritMedical 6 Fr с гидрофильным покрытием. Ангиографические исследования были проведены опытным эндоваскулярным хирургом, выполняющим >400 диагностических и 250 лечебных ЧКВ в год. Гемостаз осуществлялся при помощи наложения давящей повязки на место пункции сразу после выполнения ЭВП. При этом пациентам в группе ТЛД повязку ослабляли, при ДЛД после 60 мин гемостаза каждые 20 мин проверяли наличие/отсутствие кровотечения для определения времени гемостаза. Для проведения ЧКВ 184 пациентам было имплантировано 240 стентов с лекарственным покрытием. В исследовании оценивались: данные клинико-лабораторных анализов, ЭКГ, суточного мониторинга ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ), коронароангиографии, функциональная способность миокарда, частота осложнений после выполнения ЧКВ, госпитальные результаты путем изучения первичных конечных точек (летальность, развитие ИМ, инсульта, крупных кровотечений).

Обработку данных исследования осуществляли с помощью статистической программы Statistica 6.0, Stata, версия 15 (StataCorporation, США). При нормальном типе распределения количественные показатели из двух независимых групп сравнивались методом t-критерия для независимых выборок. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия согласия Пирсона (критерия χ^2), точного теста Фишера (при $n \leq 5$ в одной из подгрупп). Все данные, характеризующие средние величины, в тексте и в таблицах приведены в виде $M \pm m$, где M — средняя арифметическая выборочной совокупности, m — ошибка среднего. В однофакторном анализе за уровень статистической значимости тестов принято $\alpha = 5\%$ ($p < 0,05$).

Результаты

В процессе выполнения ЧКВ у 10 пациентов была отмечена конверсия доступа: с ДЛД на ТЛД в 2,3% случаев (n=3), с ДЛД на бедренный — 3,0% (n=4), с ТЛД на бедренный у 2,3% (n=3), в связи с чем в 1 группе осталось 125 пациентов для наблюдения, во 2 — 129. Пациенты с конверсией доступа

Таблица 2

Результаты диагностической ангиографии у пациентов с ОКС

Параметры		Группа 1 (n=125)	Группа 2 (n=129)	p
Тип кровоснабжения миокарда, %	Правый	65 (52,0%)	68 (52,7%)	0,909*
	Левый	41 (32,8%)	43 (33,3%)	0,928*
	Смешанный	19 (15,2%)	18 (14,0%)	0,778*
Поражение сосудов, %	Однососудистое	66 (52,8%)	69 (53,5%)	0,912*
	Двухсосудистое	51 (40,8%)	51 (39,5%)	0,837*
	Трехсосудистое	8 (6,4%)	9 (7,0%)	0,854*
COA, %	ПМЖВ	86 (68,8%)	87 (67,4%)	0,816*
	ПКА	33 (26,4%)	37 (28,7%)	0,684*
	ОВ	6 (4,8%)	5 (3,9%)	0,718**
Среднее значение по SYNTAX Score, баллы		12,6±7,9	13,4±8,2	0,4294***
Полная окклюзия COA, %		22 (17,6%)	24 (18,6%)	0,835*
Среднее количество требуемого контрастного вещества, мл		117,7±7,6	118,6±8,3	0,3687***
Среднее время рентгеноскопии, мин		17,9±5,4	18,2±6,1	0,6788***

Примечание: COA — синдром-ответственная артерия, ОВ — огибающая ветвь левой коронарной артерии, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, * — критерий χ^2 , ** — точный тест Фишера, *** — t-тест для независимых выборок.

Таблица 3

Результаты проведения ЧКВ

Параметры	Группа 1 (n=125)	Группа 2 (n=129)	p
Среднее время пункции, с	125,1±11,9	58,8±8,2	<0,00005***
Общее время выполнения ЭВП, мин	30,5±7,1	29,4±4,6	0,1428***
Время гемостаза, мин	125,4±15,3	354,2±28,1	<0,00005***
Коронароангиография, %	125 (100%)	129 (100%)	1,0**
ЧКВ, %	54 (43,2%)	60 (46,5%)	0,596*
Пункция правой руки, %	112 (89,6%)	117 (90,7%)	0,769*
Полная реваскуляризация миокарда, %	68 (54,4%)	68 (52,7%)	0,803*
Средняя протяженность стеноза, мм	15,9±5,1	15,1±5,9	0,249***
Средний диаметр COA, мм	3,4±0,5	3,5±0,4	0,079***

Примечание: COA — синдром-ответственная артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭВП — эндоваскулярная процедура, * — критерий χ^2 , ** — точный тест Фишера, *** — t-тест для независимых выборок.

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ в исследуемых группах на госпитальном этапе

Показатель	Группа 1 (n=125)			Группа 2 (n=129)			p при поступлении	p при выписке
	При поступлении	При выписке	p в группе 1	При поступлении	При выписке	p в группе 2		
КДР ЛЖ, см	5,7±0,8	5,6±0,9	0,3507	5,6±0,6	5,6±0,1	1,0000	0,2516	1,0000
КСР ЛЖ, см	4,2±0,5	4,2±0,4	1,0000	4,2±0,3	4,2±0,4	1,0000	1,0000	1,0000
КДО ЛЖ, мл	143,8±5,8	144,1±5,2	0,6671	143,7±4,9	144,0±5,3	0,6373	0,8820	0,8795
КСО ЛЖ, мл	70,7±3,7	70,8±3,8	0,8332	70,5±3,5	71,0±3,4	0,2456	0,6584	0,6586
ФВ ЛЖ, %	50,8±5,7	50,9±5,8	0,8899	49,9±6,1	50,2±5,9	0,6906	0,2166	0,3414

Примечание: КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем ЛЖ, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер ЛЖ, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем ЛЖ, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер ЛЖ, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ.

в дальнейший анализ не включались, летальность в их группе составила 0%.

По основным ангиографическим и рентгенологическим характеристикам обе группы достоверно не различались, что свидетельствует об их однородности (таблица 2).

Среднее время пункции составило 125,1±11,9 с в 1 группе и 58,8±8,2 с во 2 группе ($p<0,00005$). Разницы в общем времени выполнения вмешательства не было — 30,5±7,1 мин в 1 группе и 29,4±4,6 мин во 2 группе ($p=0,1428$). Продолжительность гемостаза оказалась достоверно выше в группе

Таблица 5

Осложнения в результате проведения ЭВП

	Группа 1 (n=125)	Группа 2 (n=129)	p
Спазм <i>a. radialis</i> , %	7 (5,6%)	17 (13,2%)	0,039*
Окклюзия <i>a. radialis</i> , %	1 (0,8%)	8 (6,2%)	0,036**
Гематома в месте пункции, %	1 (0,8%)	9 (7,0%)	0,019**
Болезненность после наложения повязки, %	4 (3,2%)	19 (14,7%)	0,002**
Дополнительное обезболивание, %	2 (1,6%)	11 (8,5%)	0,019**
Повторное наложение повязки, %	2 (1,6%)	13 (10,1%)	0,006**

Примечание: * — критерий согласия Пирсона (критерий χ^2), ** — точный тест Фишера.

Таблица 6

Частота MACE на госпитальном этапе

	Группа 1 (n=125)	Группа 2 (n=129)	p
Первичные конечные точки			
Повторный ИМ, %	3 (2,4%)	4 (3,1%)	1,000* 0,733**
Острое нарушение мозгового кровообращения, %	2 (1,6%)	1 (0,8%)	0,618* 0,543**
Общая летальность от всех причин, %	8 (6,4%)	8 (6,2%)	1,000* 0,948**
Общее число MACE, %	13 (10,4%)	13 (10,1%)	1,000* 0,932**

Примечание: * — точный тест Фишера, ** — критерий согласия Пирсона (критерий χ^2).

ТЛД — $354,2 \pm 28,1$ vs $125,4 \pm 15,3$ мин в группе ДЛД ($p < 0,00005$). Частота выполнения ЧКВ в обеих группах была сопоставимой (таблица 3).

По основным клинико-лабораторным характеристикам обе исследуемые группы не различались.

По основным ЭхоКГ показателям в обеих группах также не было выявлено статистически значимых различий как при поступлении, так и при выписке (таблица 4). Отмечалась закономерная динамика ЭхоКГ данных у пациентов после реваскуляризации. Фракция выброса ЛЖ при поступлении составила $50,8 \pm 5,7\%$ в 1 группе и $49,9 \pm 6,1\%$ во 2 ($p = 0,2166$), при выписке $50,9 \pm 5,8$ и $50,2 \pm 5,9\%$, соответственно ($p = 0,3414$).

По результатам суточного мониторингирования ЭКГ значимых нарушений ритма и проводимости сердца в обеих исследуемых группах выявлено не было.

Осложнения в результате выполнения ЧКВ чаще отмечались в группе ТЛД (таблица 5).

При субъективной оценке пациентами болезненности по шкале боли от 1 до 10 баллов также более высокие значения отмечены во 2 группе: 4,5 vs 2,3 балла в группе ДЛД.

При оценке первичных конечных точек на госпитальном этапе учитывали число сердечно-сосудистых событий (повторный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз стента) и общую летальность от всех причин, которая составила 6,4% ($n=8$) в 1 группе и 6,2% ($n=8$) во 2 группе ($p = 0,948$) (таблица 6).

Обсуждение

В настоящей работе приведены результаты одноцентрового пилотного рандомизированного исследования по сравнению ТЛД и ДЛД на группе пациентов с ОКС ($n=264$), которым были выполнены ЧКВ. В литературе первые сообщения о применении нового ДЛД появились в 2011г [9]. Однако данные относительно эффективности данного вида доступа и частоты возможных осложнений противоречивы. Часть авторов сообщает о том, что применение новой методики длительно и существенно затягивает проведение ЭВП [8, 9]. Другие исследователи сообщают, что при освоении нового доступа и приобретении опыта метод эффективен, безопасен и по времени сопоставим с традиционным [5, 8]. Однако работ, посвященных применению ДЛД у больных с ОКС, для которых временной фактор играет решающее значение, немного и большая их часть представлена разбором клинических случаев, что и обусловило проведение настоящего исследования.

В настоящей работе выявлено преимущество пункции ГЛВ ЛА в области “анатомической табакерки” и тыльной поверхности кисти по сравнению с пункцией *a. radialis* в “типичном месте”. Было отмечено достоверно большее время пункции при ДЛД по сравнению с ТЛД, однако это не играло существенной роли в общем времени выполнения ЭВП и никак не сказывалось на функции миокарда ЛЖ и на госпитальных результатах исследуемых групп пациентов. По частоте развития неблаго-

приятных сердечно-сосудистых событий — MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) и летальности разницы между группами не было. Исследование показало, что проведение ЧКВ посредством ДЛД сопряжено с меньшим риском локальных осложнений: меньшей частотой возникновения гематом — 0,8 (n=1) vs 7,0% (n=9) (p=0,019), спазма лучевой артерии — 5,6 (n=7) vs 13,2% (n=17) (p=0,039), окклюзии *a. radialis* — лишь у 1 (0,8%) пациента, тогда как в группе ТЛД была выявлена у 8 (6,2%) (p=0,036), меньшим временем гемостаза, минимизацией жалоб пациентов на болезненную компрессию в месте пункции, снижением частоты повторного наложения давящей повязки, в отличие от ТЛД, при сопоставимой с ним продолжительности выполнения ЭВП, в связи с чем ДЛД более предпочтителен при проведении первичных ЧКВ больным с ОКС.

Заключение

Результаты настоящей работы, посвященной сравнению результатов ЧКВ при ОКС с использо-

ванием двух различных доступов — ТЛД и ДЛД, показали, что, несмотря на более продолжительную процедуру ДЛД, чем ТЛД, общее время ЧКВ существенно не различается. Частота развития MACE и летальности сопоставима в обеих исследуемых группах. Однако имеются существенные различия в пользу ДЛД по риску развития локальных осложнений (спазм, гематом, окклюзии *a. radialis*) и переносимости пациентами процедуры (болезненные ощущения).

Таким образом, использование ДЛД представляется технически осуществимым и позволяет добиться сопоставимых результатов по сравнению с ТЛД. Этот метод может применяться как альтернатива традиционному способу, однако для окончательных выводов необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

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

Литература/References

1. Blazek S, Rossbach C, Borger MA, et al. Comparison of sirolimus-eluting stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 7-year follow-up of a randomized trial. JACC. Cardiovasc Interv. 2015;8:30-8. doi:10.1016/j.jcin.2014.08.006.
2. Ferrante G, Rao SV, Jüni P, et al. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients with Coronary Artery Disease. JACC. Cardiovasc Interv. 2016;9(14):1419-34. doi:10.1016/j.jcin.2016.04.014.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC 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;39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
4. 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.
5. Kaledin AL, Kochanov IN, Podmetin PS, et al. Distal part of the radial artery in endovascular interventions. Russian Journal of Endovascular Surgery. 2017;4(2):125-33. (In Russ.)
6. Каледин А.Л., Кочанов И.Н., Подметин П.С. и др. Дистальный отдел лучевой артерии при эндоваскулярных вмешательствах. Эндоваскулярная хирургия. 2017;4(2):125-33. doi:10.24183/2409-4080-2017-4-2-125-133.
7. Shemesh D, Goldin I, Verstandig A, et al. Upper limb grafts for hemodialysis access. J Vasc Access. 2015;16(Suppl 9):34-9. doi:10.5301/jva.5000367.
8. Head SJ, Milojevic M, Taggart DP, et al. Current Practice of State-of-the-Art Surgical Coronary Revascularization. Circulation. 2017;136:1331-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022572.
9. Korotkikh AV, Bondar' VYu. Using the deep palmar branch of the radial artery in the area of the anatomical snuffbox during angiographic studies. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2016;24-7. (In Russ.) Коротких А.В., Бондарь В.Ю. Использование глубокой ладонной ветви лучевой артерии в области анатомической табакерки при проведении ангиографических исследований. Дальневосточный медицинский журнал. 2016:24-7.
10. Babunashvili AM, Dundua D. Recanalization and re-use of early occluded radial artery within 6 days after previous transradial diagnostic procedure. Catheter Cardiovasc Interv. 2011;77(4):530-6. doi:10.1002/ccd.22846.

Спонтанная диссекция коронарной артерии как маркер недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Клинический случай

Ховаева Я. Б.¹, Коровин А. Л.², Сычугов Я. А.², Ермачкова Л. В.¹, Моисеенко Н. П.¹

¹ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России. Пермь;

²ГБУЗ ПК Городская клиническая больница им. С. Н. Гринберга. Пермь, Россия

В статье представлен клинический случай спонтанной диссекции коронарной артерии (СДКА) у молодой женщины с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Пациентка поступила экстренно с клиникой и электрокардиографическими признаками острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. Больной была экстренно проведена коронароангиография, которая выявила линейную интим-диссекцию типа D; принято решение о выполнении баллонной вазодилатации с установкой стента с лекарственным покрытием. На фоне комплексной терапии состояние пациентки улучшилось. При физикальном обследовании у пациентки были выявлены внешние маркеры НДСТ, в связи с чем проведена их количественная оценка по системам и органам. У пациентки не было выявлено других сердечно-сосудистых заболеваний, предшествующей инфекции, иных провоцирующих факторов. Выписана с рекомендациями продолжить назначенную терапию. Таким образом, приведенный клинический случай демонстрирует СДКА как редкую причину острого инфаркта миокарда у молодой пациентки. Фоном для развития СДКА в дан-

ном случае является НДСТ. Алгоритмы ведения пациентов со СДКА на фоне НДСТ не определены и требуют дальнейшего изучения.
Ключевые слова: диссекция коронарной артерии, молодой возраст, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/07-2021

Рецензия получена 26/07-2021

Принята к публикации 15/10-2021



Для цитирования: Ховаева Я. Б., Коровин А. Л., Сычугов Я. А., Ермачкова Л. В., Моисеенко Н. П. Спонтанная диссекция коронарной артерии как маркер недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2973. doi:10.15829/1728-8800-2021-2973

Spontaneous coronary artery dissection as a marker of undifferentiated connective tissue dysplasia: a case report

Khovaeva Ya. B.¹, Korovin A. L.², Sychugov Ya. A.², Ermachkova L. V.¹, Moiseenko N. P.¹

¹E. A. Wagner Perm State Medical University. Perm; ²S. N. Grinberg City Clinical Hospital. Perm, Russia

The article presents a case report of spontaneous coronary artery dissection (SCAD) in the young woman with signs of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD). The patient was admitted urgently with a clinical and electrocardiographic signs of acute ST-segment elevation coronary syndrome. The patient underwent a coronary angiography, which revealed a type D linear intimal dissection. The decision was made to perform balloon vasodilation with the placement of a drug-eluting stent. With multicomponent therapy, the patient's condition improved. Physical examination revealed external markers of UCTD. Therefore, it was quantified by systems and organs. The patient had no other cardiovascular diseases, previous infection, or other trigger factors. She was discharged with recommendations to continue the prescribed therapy. This case report demonstrates SCAD as a rare cause of acute myocardial infarction in a young patient. The background for SCAD development in this case was UCTD. Algorithms for managing patients with SCAD against the background of UCTD have not been defined and require further study.

Keywords: coronary artery dissection, young age, undifferentiated connective tissue dysplasia, case report.

Relationships and Activities: none.

Khovaeva Ya. B. ORCID: 0000-0003-1186-3867, Korovin A. L. ORCID: 0000-0001-6262-9267, Sychugov Ya. A. ORCID: 0000-0003-0774-6799, Ermachkova L. V.* ORCID: 0000-0001-8792-6065, Moiseenko N. P. ORCID: 0000-0003-3598-7012.

*Corresponding author:
lermachkova.2017@mail.ru

Received: 01/07-2021

Revision Received: 26/07-2021

Accepted: 15/10-2021

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lermachkova.2017@mail.ru

Тел.: +7 (902) 805-28-75

[Ховаева Я. Б. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0003-1186-3867, Коровин А. Л. — зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-6262-9267, Сычугов Я. А. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-0774-6799, Ермачкова Л. В.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0001-8792-6065, Моисеенко Н. П. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0003-3598-7012].

For citation: Khovaeva Ya. B., Korovin A. L., Sychugov Ya. A., Ermachkova L. V., Moiseenko N. P. Spontaneous coronary artery dissection as a marker of undifferentiated connective tissue dysplasia: a case report.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7):2973. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2973

ДСТ — дисплазия соединительной ткани, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, НДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани, ПКА — правая коронарная артерия, СДКА — спонтанная диссекция коронарной артерии, NHLBI — National Heart, Lung, and Blood Institute (Национальный институт сердца, легких и крови, США).

Ключевые моменты

- СДКА может являться причиной инфаркта миокарда у молодых женщин с НДСТ.
- Необходимо внести СДКА в перечень органических признаков НДСТ с диагностическим коэффициентом.
- Разработка алгоритма ведения пациентов с СДКА и НДСТ — задача будущих исследований.

Key points

- SCAD can cause myocardial infarction in young women with UCTD.
- It is necessary to add SCAD to the list of UCTD organ signs with a diagnostic coefficient.
- Development of an algorithm for managing patients with SCAD and UCTD is a challenge for future research.

Введение

Спонтанная диссекция коронарной артерии (СДКА) является уникальным клиническим явлением и важной причиной инфаркта миокарда (ИМ), особенно среди женщин молодого и среднего возраста. СДКА определяется как неатрогенное, нетравматическое разделение стенки коронарной артерии (КА), не связанное с атеросклерозом [1]. Чаще всего пациенты имеют фоновую патологию (наследственная артериопатия, системные заболевания соединительной ткани, оральная контрацепция, заместительная гормональная терапия) и пусковой (триггерный) фактор развития СДКА [1].

Диагноз СДКА устанавливается с помощью инвазивных методов обследования: коронароангиографии (КАГ) и сочетания КАГ с методами внутрикоронарной визуализации: компьютерной томографией или внутрисосудистым ультразвуковым исследованием [2, 3].

Ангиографическими признаками коронарной диссекции являются дефекты заполнения артерии контрастным веществом, появление ложных каналов, спиральная диссекция интимы [1].

Ангиографическая классификация степеней диссекции коронарных артерий по NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) используется для прогнозирования ишемических осложнений при коронарной ангиопластике и определения лечебной стратегии [1].

Этиология и патогенез заболевания до конца неясны. Одним из возможных и недооцененных механизмов развития СДКА является недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) [4].

Клинический случай

Информация о пациенте. В региональный сосудистый центр экстренно поступила женщина П., 35 лет, европеоидной расы. Была доставлена в региональный центр до 120 мин от первичного медицинского контакта.

При поступлении жалобы на постоянную давящую боль за грудиной с иррадиацией в обе руки и нижнюю челюсть в течение суток (время задержки пациента).

Анамнез заболевания: за 24 ч до вызова бригады скорой помощи появилась давящая боль за грудиной в вертикальном положении в 9:00. К 13:00 усиление болевого синдрома, нестерпимая боль, выраженная общая слабость. Боль стихала в горизонтальном положении. Медикаментозную терапию самостоятельно не принимала. На следующий день утром пациентка вызвала бригаду скорой помощи в связи с сохраняющейся болью.

Анамнез жизни: росла и развивалась соответственно возрасту. В умственном и физическом развитии от сверстников не отставала. Работает бухгалтером. У матери пациентки была артериальная гипертония, у отца — артериальная гипертония, протезирование клапана сердца, ИМ, ишемический инсульт в 85 лет. У бабушки пациентки по отцовской линии ИМ в 33 года. Аллергологический анамнез спокойный.

Результаты физикального осмотра. При поступлении: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы бледные. Периферических отеков нет. Тургор кожи сохранен. Астенического телосложения. Вес 60 кг, рост 165 см. Индекс массы тела 22,1 кг/м². Температура тела 36,6° С. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, шумов нет, частота сердечных сокращений 78 уд./мин. Артериальное давление 130/90 мм рт.ст. Дыхание жесткое, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17/мин. Язык обложен беловатым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом сотрясения поясничной области отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез без патологических изменений.

Предварительный диагноз. Ишемическая болезнь сердца. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. Killip I.

Диагностическая оценка. Больной проведено обследование и лечение согласно протоколу ведения больных с острым коронарным синдромом.

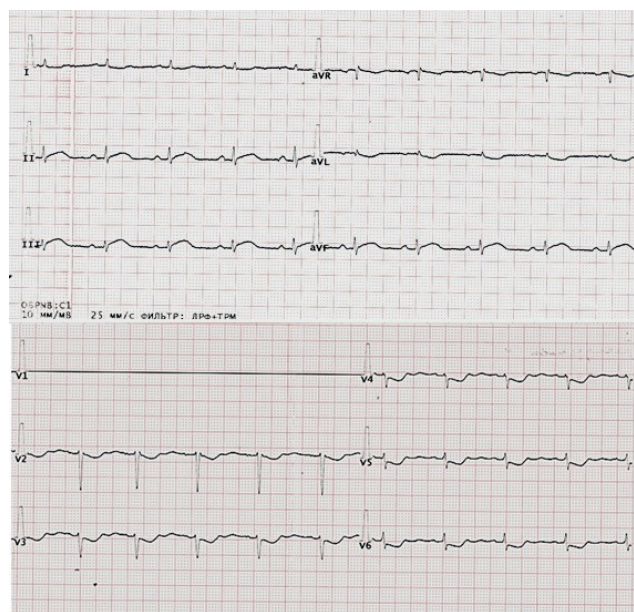


Рис. 1 Электрокардиограмма при поступлении.

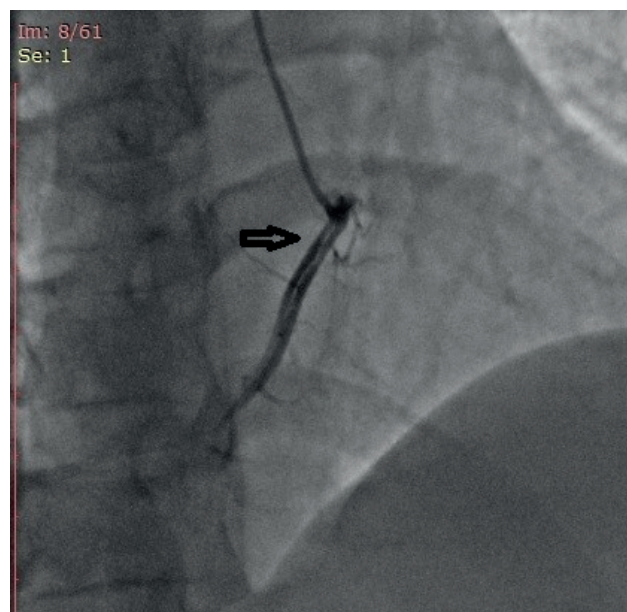


Рис. 2 Коронароангиограмма при поступлении.

На электрокардиограмме элевация сегмента ST до 1 мм с положительным зубцом Т в отведениях II, III, aVF, с реципрокными изменениями ST-T в V₂-V₆, в V₁ — обрыв электрода (рисунок 1). Уровень тропонина I составил 6,77 нг/мл (референсные значения <0,02).

Больной экстренно проведена КАГ, на которой в проксимальном и среднем сегментах правой КА (ПКА) выявлено неоднородное контрастирование по типу линейной интим-диссекции типа D (по NHLBI), суживающей просвет артерии до 80%, с лимитацией кровотока до уровня TIMI-I-II (The Thrombolysis In Myocardial Infarction) (рисунок 2). Бассейн левой КА интактен. Тип кровоснабжения — правый. Выполнена баллонная вазодилатация с установкой стента с лекарственным покрытием Medtronic Resolute Integrity 3,5×26 мм в проксимальный сегмент ПКА при давлении 12 атм. При контрольной КАГ раскрытие стента полное, кровоток по ПКА TIMI-III, интим-диссекция устранена. Просвет ПКА в проксимальном сегменте восстановлен (рисунок 3).

По данным лабораторного обследования: в общем анализе крови: эритроциты $4,5 \times 10^{10}$ г/л, гемоглобин 127 г/л, тромбоциты 419×10^9 г/л, лейкоциты $7,0 \times 10^9$ г/л, эозинофилы 3%, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 56%, лимфоциты 36%, моноциты 4%, скорость оседания эритроцитов 40 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 131 ед/л, глюкоза — 4,3 ммоль/л; общий белок 70 г/л; креатинин — 49 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI >90 мл/мин/1,73 м²); креатинфосфокиназа MB 165 ед/л.

Тесты на наличие антител (IgG и IgM) к коронавирусу SARS-CoV2 (Severe Acute Respiratory

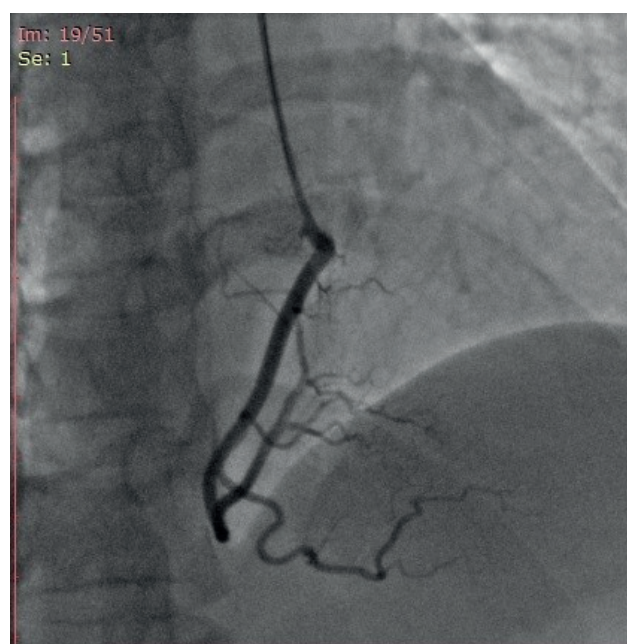


Рис. 3 Контрольная коронароангиограмма.

Syndrome CoronaVirus 2), определенных методом иммуноферментного анализа, отрицательные.

Мультиспиральная компьютерная томография аорты: данных за расслоение стенки, аневризму аорты на момент исследования нет.

На эхокардиограмме выявлен гипокинез задних, нижних сегментов левого желудочка на среднем и апикальном уровне, фракция выброса 66%.

В процессе дополнительного обследования данной пациентки была поставлена задача выяснения условий и факторов, ассоциированных с СДКА. У пациентки не было выявлено других

сердечно-сосудистых заболеваний, предшествующей инфекции, иных провоцирующих факторов.

При повторном физикальном обследовании были обнаружены внешние маркеры НДСТ согласно клиническим рекомендациям по дисплазии соединительной ткани (ДСТ) (2017) [5]. Выявлено вовлечение костно-мышечной системы: астеническая грудная клетка (диагностический коэффициент 3,99), готическое небо (диагностический коэффициент 4,30); связочно-суставного аппарата: нарушение осанки во фронтальной плоскости, подвывихи в суставах в анамнезе (диагностический коэффициент 5,75); органа зрения: “голубые” склеры (диагностический коэффициент 5,56); кожи: тонкая и просвечивающаяся кожа (диагностический коэффициент 4,57); сердечно-сосудистой системы: варикозное расширение вен нижних конечностей (диагностический коэффициент 5,83).

По данным анамнеза имелось нарушение прикуса (коррекция брекет-системой) (диагностический коэффициент 3,42). По данным амбулаторной карты имел место нефроптоз справа (диагностический коэффициент 7,67).

Рассчитан суммарный диагностический коэффициент для верификации диагноза НДСТ, который составил 41,09 усл. ед. В соответствии с рекомендациями по ДСТ, при превышении порога в 23 усл. ед. можно прогнозировать неблагоприятное течение НДСТ [5].

Клинический диагноз. На основании клинических, анамнестических и лабораторно-инструментальных данных больной был выставлен диагноз:

Основное заболевание: спонтанная диссекция типа D (по NHLBI) ПКА в проксимальном и среднем сегментах. Острый ИМ нижней стенки левого желудочка (2 типа) Q позитивный. Чрескожное коронарное вмешательство (стентирование в проксимальный сегмент ПКА стентом с лекарственным покрытием Medtronic Resolute Integrity 3,5×26 мм).

Осложнение: Killip I.

Фоновое состояние: НДСТ.

Сопутствующие заболевания: нефроптоз справа.

Динамика и исходы. После стентирования боли в грудной клетке и одышку больная не отмечала. Спустя две недели пациентка была выписана из клиники с рекомендацией продолжить консерва-

тивную терапию согласно рекомендациям по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST.

Обсуждение

В последнее десятилетие отечественные и зарубежные исследователи сообщают о связи СДКА с ДСТ, преимущественно ее дифференцированными формами (синдромы Марфана, Элерса-Данлоса, Льюиса-Дитца и др.) [6-8]. Клинических данных за синдромные формы ДСТ у пациентки не было. Однако Henkin S, et al. (2016) [6] указывают, что в 20% случаев генный дефект у пациентов с СДКА и признаками соединительнотканых нарушений обнаружить не удавалось. Высокий диагностический коэффициент ДСТ (41,09) у пациентки реализовался в осложнение диспластических изменений — СДКА, что значимо для ее жизненного прогноза. С целью профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентки считаем рациональным проведение дополнительного обследования, включающего ультразвуковое исследование сосудов головы, шеи, нижних конечностей; молекулярно-генетическое исследование для исключения синдромных форм ДСТ; динамическое наблюдение кардиолога.

Алгоритмы ведения пациентов с СДКА на фоне НДСТ не определены и требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, по нашему мнению, основой развития СДКА у данной пациентки является фоновое состояние в виде НДСТ. В связи с этим считаем необходимым внести СДКА в перечень органических признаков ДСТ с диагностическим коэффициентом.

Прогноз для пациента. У пациентки можно прогнозировать неблагоприятное течение НДСТ по возможным осложнениям диспластических проявлений.

Информированное согласие. Для включения в клинический пример данных участника было получено письменное информированное согласие.

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

Литература/References

1. Saw J, Mancini G, Humphries K. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. J Am Coll Cardiol. 2016;68(3):297-312. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.034.
2. Zhukova NS, Shahnovich RM, Merkulova IN, et al. Spontaneous coronary artery dissection. Kardiologiya. 2019;59(9):52-63. (In Russ.) Жукова Н.С., Шахнович Р.М., Меркулова И.Н. и др. Спонтанная диссекция коронарных артерий. Кардиология. 2019;59(9):52-63. doi:10.18087/cardio.2019.9.10269.
3. Vatutin NT, Taradin GG, Bort DV, et al. Spontaneous coronary artery dissection case (review and case presentation). Arhiv vnutrennej mediciny. 2019;9(1):23-30. (In Russ.) Вату́тин Н.Т., Тара́дин Г.Г., Бор́т Д.В. и др. Случай спонтанной диссекции коронарной артерии (обзор литературы и описание случая). Архивъ внутренней медицины. 2019;9(1):23-30. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-1-23-30.
4. Akatova EV, Boginskaja OA, Vershinina MV, et al. Connective tissue dysplasia in primary care. M.: KST Interforum, 2016. 520 p.

- (In Russ.) Акатова Е. В., Богинская О. А., Вершинина М. В. и др. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения. М.: КСТ Интерфорум. 2016. 520 с. ISBN: 978-5-9908980-0-4.
5. Connective tissue dysplasia: clinical guidelines 2017. Russian Scientific Medical Society of Physicians (RSMSP). 181 p. (In Russ.) Дисплазии соединительной ткани: клинические рекомендации 2017 год. Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). 181 с. https://www.rnmot.ru/public/uploads/2018/RNMOT/Клинические%20рекомендации_ДСТ%20сайт%2016.02.18_.pdf. (13 апреля 2021).
 6. Henkin S, Negrotto SM, Tweet MS, et al. Spontaneous coronary artery dissection and its association with heritable connective tissue disorders. *Heart*. 2016;102:876-81. doi:10.1136/heartjnl-2015-308645.
 7. Grond-Ginsbach C, Engelter ST. Genetics of Spontaneous Coronary Artery Dissection Gains New Momentum. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11:e002148. doi:10.1161/CIRCGEN.118.002148.
 8. Perekal'skaja MA, Volkova II, Ostanina JuO, et al. Vascular pathology in inherited connective tissue disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(2):83-8. (In Russ.) Перекальская М. А., Волкова И. И., Останина Ю. О. и др. Сосудистая патология при наследуемых нарушениях соединительной ткани. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(2):83-8. doi:10.15829/1560-4071-2013-2-83-88.

Есть ли генетическая основа у спонтанной диссекции коронарных артерий?

Мазаев В. П.

ФБГУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Читайте статью: Ховаева Я. Б., Коровин А. Л., Сычугов Я. А., Ермачкова Л. В., Моисеенко Н. П. **Спонтанная диссекция коронарной артерии как маркер недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Клинический случай** в разделе **Клинический случай**, стр. 195-199

Ключевые слова: спонтанная диссекция коронарных артерий, дисплазия соединительной ткани.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/09-2021

Принята к публикации 20/10-2021



Для цитирования: Мазаев В. П. Есть ли генетическая основа у спонтанной диссекции коронарных артерий? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3110. doi:10.15829/1728-8800-2021-3110

Is there a genetic basis for spontaneous coronary artery dissection?

Mazaev V. P.

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

See: Khovaeva Ya. B., Korovin A. L., Sychugov Ya. A., Ermachkova L. V., Moiseenko N. P. **Spontaneous coronary artery dissection as a marker of undifferentiated connective tissue dysplasia: a case report** in *Clinical case*, pp. 195-199

Key words: spontaneous coronary artery dissection, connective tissue dysplasia.

Relationships and Activities: none.

Mazaev V. P. ORCID: 0000-0002-9782-0296.

Corresponding author: vpmazaev@gmail.com

Received: 28/09-2021

Accepted: 20/10-2021

For citation: Mazaev V. P. Is there a genetic basis for spontaneous coronary artery dissection? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3110. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3110

ДСТ — дисплазия соединительной ткани, КА — коронарная артерия, СДКА — спонтанная диссекция коронарных артерий, СЭД — синдром Элерса-Данлоса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) проявилась новой очевидной реальностью: острым коронарным синдромом, включая инфаркт миокарда, преимущественно у молодых и среднего возраста женщин [1]. СДКА рассматривается как феномен, отличный от атерогенной или ятрогенной диссекции, при проведении чрескожного коро-

нарного вмешательства (ЧКВ) [2, 3]. Неожиданное развитие болезни, особенности ангиографической картины и неопределенность влияния традиционных факторов риска, свойственных атеросклеротической коронарной болезни сердца дают основание для поиска нетрадиционных причинно-следственных построений. Среди возможных исходных

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vpmazaev@gmail.com

Тел.: +7 (926) 466-64-94

[Мазаев В. П. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-9782-0296].

факторов развития СДКА рассматриваются: фибромышечная дисплазия при системных артериопатиях [4], артериальная гипертензия, общие и локальные травмы и предшествующая беременность [5]. Неопределенность причин заставляет расширять круг поиска системных нарушений, приводящих к изменениям сосудистой стенки, возможно связанных с генетической предрасположенностью при дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [6, 7]. Признаки СДКА выявляются у 4% пациентов при коронарографии независимо от фенотипических признаков. Обнаружено, что 8,2% пациентов со СДКА несут варианты в генах, которые вызывают наследуемые ДСТ [8]. Реальным примером служит изучение у 384 пациентов со СДКА патогенных и подобных патогенным вариантов в 7 генах — *PKD1*, *COL3A1*, *SMAD3*, *TGFβ2*, *LOX*, *MYLK* и *YYAPI*. Патогенный вариант *PKD1* имел наивысший рейтинг и ни один другой ген не достиг статистической значимости для выделения СДКА [9]. Имеется сообщение о семейном риске СДКА [10]. Уточняющее понимание проблемы СДКА вытекает из исследования, в котором выявлено 5 реплицированных локусов риска и позиционных генов-кандидатов для СДКА, большинство из которых связаны с внекоронарными артериопатиями, при этом альтернативные аллели, связанные с атеросклеротическим заболеванием коронарной артерии (КА), не отражают развитие диссекции [11].

В дифференцированных ДСТ, в частности при синдроме Элерса-Данлоса (СЭД), сочетание определенных фенотипических и генетических факторов может проявляться сосудистой патологией [12]. Среди сформулированных 14 типов СЭД, сосудистый СЭД включает дополнительные сосудистые проявления и повреждения [13] и описаны случаи СДКА.

В клиническом наблюдении, опубликованном в этом номере журнала, приводится описание острого инфаркта миокарда у молодой женщины

с традиционными фенотипическими признаками ДСТ на фоне спонтанной диссекции правой КА, с выполненным ЧКВ и стентированием, с полным восстановлением коронарного кровотока и успешным завершением лечения.

Ангиографическая диагностика СДКА основывается на косвенных признаках, которые дифференцируются с пролонгированным спазмом КА, тромбозом или расслоением потоков контрастного вещества атеросклеротической бляшкой. Рассматриваемый случай вполне укладывается в классически выделенные типы ангиографической картины СДКА [14]. Часто СДКА сочетается со спонтанной гематомой, расслаивающей стенку артерии [5]. Внутрисосудистая визуализация может уточнять картину диссекции, но диагностическая процедура с манипуляцией в КА представляет опасность из-за повреждения и распространения гематомы и нарастающей диссекции [15]. По этой же причине, ограничивается стентирование в зоне СДКА при окклюзии КА [16]. Более безопасным считается раскрытие коронарной гематомы режущим коронарным баллоном. Несмотря на очевидные позитивные результаты ЧКВ при СДКА, дискуссия о пользе отдаленных результатов по сравнению с медикаментозным лечением рассматривается не в пользу интервенционного лечения [17].

Описание представленного случая порождает вопросы глубинного изучения соединительнотканной патологии, как нового, ранее недооцененного феномена в ряду ишемической болезни сердца, с фенотипическим проявлением в виде драматически развивающегося инфаркта миокарда и диссекцией КА у пациентов особой конституции и, возможно, обусловленной многообразием и неоднородностью генетических основ.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Sharma S, Kaadan MI, Duran JM, et al. Risk factors, imaging findings, and sex differences in spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol*. 2019;123:1783-7. doi:10.1016/j.amjcard.2019.02.040.
- Prakash R, Starovoytov A, Heydari M, et al. Catheter-induced iatrogenic coronary artery dissection in patients with spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2016;9:1851-3. doi:10.1016/j.jcin.2016.06.026.
- Hayes SN, Kim ESH, Saw J, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(19):e523-57. doi:10.1161/CIR.0000000000000564.
- Prasad M, Tweet MS, Hayes SN, et al. Prevalence of extra-coronary vascular abnormalities and fibromuscular dysplasia in patients with spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol*. 2015;115:1672-7. doi:10.1016/j.amjcard.2015.03.011.
- Bresson D, Calcaianu M, Lawson B, Jacquemin L. Coronary artery fenestration as rescue management of intramural haematoma with luminal compression Catheter. *Cardiovasc Interv*. 2019;94:E17-9. doi:10.1002/ccd.28186.
- Saw J, Starovoytov A, Humphries K, et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J*. 2019;40:1188-97. doi:10.1093/eurheartj/ehz007.
- Henkin S, Negrotto S, Tweet M, et al. Spontaneous coronary artery dissection and its association with heritable connective tissue disorders. *Heart*. 2016;0:1-6. doi:10.1136/heartjnl-2015-308645.
- Kaadan MI, MacDonald C, Ponzini F, et al. Prospective cardiovascular genetics evaluation in spontaneous coronary artery dissection. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11:e001933. doi:10.1161/circgenetics.117.001933.

9. Carss KJ, Baranowska AA, Armisen J, et al. Spontaneous coronary artery dissection: insights on rare genetic variation from genome sequencing. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13:e003030. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003030.
10. Goel K, Tweet M, Olson TM, et al. Familial spontaneous coronary artery dissection: evidence for genetic susceptibility. *JAMA Intern Med*. 2015;175:821-6. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8307.
11. Turley T, O'Byrne M, Kozel M, et al. Identification of Susceptibility Loci for Spontaneous Coronary Artery Dissection, *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):929-38. doi:10.1001/jamacardio.2020.0872.
12. Borck G, Beighton P, Wilhelm C, et al. Arterial rupture in classic Ehlers–Danlos syndrome with COL5A1 mutation. *Am J Med Genet*. 2010;Part A 152A:2094-8. doi:10.1002/ajmg.a.33541.
13. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 International classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):8-26. doi:10.1002/ajmg.c.31552.
14. Yip A, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection — a review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5:37-48. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2015.01.08.
15. Ito T, Shintani Y, Ichihashi T, et al. Non-atherosclerotic spontaneous coronary artery dissection revascularized by intravascular ultrasonography-guided fenestration with cutting balloon angioplasty. *Cardiovasc Interv Ther*. 2017; 32:241-3. doi:10.1007/s12928-016-0397-x.
16. Saw J. Natural history of spontaneous coronary artery dissection: to stent or not to stent? *EuroIntervention*. 2019;14:1353-6. doi:10.4244/eijv14i13a245.
17. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:777-86. doi:10.1161/circinterventions.114.001659.

Ассоциация профессии с развитием артериальной гипертензии у работников железнодорожной отрасли

Жидкова Е. А.^{1,2}, Панкова В. Б.³, Вильк М. Ф.³, Гуревич К. Г.^{2,4}, Драпкина О. М.⁵

¹Центральная дирекция здравоохранения — филиал ОАО «РЖД». Москва; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. Москва; ³ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт гигиены транспорта» Роспотребнадзора. Москва; ⁴ТБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы. Москва; ⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

В обзоре рассматриваются вопросы ассоциации профессиональной деятельности в железнодорожной отрасли с риском развития артериальной гипертензии (АГ). Отмечено, что ранее опубликован ряд обзоров, в которых упоминается высокая распространенность АГ у железнодорожников. Был проведен поиск научной литературы по ключевым словам: «железнодорожный» и «артериальная гипертензия» как на русском, так и на английском языках. Выявлен большой разброс в частоте АГ у работников локомотивных бригад по данным разных авторов — от 7 до 60%. При перерасчете литературных данных о частоте АГ среди работников локомотивных бригад в странах СНГ, она оказалась не выше, чем полученная для мужчин трудоспособного возраста по результатам исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Ряд работ указывает на то, что у машинистов АГ развивается быстрее, чем у лиц, не работающих в железнодорожной отрасли. По нашему мнению, научные работы о высокой частоте АГ среди работников железнодорожного транспорта могут рассматриваться

только как предварительные. Вероятно, на развитие АГ могли влиять не только профессиональные, но и основные факторы риска — метаболические, ожирение и др.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, железнодорожный транспорт, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/09-2021

Рецензия получена 20/09-2020

Принята к публикации 19/10-2021



Для цитирования: Жидкова Е. А., Панкова В. Б., Вильк М. Ф., Гуревич К. Г., Драпкина О. М. Ассоциация профессии с развитием артериальной гипертензии у работников железнодорожной отрасли. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3063. doi:10.15829/1728-8800-2021-3063

Association of railway industry occupations with hypertension

Zhidkova E. A.^{1,2}, Pankova V. B.³, Vilk M. F.³, Gurevich K. G.^{2,4}, Drapkina O. M.⁵

¹Central Directorate of Healthcare — branch of Russian Railways. Moscow; ²A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow; ³All-Russian Research Institute of Railway Hygiene. Moscow; ⁴Research Institute for Healthcare and Medical Management. Moscow; ⁵National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The review considers the issues of the association of railway industry occupations with the hypertension (HTN) risk. There is a number of reviews have been published earlier, where the high prevalence of HTN in railway workers was mentioned. Scientific literature was studied using the following keywords: “railway” and “hypertension” both in Russian and in English. A large spread in HTN prevalence among footplate staff was revealed according to different sources — from 7 to 60%. When recalculating the literature data on HTN prevalence among footplate staff in the CIS unites, it turned out to be no higher than that obtained for working-age men according to the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF). A number of studies indicate that HTN is developing faster for locomotive drivers than for people not working in the railway industry. In our opinion, scientific

work on the high frequency of HTN among railway workers can only be considered preliminary. Probably, the development of HTN could be influenced not only by occupational, but also by the major risk factors, such as metabolic ones, obesity, etc.

Keywords: hypertension, railway transport, risk factors.

Relationships and Activities: none.

Zhidkova E. A. ORCID: 0000-0002-6831-9486, Pankova V. B. ORCID: 0000-0002-3035-4710, Vilk M. F. ORCID: 0000-0001-7103-2905, Gurevich K. G.* ORCID: 0000-0002-7603-6064, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: kgurevich@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kgurevich@mail.ru

Тел.: +7 (926) 521-86-12

[Жидкова Е. А. — к.м.н., начальник; преподаватель кафедры ЮНЕСКО “Здоровый образ жизни — залог успешного развития”, ORCID: 0000-0002-6831-9486, Панкова В. Б. — д.м.н., г.н.с., ORCID: 0000-0002-3035-4710, Вильк М. Ф. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-7103-2905, Гуревич К. Г.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой ЮНЕСКО “Здоровый образ жизни — залог успешного развития”; в.н.с. отдела организации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-7603-6064, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Received: 16/09-2021
Revision Received: 20/09-2021
Accepted: 19/10-2021

tension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3063.
(In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3063

For citation: Zhidkova E. A., Pankova V. B., Vilk M. F., Gurevich K. G., Drapkina O. M. Association of railway industry occupations with hyper-

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДЛП — дислипидемия, РЛБ — работник локомотивной бригады, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

Введение

Ряд отечественных и зарубежных авторов рассматривают работников транспортной сферы как группу риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности артериальной гипертензии (АГ) [1-4]. Обычно в качестве факторов риска (ФР) развития ССЗ упоминается сменный характер работы, включающий в себя ночные смены и “плавающий” режим труда и отдыха. Однако необходимо отдавать отчет, что подобный режим работы наблюдается и у лиц других профессий, например, врачей, пожарных-спасателей, полицейских. При этом в систематических обзорах отмечается, что сменный характер работы действительно может влиять на артериальное давление (АД) [5, 6].

Часто в качестве дополнительного ФР рассматривают стрессовый фактор, связанный с напряженностью труда, в свою очередь обусловленную ответственностью за сохранность средства передвижения, людей, грузов и т.д. Стрессовым фактором часто является и необходимость соблюдать расписание вне зависимости от внешних причин, например, погодных факторов, скученности пассажиров на станции, некорректности поведения других участников движения [3, 7, 8].

Длительное время обсуждалась роль физических производственных ФР: шума, вибрации, электромагнитного поля, микроклимата кабины, вынужденной позы [9-11], в развитии различных нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы. Плановая модернизация железнодорожного транспорта во многом позволила уменьшить влияние указанных факторов [12]. Фактически из производственных факторов физической природы значимым остается только шумовое воздействие [13, 14], которое, в свою очередь, потенцирует негативное влияние стрессового фактора [15, 16].

В последние годы в литературе стали появляться публикации о роли поведенческих ФР в развитии ССЗ, в частности, АГ, у работников транспорта. Среди них к наиболее значимым относятся: гиподинамия, нарушение принципов рационального питания, курение, злоупотребление алкоголем и др., что не отличает работников транспортной отрасли от лиц других профессий [17].

Цель обзора — анализ исследований, оценивающих распространенность АГ у работников железнодорожной отрасли.

Методология поиска литературы

Поиск литературы проводился по базам данных eLIBRARY и PubMed на русском и английском языках. Поиск полнотекстовых статей проводили по ключевым словам железнодорожный транспорт — railway и артериальная гипертензия — arterial hypertension) без ограничений сроков давности. При наличии нескольких публикаций одних и тех же авторов, содержащих сходные результаты, предпочтение отдавалось более поздним исследованиям.

Результатами поиска по ключевым словам явились 332 работы. Сортировка найденных работ осуществлялась первично по названию и наличию доступа к полному тексту на русском или английском языке; отобрано 73 работы. После этого отсеивались дублирующие ссылки и ссылки, не содержащие доступа к полнотекстовым документам. Предпочтение отдавалось оригинальным исследованиям; детальному анализу подвергнуты 22 публикации.

Результаты

Данные литературы указывают на противоречивость показателей распространенности АГ у работников транспорта (таблица 1). При этом имеется небольшое число сравнительных исследований, т.е. тех работ, в которых сравнивается частота АГ у работников железнодорожной отрасли с другими видами профессиональной деятельности. Из ряда работ следует, что АГ чаще встречается у лиц, непосредственно управляющих транспортом, чем у представителей других профессий отрасли. Публикаций по результатам многоцентровых рандомизированных исследований довольно мало, поэтому окончательный вывод о высокой степени распространенности АГ среди работников железнодорожного транспорта, исходя из данных литературы, сделать невозможно.

Рассмотрим имеющиеся исследования более подробно.

Ранее в Российской Федерации (РФ) проводились исследования АГ у машинистов и их помощников на отдельных железных дорогах, однако они различались по дизайну, что не позволяет сопоставить частоту выявления АГ.

В Тюмени проводилось сравнение частоты АГ у работников локомотивных бригад (РЛБ) в зависи-

Таблица 1

Основные исследования распространенности АГ среди работников железнодорожного транспорта

№ п/п	Авторы	Характеристика включенных в исследование	Основные результаты	Примечание
1	Волошина Н. И. и др., 2021 [21]	599 РЛБ мужского пола, машинисты и их помощники: 313 из них работали в ОАО “РЖД” и 286 на метрополитене.	Машинисты ОАО РЖД имели более высокие значения диастолического, но не систолического АД (78 vs 76 мм рт.ст.).	Работники ОАО “РЖД” в 2,1 раза чаще, чем работники метрополитена курили и употребляли избыточное количество соли и в 2,5 раза чаще питались нерегулярно (1-2 раза/день). Машинисты метрополитена по сравнению с машинистами ОАО “РЖД” в 2 раза чаще имели признаки гиподинамии и в 1,3 раза чаще питались в ресторанах быстрого питания.
2	Jayakumar D, 2017 [25]	230 РБЛ, 82 диспетчера.	Частота АГ у РБЛ составляет 36,5%, у диспетчеров — 53,7%.	АГ ассоциирована с ожирением, возрастом, обслуживанием грузового движения.
3	Сюрин С.А., Шилов В.В., 2016 [4]	373 водителей карьерных самосвалов и 201 РЛБ, работающих в Заполярье, сравнимых по возрасту и стажу работы.	Выявлено, что частота АГ у водителей составляет 8,9%, у РЛБ — 7,4%.	По сравнению с РЛБ, среди водителей самосвалов было меньше практически здоровых лиц — 24,7 и 12,3%, соответственно ($p < 0,001$).
4	Корженевская О. Р., Севериновская Е. В., 2015 [22]	40 человек в возрасте 35-50 лет, работающих в железнодорожной отрасли: 20 РЛБ, 20 — другие профессии.	Описана высокая частота АГ среди РЛБ (82,3%).	Выявлена высокая частота поведенческих ФР (чрезмерное употребление соли — 67%, курение — 33%, употребление алкоголя — 33%, употребление кофеина — 42%).
5	Осипова И. В. и др., 2015 [20]	185 РЛБ, 114 лиц нестрессовых профессий (монтеры).	У РЛБ АГ имеет место в 2 раза чаще, чем у других лиц (78 vs 40%).	Выявлены сопутствующие ФР, например, ожирение. У РЛБ избыточная масса тела встречалась чаще в 1,4 раза, ожирение в 1,6 раза, чем у монтеров.
6	Протасов К. В., Мягмарсурен Т., 2013 [24]	1277 работников железнодорожной отрасли, рандомизированных по профессии, возрасту.	Частота обнаружения АГ у работников отрасли составила 47%, уровень эффективного контроля над АГ — 22%. Среди РЛБ АГ была чаще (до 64% случаев).	У пациентов с АГ чаще имели место кардиометаболические ФР: ожирение (в 3 раза чаще), ДЛП (в 1,4 раза чаще) и нарушения углеводного обмена (в 1,7 раза чаще), чем у лиц без АГ. ФР АГ также были: возраст, окружность талии, индекс массы тела и гиподинамия.
7	Loukazadeh Z, et al., 2013 [11]	152 машиниста.	Распространенность АГ была 19,0%.	Распространенность избыточной массы тела и ожирения — 48,0%, ДЛП — 69,7%, сахарного диабета — 10,0%, нарушения уровня глюкозы натощак — 36,0% и АГ — 19,0%.
8	Богданова А. С. и др., 2012 [18]	126 пациентов мужского пола в возрасте 19-59 лет, работающих машинистами и помощниками машинистов локомотивов, состоящих на диспансерном учете по поводу АГ. Контрольную группу составили 28 человек без АГ, сопоставимые по возрасту.	Описано увеличение частоты встречаемости АГ со стражем работы в отрасли (до 10 лет — 17%, ≥ 21 лет — 43%).	У пациентов с АГ описаны поведенческие ФР (курение — 80%, злоупотребление алкоголем — 52%), а также ДЛП (56%), семейный анамнез АГ (62%).
9	Луцкий И. С., Зяблицев С. В., Чернобривцев П. А., 2012 [23]	160 работников магистральных локомотивов, разделенных по возрасту; контрольная группа — 100 практически здоровых лиц, разделенных на аналогичные возрастные группы.	Возрастание средних величин АД у машинистов с возрастом (от 127,7/71,9 мм рт.ст. в 20 лет до 142,2/93,5 мм рт.ст. в 55 лет).	В первые годы работы машинистом гиперкортицизм был обусловлен активацией гипоталамуса (третичный — стрессогенный), а в последующем — активацией гипофиза (вторичный), что могло быть связано с формированием в центральной нервной системе генератора патологически усиленного возбуждения и вовлечением симпатoadреналовой системы.

Таблица 1. Продолжение

№ п/п	Авторы	Характеристика включенных в исследование	Основные результаты	Примечание
10	Чернов Ю. Н. и др., 2011 [19]	Скрининговое обследование проведено у 242 работников железнодорожного транспорта, включая 72 машиниста, 94 диспетчера и 76 проводников. Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту и профессиональному стажу работы на железнодорожном транспорте.	Самая высокая распространенность АГ отмечена среди машинистов и диспетчеров — 60,4 и 56,9%, соответственно.	Установлено неблагоприятное прогностическое значение генотипа гаптоглобина 2-2 и высокого порога солевой чувствительности для 16% пациентов, вошедших в группу риска снижения эффективности фармакотерапии.
11	Mina R, Casolin A, 2007 [28]	743 машиниста, 283 помощника машинистов.	43,8% машинистов и 21,9% помощников имели АГ.	Выявлена высокая распространенность гиперхолестеринемии: 34,6% машинистов и 31,4% помощников. Частота ожирения у РЛБ — 40%, что выше, чем в общей популяции.
12	Zdrenghea D, et al., 2005 [26]	496 РЛБ, 305 мужчин сопоставимых по возрасту, не работающих на транспорте.	у РЛБ частота АГ выше, чем у лиц контрольной группы (23,5 и 9,5%, соответственно).	Обнаружена более высокая частота ДЛП у РЛБ: 57% у машинистов и 52% у лиц контрольной группы.
13	Piros S, et al., 2000 [27]	2318 РЛБ и 3016 мужчин, сопоставимых по возрасту, не работающих на транспорте.	Распространенность АГ у РЛБ выше только в Стокгольме (4,7% vs 2,9%).	В Стокгольме у РЛБ чаще выявляются другие ФР: курение (40% vs 30%), гиперхолестеринемия (4% vs 2,5%), ожирение (26% vs 21%).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДЛП — дислипидемия, РЛБ — работник локомотивной бригады, ФР — факторы риска.

мости от стажа работы. Показана ассоциация поведенческих ФР, семейного анамнеза и дислипидемии (ДЛП) с АГ. Исследование ограничено выборкой РЛБ (n=126). В группу сравнения включены 28 лиц без АГ, не работающих в железнодорожной отрасли [18].

На Юго-Восточной железной дороге было проведено сравнительное ограниченное исследование работников отрасли (всего n=242). Самая высокая распространенность АГ отмечена среди машинистов (60%) и диспетчеров (57%), соответственно. Было установлено неблагоприятное прогностическое значение генотипа гаптоглобина 2-2 и высокого порога солевой чувствительности для 16% пациентов, вошедших в группу риска снижения эффективности фармакотерапии [19].

В Барнауле проведено сравнительное ограниченное исследование работников отрасли “стрессовых” железнодорожных профессий — РЛБ (n=185) и “нестрессовых” специальностей (n=114). Показано, что частота АГ у РЛБ в 2 раза выше, чем у других работников ОАО “РЖД” — 78 vs 40%, соответственно. Выявлена высокая частота других ФР, например, ожирения [20].

В Заполярье было проведено сравнительное исследование мужчин: водителей (n=373) большегрузных машин и РЛБ (n=201). Показано, что по сравнению с РЛБ, среди водителей самосвалов было меньше практически здоровых лиц — 25 и 12%,

соответственно. Частота АГ у водителей составляла 9%, а у РЛБ — 7%. Авторами отмечено неблагоприятное воздействие производственных ФР [4].

В Санкт-Петербурге было проведено эпидемиологическое исследование распространенности АГ и ФР среди машинистов, осуществляющих наземное обслуживание железнодорожных составов и работу под землей. В исследование было включено ~10% списочного состава РЛБ мужского пола (n=599): 313 из них работали в ОАО “РЖД” и 286 — на метрополитене. Выявлено, что машинисты ОАО “РЖД” имели более высокие значения диастолического, но не систолического АД. Работники ОАО “РЖД” в 2,1 раза чаще, чем работники метрополитена курили и употребляли избыточное количество соли и в 2,5 раза чаще питались нерегулярно (1-2 раза/день). Машинисты метрополитена по сравнению с машинистами ОАО “РЖД” в 2 раза чаще имели признаки гиподинамии и в 1,3 раза чаще питались в ресторанах быстрого питания [21].

Два исследования, касающихся АГ у РЛБ, были выполнены в Украине. Одно из них — сравнительное нерепрезентативное исследование, включавшее всего 40 человек, работающих в железнодорожной отрасли. Авторы пришли к выводу, что среди РЛБ АГ встречается чаще, чем у других сотрудников депо. Кроме того, выявлена более высокая частота АГ у РЛБ, чем в целом среди населения в Украине. Отмечается высокая распространен-

ность непрофессиональных ФР (до 90%) среди железнодорожных работников, при этом у 1/3 выявлено два ФР, а у каждого десятого — три. Основными ФР являются: курение, избыточная масса тела, гиподинамия [22]. В другом сравнительном исследовании в Украине было показано, что в первые годы работы у машинистов локомотива регистрируется гиперкортицизм, обусловленный активацией гипоталамуса (третичный — стрессогенный), а в последующем — активацией гипофиза (вторичный), что могло быть связано с формированием в центральной нервной системе генератора патологически усиленного возбуждения и вовлечением в патологический процесс симпатoadреналовой системы. Авторы предполагают, что активация симпатoadреналовой системы может приводить к формированию стойкой АГ у РЛБ. Однако исследование ограничено числом, включенных в него лиц: 160 РЛБ, 100 человек контрольной группы; при этом проводилось разделение по возрасту на 5 групп [23]. Поскольку эти работы, как и российские исследования, отличаются по дизайну, сопоставить полученные в них данные не представляется возможным.

Единственное репрезентативное исследование по изучению распространенности АГ у РЛБ, доступное на русском языке, выполнено в Монголии (n=1277). Было доказано, что у РЛБ распространенность АГ выше, чем у представителей других железнодорожных профессий. У мужчин показатель частоты АГ с возрастом увеличивается быстрее, чем у женщин. У пациентов с АГ чаще встречались кардиометаболические ФР: ожирение, ДЛП и нарушения углеводного обмена. ФР АГ были: возраст, окружность талии, индекс массы тела и гиподинамия [24].

Для англоязычной литературы также характерно наличие ограниченных исследований. Сравнительное ограниченное исследование распространенности АГ у РЛБ (n=230) и диспетчеров (n=82), работающих на железных дорогах проведено в Индии. Было показано, что частота АГ у РЛБ составляет 36,5%, а у диспетчеров — 53,7%. Выявлены дополнительные ФР, сопряженные с АГ: ожирение, возраст, обслуживание грузового движения и т.д. [25].

В Румынии было проведено сравнительное ограниченное исследование по выявлению ФР ССЗ среди машинистов и их помощников (n=496) и мужчин, не работающих на транспорте и сопоставимых по возрасту — группа сравнения (n=305). Показано, что у РЛБ частота АГ выше, чем в группе сравнения (23,5 и 9,5%, соответственно). Выявлена более высокая частота ДЛП и других ФР у машинистов по сравнению с лицами контрольной группы [26].

В Швеции проводилось эпидемиологическое сравнение распространенности факторов сердеч-

но-сосудистого риска у машинистов локомотивов (n=2318) и мужчин, сопоставимых по возрасту, не работающих в сфере транспорта (n=3016). Лишь в Стокгольме частота АГ у РЛБ была выше, чем у представителей группы сравнения (4,7 vs 2,9%). В других регионах она не различалась (4,4...5,2% vs 2,9...6,5%). Также в Стокгольме отмечена высокая частота других сердечно-сосудистых ФР: курения, ожирения, гиперхолестеринемии, числа госпитализаций пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Авторы затрудняются сделать заключение: связаны ли указанные показатели с более высокой интенсивностью движения (и увеличением производственной нагрузки) в Стокгольме, или же различия связаны только с образом жизни [27].

Эпидемиологическое исследование в Новом Южном Уэльсе (n=1026) показало, что у машинистов локомотивов распространенность АГ выше, чем у их помощников (43,8 и 21,9%, соответственно). Более того, эти показатели оказались выше, чем в общей популяции Австралии. Обнаружена высокая распространенность ФР заболеваний, сопутствующих АГ, например, высокая распространенность гиперхолестеринемии: 34,6% у машинистов локомотивов и 31,4% у их помощников. Частота ожирения у РЛБ выше, чем в общей популяции [28]. Через 5 лет после внедрения профилактических корпоративных программ распространенность АГ и других ФР снизилась и стала близка к популяционным [29]. Наблюдение за машинистами в течение 10 лет показало, что снижение АД было связано с уменьшением числа выкуриваемых сигарет. Отмечено и снижение уровня общего холестерина [30].

В Иране было обследовано 152 машиниста. Авторы не указывают методику формирования выборки. Показано, что распространенность АГ составила 19,0%. Выявлены и другие ФР: избыточная масса тела и ожирение — 48,0 и 15,0%, соответственно. Распространенность ДЛП составила 69,7%, сахарного диабета 2 типа — 10,0%, нарушения уровня глюкозы натощак — 36,0% [31]. Дальнейшие исследования показали, что машинисты локомотивов с АГ и сопутствующими ФР имеют повышенную вероятность развития обструктивного апноэ во сне [32]. К аналогичному заключению приходят авторы исследований, проведенных в Греции (n= 226) [33] и в Бразилии (n=745) [34].

Заключение

Несмотря на то, что во введении процитированы литературные данные о влиянии шумового фактора на риск развития АГ у работников транспорта, необходимо отметить противоречивость исследований, касающихся влияния железнодорожного шума на развитие АГ как у работников транспорта,

так и у населения территорий, прилежащих к железнодорожным путям. В работе Sørensen M, et al. (2011) показано, что железнодорожный шум, превышающий 60 дБ, повышает вероятность развития АГ [35], тогда как в работе Рыко А, et al. (2018) связи железнодорожного шума с риском развития АГ выявлено не было [36]. В другом эпидемиологическом исследовании авторы приходят к выводу, что шум от железных дорог может увеличивать число дней заболеваемости с временной утратой трудоспособности. При этом вклад автомобильного движения в увеличение числа дней с временной утратой трудоспособности оценивается авторами как 90%, а железнодорожного — 10%. Как отмечено в исследовании, в первую очередь в результате шумового воздействия возрастает число ССЗ, в т.ч. АГ [37].

С нашей точки зрения, в современных условиях у работников транспортной сферы наблюдается сочетание физических производственных ФР, особенностей организации производственного процесса и выбора стратегий поведения, не соответствующих основным принципам здорового образа жизни. Как следует из приведенных выше литературных данных, в большинстве работ нет адекватного сравнения показателей двух групп — РБЛ и работников других категорий, что не позволяет сделать строгое заключение о преобладании АГ среди определённой группы лиц.

Удалось отобрать из литературы суммарные сведения о 7760 машинистах, из которых 3388 работали на территории РФ и стран СНГ. Частота выявления лиц с АГ среди РЛБ варьировала от 7 до 60%. Среднее расчетное число машинистов с АГ в проанализированной когорте составило 1732 (22,7%) человек, а в РФ и странах СНГ — 1006 (29,8%). Полученные величины меньше, чем распростра-

ненность АГ среди мужчин трудоспособного возраста в РФ по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) — 44% [38].

Однако при этом следует помнить, что машинисты локомотивов представляют собой декретированный контингент. Профессиональный отбор и сохранение профессиональной пригодности работников железнодорожного транспорта в РФ осуществляется на основании Приказа Минздравсоцразвития РФ от 19.12.2005 № 796 (с изм. от 27.04.2017) “Об утверждении Перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой” (Зарегистрировано в Минюсте РФ 03.02.2006 № 7442). Данный приказ, в числе прочих противопоказаний по состоянию здоровья, ограничивает профессиональную пригодность лиц с АГ.

Таким образом, литературные данные не позволяют определенным образом высказаться о том, что среди работников железнодорожного транспорта распространенность АГ более высокая, чем в целом в популяции. Возможно, речь идет о более быстром увеличении лиц с АГ с возрастом, что может привести к их профессиональной непригодности. Однако этот вопрос должен являться предметом дальнейших пристальных исследований. Скорее всего, на развитие АГ могли влиять не только профессиональные, но и основные ФР (метаболические, ожирение и др.).

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

Литература/References

1. Piros S, Karlehagen S, Lappas G, Wilhelmsen L. Risk factors for myocardial infarction among Swedish railway engine drivers during 10 years follow-up. *J Cardiovasc Risk*. 2000;7(5):395-400. doi:10.1177/204748730000700513.
2. Cheung CKY, Tsang SSL, Ho O, et al. Cardiovascular risk in bus drivers. *Hong Kong Med J*. 2020;26(5):451-6. doi:10.12809/hkmj198087.
3. Guest AJ, Clemes SA, King JA, et al. Attenuated cardiovascular reactivity is related to higher anxiety and fatigue symptoms in truck drivers. *Psychophysiology*. 2021;58(9):e13872. doi:10.1111/psyp.13872.
4. Syurin SA, Shilov VV. Occupational health risks in transport workers of mining chemical enterprise in Kolsk Transpolar area. *Med Tr Prom Ekol*. 2016;(6):6-11. (In Russ.) Сюрин С.А., Шилов В.В. Профессиональные риски здоровью работников транспорта горно-химического комплекса Кольского Заполярья. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016;(6):6-10.
5. Rivera AS, Akanbi M, O'Dwyer LC, McHigh M. Shift work and long work hours and their association with chronic health conditions: A systematic review of systematic reviews with meta-analyses. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231037. doi:10.1371/journal.pone.0231037.
6. Descatha A, Sembajwe G, Baer M, et al. WHO/ILO work-related burden of disease and injury: Protocol for systematic reviews of exposure to long working hours and of the effect of exposure to long working hours on stroke. *Environ Int*. 2018;119:366-78. doi:10.1016/j.envint.2018.06.016.
7. Baek JH, Kim JH, Kim BN, et al. Comparisons of Subthreshold Versus Full Posttraumatic Stress Disorder Distinguished by Subjective Functional Impairment Among Train Drivers: A Population-Based Nationwide Study in South Korea. *Psychiatry Investig*. 2017;14(1):1-7. doi:10.4306/pi.2017.14.1.1.
8. Wu WT, Tsai SS, Wang CC, et al. Professional Driver's Job Stress and 8-year Risk of Cardiovascular Disease: The Taiwan Bus Driver Cohort Study. *Epidemiology*. 2019;30 Suppl 1:S39-47. doi:10.1097/EDE.0000000000001003.
9. Gromadzińska J, Wąsowicz W. Health risk in road transport workers. Part I. Occupational exposure to chemicals, biomarkers of effect. *Int J Occup Med Environ Health*. 2019;32(3):267-80. doi:10.13075/ijom.1896.01343.

10. Zhou W, Gu G, Wu H, Yu S. Occupational stress situation analysis of different types of train drivers. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2014;48(11):1001-6.
11. Kas'kov IuN, Farkhatdinov GA, Podkorytov IuI, Khusnutdinova NSh. Current aspects of the state and improvement of sanitary and epidemiological welfare of workers and passengers of Russian railways. *Gig Sanit*. 2013;5:24-6. (In Russ.) Каськов Ю. Н., Фархатдинов Г. А., Подкорытов Ю. И., Хуснутдинова Н. Ш. Современные аспекты состояния и улучшения санитарно-эпидемиологического благополучия работников и пассажиров железнодорожного транспорта России. *Гигиена и санитария*. 2013;5:23-6.
12. Loginova VA, Kas'kov YuN, Zhidkova EA, et al. Regulation of professionally-associated industrial impacts on railway transport workers: the experience of Russia and other countries. *Health risk analysis*. 2021;1:173-85. (In Russ.) Логинова В. А., Каськов Ю. Н., Жидкова Е. А. и др. Регулирование профессионально-ассоциированных производственных воздействий на работников железнодорожного транспорта: опыт России и других стран. *Анализ риска здоровью*. 2021;1:173-85. doi:10.21668/health.risk/2021.1.18.
13. Teixeira LR, Pega F, de Abreu W, et al. The prevalence of occupational exposure to noise: A systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury. *Environ Int*. 2021;154:106380. doi:10.1016/j.envint.2021.106380.
14. Teixeira LR, Pega F, Dzhambov AM, et al. The effect of occupational exposure to noise on ischaemic heart disease, stroke and hypertension: A systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-Related Burden of Disease and Injury. *Environ Int*. 2021;154:106387. doi:10.1016/j.envint.2021.106387.
15. Hegewald J, Schubert M, Freiberg A, et al. Traffic Noise and Mental Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(17):6175. doi:10.3390/ijerph17176175.
16. Lan Y, Roberts H, Kwan MR, Helbich M. Transportation noise exposure and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2020;191:110118. doi:10.1016/j.envres.2020.110118.
17. Dhimal M, Neupane T, Lamichhane Dhimal M. Understanding linkages between environmental risk factors and noncommunicable diseases-A review. *FASEB Bioadv*. 2021;3(5):287-94. doi:10.1096/fba.2020-00119.
18. Bogdanova AS, Dubskikh IA, Shumasova AS, et al. Effect of lipid peroxidation on platelet aggregation activity in patients with arterial hypertension — railway transport workers. *Medical science and education of the Urals*. 2012;13(1):11-4. (In Russ.) Богданова А. С., Дубских И. А., Шумасова А. Ш. и др. Влияние перекисного окисления липидов на агрегационную активность тромбоцитов у больных с артериальной гипертензией — работников железнодорожного транспорта. *Медицинская наука и образование Урала*. 2012;13(1):11-4.
19. Chernov YuN, Novomlinsky VV, Batishcheva GA, Kotelnikova TE. The real significance of predicting resistant forms of arterial hypertension in railway transport workers, taking into account genetic markers. *Bulletin of new medical technologies*. 2011;18(2):472-6. (In Russ.) Чернов Ю. Н., Новомлинский В. В., Батищева Г. А., Котельникова Т. Е. Реальная значимость прогнозирования резистентных форм артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта с учетом генетических маркеров. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(2):472-6.
20. Osipova IV, Pyrikova NV, Antropova ON, et al. Interdisciplinary approach to the assessment of metabolic syndrome in locomotive crew workers. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2015(1):38-43. (In Russ.) Осипова И. В., Пырикова Н. В., Антропова О. Н. и др. Междисциплинарный подход к оценке метаболического синдрома у работников локомотивных бригад. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015;1:38-43.
21. Voloshina NI, Trishankova LV, Zhidkova EA, et al. Features of working conditions and modifiable risk factors for cardiovascular diseases among employees of locomotive crews of the metro and railways in the city of Saint Petersburg. *International Heart and Vascular Disease J*. 2021;9(30):12-9. (In Russ.) Волошина Н. И., Тришанкова Л. В., Жидкова Е. А. и др. Особенности трудовой деятельности и модифицируемых факторов риска сердечнососудистых заболеваний среди работников локомотивных бригад, работающих в метрополитене и на железных дорогах г. Санкт-Петербурга. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2021;9(30):12-9. doi:10.15829/2311-1623-9-30.
22. Korzhenevskaya OR, Severinovskaya EV. Etiological and other factors of arterial hypertension development in railway transport workers. *Svit medicine and biology*. 2015;11(3):47-51. (In Russ.) Корженевская О. Р., Севериновская Е. В. Этиологические и другие факторы развития артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта. *Світ медицини та біології*. 2015;11(3):47-51.
23. Lutskiy IS, Zyablitshev SV, Chernobrivtsev PA. The role of the hypothalamic-pituitary-corticoadrenal system in the formation of arterial hypertension in the drivers of mainline locomotives. *Actual problems of transport medicine*. 2012;2:80-4. (In Russ.) Луцкий И. С., Зяблицев С. В., Чернобrivцев П. А. Роль гипоталамо-гипофизано-кортикоадrenalной системы в формировании артериальной гипертензии у машинистов магистральных локомотивов. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2012;2:80-4.
24. Protasov KV, Myagmarsuren T. The role of the hypothalamic-pituitary-corticoadrenal system in the formation of arterial hypertension in drivers of mainline locomotivesarterial hypertension in railway transport workers in Mongolia: prevalence, clinical features, relationships with cardiometabolic risk factors. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013;121(6):122-6. (In Russ.) Протасов К. В., Мягмарсуре́н Т. Артериальная гипертензия у работников железнодорожного транспорта Монголии: распространенности, клинические особенности, взаимосвязи с факторами кардиометаболического риска. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013;121(6):122-6.
25. Jayakumar D. Occupational Stress and Hypertension among Railway Loco Pilots and Section Controllers. *Indian J Occup Environ Med*. 2017;21(1):23-8. doi:10.4103/ijoem.IJOEM_45_17.
26. Zdrengha D, Poantă L, Gaita D. Cardiovascular risk factors and risk behaviors in railway workers. *Professional stress and cardiovascular risk*. *Rom J Intern Med*. 2005;43(1-2):49-59.
27. Piro S, Karlehagen S, Lappas G, Wilhelmsen L. Somatic risk factors for myocardial infarction among Swedish railway engine drivers. *J Cardiovasc Risk*. 2000;7(5):377-87. doi:10.1177/204748730000700511.
28. Mina R, Casolin A. National standard for health assessment of rail safety workers: the first year. *Med J Aust*. 2007;187(7):394-7. doi:10.5694/j.1326-5377.2007.tb01309.x.
29. Mina R, Casolin A. The Australian National Standard for rail workers five years on. *Occup Med (Lond)*. 2012;62(8):642-7. doi:10.1093/occmed/kqs170.

30. Ng KL, Quinn S, Gill TK, et al. Impact of the new national health standard for rail safety workers on ischaemic heart disease risk factors in train drivers. *Intern Med J.* 2013;43(6):650-5. doi:10.1111/j.1445-5994.2012.02923.x.
31. Loukzadeh Z, Zare Z, Mehrparvar AH, et al. Fitness-for-work assessment of train drivers of Yazd railway, central Iran. *Int J Occup Environ Med.* 2013;4(3):157-63.
32. Saraei M, Najafi A, Heidarbagi E. Risk factors for obstructive sleep apnea among train drivers. *Work.* 2020;65(1):121-5. doi:10.3233/WOR-193064.
33. Nena E, Tsara V, Steiropoulos P, et al. Sleep-disordered breathing and quality of life of railway drivers in Greece. *Chest.* 2008;134(1):79-86. doi:10.1378/chest.07-2849.
34. Koyama RG, Esteves AM, Oliveira e Silva L, et al. Prevalence of and risk factors for obstructive sleep apnea syndrome in Brazilian railroad workers. *Sleep Med.* 2012;13(8):1028-32. doi:10.1016/j.sleep.2012.06.017.
35. Sørensen M, Hvidberg M, Hoffmann B, et al. Exposure to road traffic and railway noise and associations with blood pressure and self-reported hypertension: a cohort study *Environ Health.* 2011;10:92. doi:10.1186/1476-069X-10-92.
36. Pyko A, Lind T, Mitkovskaya N, et al. Transportation noise and incidence of hypertension. *Int J Hyg Environ Health.* 2018;221(8):1133-41. doi:10.1016/j.ijheh.2018.06.005.
37. Eriksson C, Bodin T, Selander J. Burden of disease from road traffic and railway noise — a quantification of healthy life years lost in Sweden. *Scand J Work Environ Health.* 2017;43(6):519-25. doi:10.5271/sjweh.3653.
38. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among people aged 25-64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ECCD study. *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.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть III: молодой, средний, пожилой и старческий возраст

Копылова О. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Концевая А. В., Драпкина О. М.

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

Интенсивное изучение факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как классических (курение, дислипидемия, сахарный диабет и т.п.), так и неклассических, являющихся компонентом, так называемого, экспосомы, и возможностей их коррекции с помощью немедикаментозных и медикаментозных вмешательств открывают широкие перспективы для эффективной профилактики ССЗ. Профилактическое направление становится доминирующим трендом в кардиологии и в медицине в целом. Целью статьи является описание особенностей профилактики ССЗ в молодом, среднем, пожилом и старческом возрастах. В связи с многогранностью ФР ССЗ применение комплексного биопсихосоциального подхода, а также использование таких взаимодополняющих стратегий, как индивидуальная и популяционная профилактика, суммарная оценка риска всех ССЗ, межсекторальное сотрудничество и вовлечение лиц, принимающих решения, является ключом к достижению успеха и эффективности профилактических мер. Важно отметить, что с одной стороны превентивные мероприятия стоит начинать как можно раньше в связи с имеющимся накопительным эффектом ФР, с другой стороны, большая часть профилактических мероприятий в отношении ССЗ чрезвычайно актуальна на всех этапах жизни человека.

Ключевые слова: профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, молодой, взрослый, пожилой и старческий возраст, экспосомы, здоровье, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 09/07-2021

Рецензия получена 18/07-2021

Принята к публикации 27/09-2021



Для цитирования: Копылова О. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Концевая А. В., Драпкина О. М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть III: молодой, средний, пожилой и старческий возраст. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2991. doi:10.15829/1728-8800-2021-2991

Данные о предыдущей публикации: Копылова О. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть I: прекоцепционный, пренатальный и грудной периоды. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2647. doi:10.15829/1728-8800-2020-2647

Копылова О. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Концевая А. В., Драпкина О. М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть II: детский и подростковый периоды. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2896. doi:10.15829/1728-8800-2021-2896

Lifetime prevention of cardiovascular disease. Part III: young, middle, elderly and senile age

Kopylova O. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M.

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

Intensive investigation of cardiovascular disease (CVD) risk factors (RFs), both traditional (smoking, dyslipidemia, diabetes, etc.) and non-traditional, which are a component of the so-called exposome, as well as their non-drug and drug correction provide wide prospects for effective cardiovascular prevention. Prevention becomes the dominant trend in cardiology and in medicine in general. The aim of the article was to describe cardiovascular prevention in young, middle, elderly and senile age. Due to the multifaceted nature of cardiovascular RFs, an integrated biopsychosocial approach, individual and population-based prevention, cumulative risk assessment of all CVDs, intersectoral collaboration and the involvement of decision-makers, are key to the success and

effectiveness of prevention measures. It is important to note that, on the one hand, preventive measures should be started as early as possible due to cumulative effect of RFs, on the other hand, most of the preventive interventions for CVD are extremely relevant at all life stages.

Keywords: cardiovascular prevention, young, middle, elderly and senile age, exposome, health, cardiovascular risk factors.

Relationships and Activities: none.

Kopylova O. V.* ORCID: 0000-0001-5397-5387, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sivoksana@yandex.ru

Тел.: +7 (926) 178-63-58

[Копылова О. В.* — н.с., лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-5397-5387, Ершова А. И. — к.м.н., руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
sivoksana@yandex.ru

Received: 09/07-2021

Revision Received: 18/07-2021

Accepted: 27/09-2021

For citation: Kopylova O. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. Lifetime prevention of cardiovascular disease. Part III: young, middle, elderly and senile age. *Cardiovascular Therapy*

and Prevention. 2021;20(7):2991. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2991

Data about the previous publication: Kopylova O. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Lifelong prevention of cardiovascular disease. Part I: preconceptional, prenatal and infant periods of life. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2647. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2647

Kopylova O. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. Life-long prevention of cardiovascular disease. Part II: childhood and adolescence. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2896. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2896

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВУЗ, -ы, -ов, -ах — высшее учебное заведение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФА — физическая активность, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019г), SCORE — Systematic COroNary Risk Evaluation, (систематическая оценка коронарного риска).

Введение

Благодаря успехам медицины в XXв удалось ликвидировать многие инфекционные болезни, являвшиеся ранее основными причинами заболеваемости и смертности. На первое место вышли хронические неинфекционные заболевания, среди которых лидирующее место как в России, так и во всем мире занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1, 2]. В борьбе с ССЗ важнейшую роль играет профилактическая работа, поскольку, согласно научным данным, большая часть инфарктов миокарда (ИМ) и инсультов может быть предотвращена [1, 2]. Со времен Гиппократов профилактическая парадигма являлась одной из базовых концепций медицины, однако именно сейчас она становится доминирующей, благодаря глубокому изучению факторов риска (ФР) возникновения ССЗ и возможностей их коррекции с помощью немедикаментозных и медикаментозных вмешательств.

Выделяют модифицируемые ФР ССЗ — привычки питания, уровень физической активности (ФА), курение, уровень артериального давления (АД) и липидов крови и др., и немодифицируемые — возраст, пол, генетические особенности и др. Несмотря на достигнутые успехи в изучении ФР развития ССЗ и их коррекции, прогресс цивилизации приносит новые вызовы в виде увеличения частоты гиподинамии, нерационального питания, ожирения, сахарного диабета (СД) [1, 2]. В российской популяции в последние годы отмечается рост распространенности ожирения у мужчин (с 11,4% в 2003г до 28,1% в 2017г) и у женщин (с 26,4% в 2003г до 32,1 в 2017г) [3]. Как следствие, наблюдается значимый рост распространенности артериальной гипертензии (АГ) у мужчин — с 36% в 2003г до 48,2% в 2013г и 49,1% в 2017г [3]. Распространенность АГ у женщин также значительна и составляет 39,9% [3]. В России высока распространенность гиперхолестеринемии (уро-

вень общего холестерина (ХС) >5 ммоль/л): в 2017г она составила 57% у женщин и 52,3% у мужчин [3]. Распространенность курения среди мужчин в 2017г равнялась 34,3%, среди женщин — 13,8%, при этом наблюдались разнонаправленные тренды — постепенное снижение у мужчин и рост у женщин (по сравнению с 1993г) [3].

Нездоровые привычки, закладываясь с самого раннего детства, зачастую усугубляются в молодом и среднем взрослом возрасте. В результате одной из важнейших проблем является формирование кардиометаболического синдрома и его осложнений. Согласно последним данным, на вероятность развития ССЗ влияют факторы, воздействующие еще до рождения человека (например, гестационный диабет и др.) и даже до его зачатия (вес, особенности питания, ФА будущих родителей и др.) [4]. При этом, ввиду чрезвычайного разнообразия детерминант, влияющих на развитие ССЗ, а также в связи с тем, что многие из них связаны с привычками человека, наиболее эффективным является комплексный подход, учитывающий все эти факторы и объединяющий эффективные методы воздействия как на молекулярно-биологическом, физиологическом, так и на психологическом и социальном уровнях.

В Российской Федерации (РФ) создана и развивается инфраструктура, которая дает возможность выявления и коррекции ФР ССЗ в рамках профилактического консультирования: создана сеть Центров здоровья; центров, отделений и кабинетов медицинской профилактики; функционирует система диспансеризации и профилактических осмотров [3].

Концепция профилактики на протяжении всей жизни представляет собой учет как классических (курение, дислипидемия, повышение АД, нерациональное питание, гиподинамия, ожирение и т.п.), так и любых других ФР ССЗ, влияющих на каждом этапе жизни человека (рисунок 1) [4].

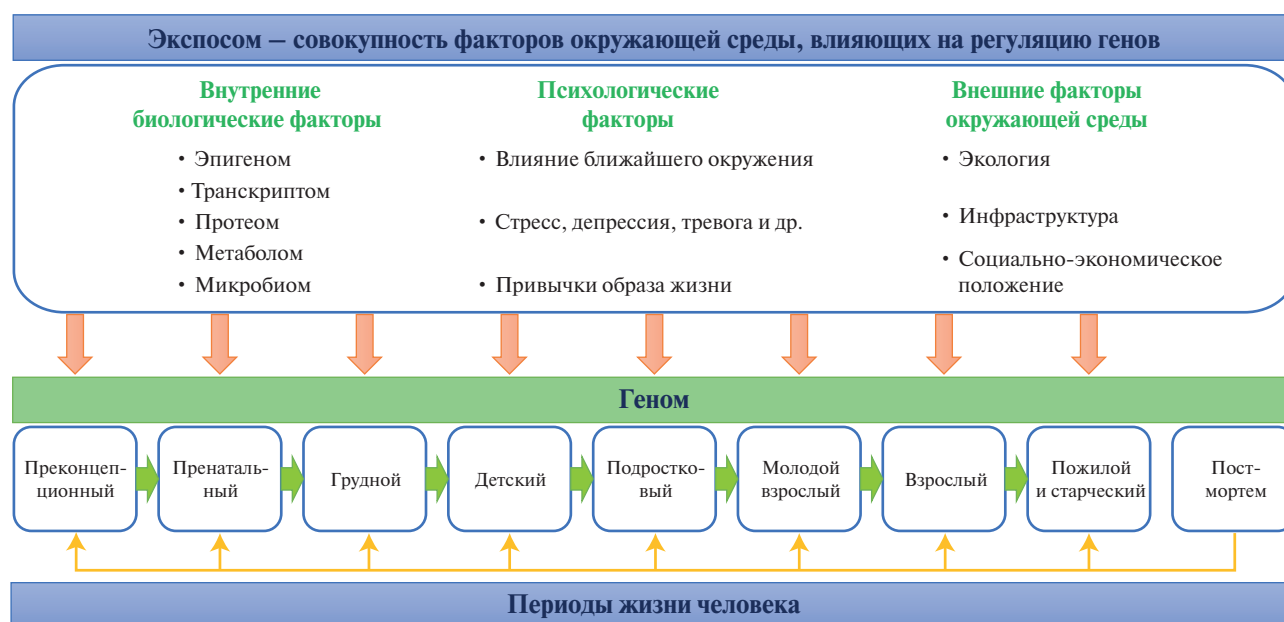


Рис. 1 Профилактика ССЗ на протяжении жизни.

Согласно концепции профилактики на протяжении всей жизни, риск ССЗ начинает формироваться уже в преко́нцепционном периоде в зависимости от образа жизни будущих родителей, в пренатальном периоде воздействие различных ФР на мать приводит к модификациям развития сердечно-сосудистой системы у плода, а также повышает риск развития ССЗ у будущего ребенка [4]. Важнейшее значение имеют детский и подростковый периоды как для формирования основных привычек поведения, которые в значительной степени определяют сердечно-сосудистый риск (ССР) в будущем, так и для профилактики появления новых ФР ССЗ, которые во многих случаях переходят во взрослую жизнь. Превентивная работа со взрослым населением отличается совокупностью ФР, на которые необходимо оказывать воздействие, а также подходами к профилактике. Целью данной статьи является описание основных особенностей профилактики ССЗ в различные возрастные периоды взрослого человека. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2016), выделены следующие периоды: 18-44 года — молодой возраст, 45-59 лет — средний возраст, 60-74 года — пожилой возраст, 75-90 лет — старческий возраст, >90 лет — долгожители [5]. В статье будет затронута и тема профилактики *post mortem* (после смерти человека), что может быть актуально для его родственников.

Профилактика у молодых взрослых

Студенчество и молодость — время самоопределения в жизни и профессии и формирования самоидентификации, включая выбор моделей пове-

дения, и это один из лучших периодов для формирования здорового образа жизни (ЗОЖ), конечно, если он не был привит ранее [6].

В исследованиях выявлена высокая распространенность классических ФР ССЗ у студентов и низкая осведомленность об основных ФР даже у студентов медицинских высших учебных заведений (ВУЗ, -ов, -ах) [7, 8]. Исследование, проведенное в московских ВУЗах, показало, что регулярно курят 20,6% студентов-мужчин и 11,3% студентов-женщин, еще 7,7% мужчин и 6,5% женщин курят нерегулярно [9]; 53,5% студентов употребляют фрукты реже 1-2 раза/нед., 45% досаливают приготовленную пищу. Peltzer K, et al. (2018) при исследовании 8806 студентов из 9 стран Юго-Восточной Азии выявили, что 27,5% мужчин и 16,9% женщин страдают ожирением, 39,0 и 53,0% — гиподинамией [7].

Важно отметить, что применение шкал оценки риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation, систематическая оценка коронарного риска), SCORE2 в данной возрастной группе невозможно в связи с низким абсолютным риском ССО [1, 2]. Вместе с тем риск отдельных индивидумов, имеющих множественные ФР ССЗ, может быть значительно выше относительно людей того же возраста, но без ФР ССЗ. Поэтому исследователи предлагают альтернативные модели оценки риска ССО, такие как определение риска ССЗ в течение жизни, расчет относительного ССР с помощью специальных таблиц в рамках шкалы относительного риска SCORE [1, 2]. Перспективным в плане осознания индивидумом своего ССР и оздоровления образа жизни может являться кальку-

лятор “Возраст сердца”, который учитывает такие показатели, как возраст, пол, этническую принадлежность, наличие или отсутствие ССЗ, статус курения, рост и вес, наличие СД, ревматоидного артрита, хронической болезни почек, фибрилляции предсердий, семейный анамнез, уровни общего ХС, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), АД (если известны), уровень ФА, прием антигипертензивной терапии в анамнезе [10]. В качестве результата калькулятор выдает информацию о примерном возрасте сердца по сравнению с другими людьми той же возрастной группы, национальности, без значимых ФР; предоставляет подробный индивидуализированный разбор влияния каждого ФР, используемого в калькуляторе [10].

Kallio P, et al. (2021), набрав когорту выбранных случайным образом участников в возрасте 3-18 лет и наблюдая их в течение 31 года, исследовали связь постоянного низкого уровня ФА с кардиометаболическими ФР во взрослом возрасте [11]. Данные о ФА из стандартизированной анкеты были выражены в виде индекса ФА, на основании которого были сформированы 4 группы: 1) постоянно физически неактивные ($n=246$), 2) группа, где со временем уровень ФА снижался ($n=305$), 3) группа, где со временем уровень ФА увеличивался ($n=328$) и 4) постоянно физически активные индивидуумы ($n=1082$). По сравнению с группой постоянно физически неактивных, в группе постоянно физически активных людей общий кардиометаболический риск оказался ниже на 33%, уровень ожирения — на 24%, абдоминального ожирения — на 18%, повышенный уровень триглицеридов — на 40%, инсулина — на 42%, глюкозы — на 23%, низкого уровня ХС ЛВП — на 22%. Сопоставимые результаты были получены при сравнении постоянно физически неактивных людей с теми, кто с течением времени увеличил свою ФА. Результаты остались практически неизменными после корректировки на уровень образования, особенности питания, курение и индекс массы тела. Исследователи подчеркивают, что даже незначительное увеличение ФА снижает кардиометаболический риск [11].

В студенческом и молодом возрасте остаются актуальными вопросы профилактики зависимостей — употребления никотин-содержащих продуктов, наркотических веществ, избыточного употребления алкоголя [12]. Важнейшим шагом в России явилось принятие в 2013г. Федерального закона № 15-ФЗ “Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака” [13].

Трендом последнего десятилетия явилось широкое распространение разнообразных форм доставки никотина: электронных сигарет, систем нагревания табака и т.п., вред которых показан во многих исследованиях, представленных в обзоре [14].

Ограничительные законодательные меры относительно курения сигарет в большинстве стран мира не распространялись на эти вновь появившиеся продукты. К сожалению, маркетинг данных продуктов, как и в случае с сигаретами, направлен, прежде всего, на молодых людей. Чрезвычайно значимым и актуальным явилось принятие в России Федерального закона № 303-ФЗ от 31.07.2020 “О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу охраны здоровья граждан от последствий потребления никотин-содержащей продукции”, в котором ограничительные меры, касающиеся табака, расширены на любую никотин-содержащую продукцию, в т.ч. электронные сигареты и кальяны [15].

Представляет интерес исследование Meta-AIR (Metabolic and Asthma Incidence Research, исследование заболеваний обмена веществ и астмы), которое показало, что такой фактор, как загрязнение воздуха окружающей среды, ассоциирован у молодых взрослых с повышением уровня общего ХС на 11,3 мг/дл ($p=0,04$), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на 9,4 мг/дл ($p=0,04$); при этом у лиц с ожирением данный эффект был более выражен, чем у лиц без ожирения [16]. Одним из предполагаемых биологических механизмов такого повышения является провоспалительная реакция в ответ на воздействие загрязненного воздуха, которая способствует инфильтрации макрофагов в жировой ткани, что, в свою очередь, ведет к экспрессии провоспалительных цитокинов, индуцирующих неконтролируемый липолиз, который может приводить к повышенному уровню циркулирующих неэстерифицированных жирных кислот. Эти жирные кислоты транспортируются в печень, влияя на синтез триглицеридов, продукцию липопротеинов очень низкой плотности и, в конечном итоге, приводя к дислипидемии [16].

В молодом и студенческом возрастах появляются и новые ФР ССЗ, такие как нарушения режима сна [17]. Физиологические процессы среди прочего координируются внутренними молекулярными часами, генетически обусловленными и сформировавшимися как средство поддержания гомеостаза, согласованное с изменениями окружающей среды в рамках 24-часового солнечного цикла. Циркадная система состоит из двух частей: центральных и периферических часов, на которые воздействуют внешние факторы, такие как свет, сон, ФА и питание. Нарушение любой стадии циркадного механизма, укорочение сна, циркадное смещение (поздний отход ко сну и поздний подъем) вызывают множественные неблагоприятные эффекты [18]. Неудовлетворительное качество сна связано и с повышением вероятности депрессивных расстройств и нарушений иммунитета, что приобретает особенную актуальность в связи с рас-

пространением коронавирусной инфекции 2019г (COVID-19 — COronaVirus Disease 2019) [19].

Американская академия медицины сна и Общество исследований сна рекомендуют для поддержания оптимального здоровья ежедневно спать ≥ 7 ч. Исследования, проведенные на людях, выявили, что ограничение сна влияет на гормоны аппетита и способствует повышению чувства голода [18]. Средняя продолжительность сна у студентов < 8 ч ассоциирована с увеличением частоты табакокурения на 67%, употребления алкоголя на 64%, депрессивных симптомов на 62%, гиподинамии на 16%, употребления подслащенных напитков на 14% [17]. Кроме того, очень часто в студенческом и молодом возрасте происходит циркадное смещение — поздний отход ко сну и поздний подъем. Имеются данные о связи между генами регуляции циркадных ритмов со скоростью метаболизма и массой тела [18]. Генетические исследования могут дать возможность выявления людей, более склонных к перееданию и набору веса при недосыпании.

В РФ каждый житель страны имеет возможность пройти профилактический медицинский осмотр в центрах здоровья, в отделениях и кабинетах медицинской профилактики, а также на приеме у терапевта в рамках диспансеризации, проводимой в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [3, 20, 21]. В диспансеризацию в возрасте до 39 лет входят анкетирование, антропометрия, измерение АД, определение уровня общего ХС и глюкозы крови, электрокардиография, определение относительного ССР и краткое профилактическое консультирование [21]. Этот перечень обследований позволяет выявить и заподозрить наличие не только вторичных, но и первичных заболеваний, в частности, наследственных нарушений липидного обмена, генетически детерминированных аритмогенных заболеваний. При подозрении на наличие у пациента наследственной патологии (внезапная сердечная смерть в семейном анамнезе, признаки наследственной аритмии, наследственной гиперлипидемии и др.), не диагностированных ранее, важно направить пациента на генетическое тестирование [22]. В том случае, если это не было сделано в детском возрасте, у молодых актуальным является липидный скрининг с целью выявления лиц с семейной гиперхолестеринемией, распространенность которой в России достигает 1:173 [23]. Рекомендовано определение уровня ХС ЛНП не позднее достижения возраста 20 лет [24]. Данная мера позволяет вовремя начать эффективное профилактическое лечение с достижением целевых цифр ХС ЛНП и замедлением развития атеросклероза и его осложнений, а также провести каскадный скрининг родственников с целью уточнения у них наличия семейной гиперхолестеринемии.

В настоящее время активно изучается возможность использования полигенных шкал риска ишемической болезни сердца (ИБС), СД, АГ, инсульта с целью персонализированной профилактики ССЗ [25]. Такие шкалы позволяют выявить лиц с высоким риском развития ССЗ. Суммарный полигенный риск, вычисленный с помощью полигенной шкалы генетического риска, может достигать риска, наблюдаемого при моногенной патологии [25].

Учащиеся ВУЗов представляют собой организованный коллектив, что дает дополнительные возможности для профилактики ССЗ. Для студентов младших курсов может быть полезно включение в обучающую программу ВУЗов специальных курсов и тренингов по повышению грамотности в вопросах здоровья и раннему распознаванию заболеваний [6]. Исследование в российских ВУЗах показало эффективность годичного профилактического вмешательства относительно ФР ССЗ у студентов первого курса, которое привело к значимому снижению прироста АД, положительному влиянию на липидный спектр и глюкозу крови, увеличению уровня ФА [26]. Учащиеся старших курсов могут участвовать в педагогической деятельности для школьников и других групп населения [27]. Это может обеспечить лучшее усвоение информации и навыков как студентами, так и школьниками. Помимо этого, профилактические инициативы, такие как, например, “Здоровый университет” (“Healthy University”), позволяют активно внедрять ЗОЖ, который не сформировался в детстве [6].

Использование технологий электронного здравоохранения с применением смартфонов и других устройств в целях контроля различных параметров здоровья (уровень ФА, питание, вес и др.) среди молодежи выглядит многообещающе, поскольку эта группа очень активно исследует и использует новые гаджеты и приложения [28].

Таким образом, профилактика ССЗ в молодом возрасте имеет значительные перспективы, в связи с тем, что большинство лиц данного возраста обучаются в рамках организованных коллективов, что позволяет проводить профилактические осмотры, внедрять обучающие программы, посвященные контролю ФР ССЗ на системном уровне. Также к особенностям профилактики ССЗ на данном этапе относятся возрастающий потенциал использования новых информационных и других технологий; важность учета не только классических, но и таких новых ФР ССЗ, как нарушение циркадных ритмов, воздействие загрязнения окружающей среды и др.; возможности генетической диагностики ряда наследственных заболеваний (если она не была проведена в детском и подростковом возрастах) и предотвращения их осложнений. По сравнению с предыдущими этапами в молодом возрасте расширяется самостоятельность, устанавливаются ин-

дивидуальный уклад и стиль поведения, что во многом влияет на образ жизни в дальнейшем, данный период является благоприятным для внедрения и укрепления здоровых привычек, в том случае, если они не были привиты ранее.

Профилактика у взрослых среднего возраста

К моменту достижения среднего взрослого возраста зачастую происходит накопление ФР ССЗ, многие привычки образа жизни уже глубоко укоренились, их коррекция может являться более сложной задачей, чем в более ранних возрастных периодах, и требовать более комплексного мультидисциплинарного подхода. В национальных и международных рекомендациях по профилактике ССЗ содержится много информации о профилактических мероприятиях среди взрослого населения: использование шкал риска ССЗ (например, шкалы SCORE, SCORE2), достижение целевых значений по каждому конкретному ФР и т.п. [1, 2]. Приведенные шкалы разработаны для европейской популяции, включая Россию, и учитывают такие факторы, как возраст, пол, уровень общего ХС, ХС ЛВП, АД, статус курения [1, 2].

В 2019г был разработан новый инструмент (U-prevent.com), помогающий клиницисту выбрать наиболее подходящую шкалу для оценки 10-летнего и пожизненного риска для каждого конкретного пациента с учетом истории болезни, возрастной группы, дополнительных ФР; его применение в клинической практике рекомендовано Европейской ассоциацией профилактической кардиологии [29].

Помимо классических ФР ССЗ (курение, дислипидемия, гипертония, низкий уровень ФА и потребления овощей и фруктов, ожирение, СД, чрезмерное употребление алкоголя), входящих в разнообразные шкалы, исследуются другие неклассические факторы и маркеры ССЗ атеросклеротического генеза [1, 2]. В настоящее время активно изучается возможность использования различных биомаркеров (например, липопротеина (а)), а также визуализирующих методов для оценки риска ССЗ атеросклеротического генеза, что имеет особое значение у лиц с низким или умеренным ССР согласно традиционным шкалам риска. К последним относятся ультразвуковые маркеры атеросклероза сонных и бедренных артерий, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с определением коронарного кальция и др. [30]. Оценивая наличие и размер атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях, можно точнее спрогнозировать ССР у пациентов, чем при использовании традиционных факторов ССР, в т.ч. у молодых (до 40 лет), у которых неинформативны шкалы SCORE и SCORE2 [31].

Исследования показали негативное влияние хронических стрессоров, связанных с семьей и ра-

ботой, на риск развития ССЗ. Выявлено, что стресс на работе более чем вдвое увеличивает риск возникновения острого ИМ [12]. Chinnaiyan KM, et al. (2019) указывают на необходимость снижения стрессоров на популяционном уровне (законодательные меры) и на индивидуальном уровне (обучение методам работы со стрессом — медитация, йога, тай-чи, контакт с природой и др.) [32]. Такие методы, как медитация и йога, помимо непосредственного благоприятного влияния на профиль ФР ССЗ, могут способствовать повышению осознанного отношения к своему здоровью, что также облегчает контроль ФР ССЗ.

Существует тесная связь депрессии с ССЗ [33]. Недавно проведенные исследования показали, что депрессия и ССЗ могут проявляться как два различных клинических состояния, но могут также быть связаны общими механизмами [33]. Воспаление с участием иммунной системы является распространенным механизмом депрессии и ССЗ, при этом специфические воспалительные цитокины служат потенциальными мишенями для профилактики и лечения, что может иметь значимые клинические последствия для профилактики и раннего вмешательства при депрессии и ССЗ [33]. С учетом результатов подобных исследований профилактические усилия должны включать базовые оценки стресса, депрессии и других потенциальных триггеров ССЗ с целью их своевременного выявления и коррекции.

В исследовании Fan M, et al. (2020) изучалось влияние паттернов сна на развитие ССЗ. Было включено 385292 участника, кровь которых хранилась в британском биобанке и которые первоначально не имели ССЗ [34]. Ученые сформировали показатель здорового сна в соответствии с 5-ю факторами: ранний хронотип, сон 7-8 ч в день, отсутствие бессонницы, храпа и частой чрезмерной дневной сонливости. В среднем за 8,5 лет наблюдения у участников с наибольшим количеством факторов здорового сна по сравнению с лицами с неблагоприятными показателями сна, риск снижался на 35% (19-48%), 34% (22-44%) и 34% (25-42%) для ССЗ, ИБС и инсульта, соответственно. Почти 10% сердечно-сосудистых событий в этой когорте могут быть связаны с плохим сном.

Среди барьеров к широкому внедрению профилактических мероприятий следует отметить высокую занятость взрослых людей. В связи с этим первостепенное значение приобретают мероприятия, которые делают профилактику ССЗ максимально удобной и привлекательной для каждого конкретного человека.

Одним из решений могут являться программы укрепления здоровья на рабочем месте, которые являются важным компонентом системы укрепления общественного здоровья [35]. Такие программы,

согласно отечественному и мировому опыту, являясь эффективными и могут среди прочего включать меры по профилактике потребления табака, снижению потребления алкоголя, обеспечению здоровым питанием в рамках рабочего пространства, повышению ФА, сохранению психического здоровья и благополучия [35].

В исследовании Schopp LH, et al. (2015) изучались возможности и эффекты программы внедрения привычек ЗОЖ на рабочем месте [36]. В программе использовались групповая поддержка, планирование мероприятий по оздоровлению на неделю, распространение новых здоровых привычек не только на работе, но и в семьях сотрудников. Участники из экспериментальной группы отметили значимое увеличение частоты выполнения активностей, связанных с поддержанием здоровья, а также повышение самооценки (веры в эффективность собственных действий и ожидание успеха от их реализации) после вмешательства; изменения были устойчивыми через 3 мес. наблюдения. Авторы считают, что подобный подход к внедрению привычек ЗОЖ на рабочем месте может стать воспроизводимой, масштабируемой и доступной моделью для изменения культуры в отношении здоровья в организациях.

Важными мерами также могут быть условия и время для осуществления ФА на территории, близкой к рабочему месту, недорогая и доступная здоровая пища, четкая и понятная маркировка продуктов питания, строгие запреты на ограничение курения и употребления алкоголя в общественных местах, забота об окружающей среде, использование технологий электронного здравоохранения [1, 2, 37]. Moran MR, et al. (2017) показали, что на интенсивность ходьбы пешком отрицательно влияют такие факторы, как плохое дорожное покрытие, парковка машин на тротуарах, низкая эстетичность пространства, а положительно — наличие лавочек, магазинов, спортивных площадок, красивые архитектурные объекты [38]. Уровень потребления овощей и фруктов ассоциирован не только с доходами населения, но и с плотностью точек их продажи. В связи с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19, в период эпидемиологических ограничений борьба с рядом ФР ССЗ (гиподинамией, избыточным весом и ожирением), оказывается еще более сложной задачей [39].

Перспективным подходом в профилактике ССЗ является использование телемедицинских технологий [40]. В исследовании Еганян Р.А. и др. (2020) [41] профилактическое консультирование и дистанционный контроль у лиц с избыточной массой тела и ожирением способствовали статистически значимому снижению индекса массы тела и окружности талии, а также сбалансированности компонентов питания, по сравнению с контрольной группой.

Отдельного внимания заслуживают такие методы изменения привычек и поведения пациентов, как мотивационное консультирование и учет стадии процесса изменений, повышение осознанности и, как следствие, сознательного отношения к своему здоровью, что способствует повышению приверженности ЗОЖ [1, 42, 43].

Важную роль в профилактике в данный возрастной период играет диспансеризация, которая бесплатна и доступна каждому гражданину РФ. Диспансеризация для лиц 40-64 лет по сравнению с более ранним возрастом включает определение абсолютного ССР и дополнительную возможность проведения индивидуального профилактического консультирования в случае выявления у пациента высокого или очень высокого риска ССЗ [20, 21]. Кроме того, имеется возможность прохождения бесплатного профилактического осмотра и консультирования в центрах здоровья, отделениях и кабинетах медицинской профилактики [3].

Таким образом, профилактика у взрослых среднего возраста основывается на определении ССР согласно принятым шкалам, и должна учитывать особенности жизни взрослого населения. Максимальное удобство и доступность ЗОЖ, в т.ч. возможности для профилактики на рабочем месте, позволяют повысить эффективность профилактических вмешательств у взрослых среднего возраста.

Профилактика в пожилом и старческом возрастах

В пожилом и старческом возрастах основной целью профилактики является активное долголетие. Дети и другие близкие снова начинают играть важную роль как в плане наполненности социального окружения, так и в плане заботы в случае нарастания хрупкости.

Относительно пожилых и лиц старческого возраста существует неопределенность по поводу того, являются ли классические профилактические вмешательства такими же эффективными, как в более молодом возрасте [1, 2]. С одной стороны, сам возраст является фактором, существенно повышающим риск ССЗ, поэтому эксперты предлагают коррекцию пороговых значений риска ССЗ при выделении лиц умеренного, высокого и очень высокого риска в данном возрасте и решении вопроса о лекарственной терапии, что отражено в шкале SCORE-OP (Older Persons, пожилые люди) [2]. При этом риск побочных эффектов возрастает, в связи с чем целевые цифры АД и других показателей у них могут быть менее жесткими по сравнению с более молодой популяцией [1, 2].

Одним из важных моментов является учет не столько хронологического возраста, сколько биологического [2, 44]. Необходим правильно подобранный профилактический подход, учитывающий пожелания пациента, сопутствующие заболевания,

принимаемые лекарства [12, 44]. Оценка хрупкости у лиц пожилого и старческого возрастов имеет решающее значение в данном процессе. Хрупкость отражает снижение физиологического резерва и повышенную уязвимость пациента. Sergi G, et al. (2015) обнаружили, что увеличение показателя хрупкости на 1 единицу связано с повышением риска ССЗ на 25% [44]. Очень важно распознавать людей пожилого и старческого возрастов, имеющих повышенный риск развития хрупкости. Физические упражнения, прием витамина D и коррекция полипрагмазии могут задержать переход к хрупкости и, таким образом, сдержать увеличение риска ССЗ [44].

Отдельной проблемой в пожилом и старческом возрастах, а зачастую и в более младшем возрасте, является сочетание нескольких ССЗ, с также других хронических неинфекционных заболеваний у одного человека, так называемая мультиморбидность. Исследования показывают, что в возрасте ≥ 65 лет распространенность мультиморбидности может составлять 95% [45]. Согласно данным крупного эпидемиологического исследования сочетание перенесенного ИМ или перенесенного инсульта с СД повышает риск смерти в ~ 2 раза, а сочетание перенесенного ИМ с перенесенным инсультом в >3 раза, по сравнению с наличием только одного из этих состояний [46].

В дополнение к биомедицинским факторам, психосоциальные ресурсы людей пожилого и старческого возрастов, такие как социальная поддержка, благополучие, стиль совладания и чувство личного контроля, также могут рассматриваться как потенциальная цель для вмешательств [47-49]. Компонентами так называемого “успешного старения” ученые называют способность сохранять ключевые паттерны поведения для предотвращения рисков заболеваний, инвалидности, высокую сохранность умственных и физических функций, активную вовлеченность в социальную жизнь, заботу о духовном внутреннем мире [47]. В исследовании “Lifepath” были изучены данные $>1,7$ млн человек, которые показали, что наряду с “классическими” ФР, включаемыми в программы профилактики по всему миру, не меньший вклад в процессы старения и смертности вносят социально-экономические факторы [48].

Одной из основных стратегий для людей пожилого и старческого возрастов в соответствии с принципами доказательной медицины является сочетание профилактики и лечения и хороших эмоциональных отношений с родственниками, друзьями, лицами, обеспечивающими уход. Появляется все больше данных, показывающих неблагоприятное влияние одиночества. Метаанализ, включивший 148 исследований и 308849 человек, за которыми проводили наблюдение в среднем

в течение 7,5 лет, показал, что негативный эффект социальной изоляции не зависел от других ФР [49]. Насыщенность и качество взаимоотношений обратно коррелировали с риском для здоровья. Высокий уровень социальной поддержки увеличивает вероятность выживаемости на 50%. Общая вероятность смерти в случае одиночества и социальной изоляции повышается в 1,5 раза, что сопоставимо с курением и превышает риски, связанные с ожирением и гипертонией [50]. Популяционные исследования продемонстрировали, что объективная социальная изоляция и восприятие социальной изолированности (одиночества) коррелируют с более высоким риском смертности и что оба они являются четкими ФР ССЗ [49].

Молекулярные механизмы, ответственные за повышенный риск ССЗ в случае отсутствия должной социальной поддержки, плохо изучены. Согласно недавним исследованиям, одиночество и социальный стресс были связаны с активацией гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы. Повторяющийся и хронический социальный стресс приводит к устойчивости к глюкокортикоидам, усилению миелопоэза, усилению экспрессии провоспалительных генов и окислительному стрессу. Однако роль этих механизмов, связанных с одиночеством и недостаточной социальной поддержкой, в развитии ССЗ остается не до конца ясной [49]. Социальная поддержка, напротив, — надежный predisposing фактор положительных результатов в отношении поддержания здоровья. Общение, социальная вовлеченность снижают вероятность депрессии и улучшают духовное благополучие [51].

Исследования показывают потенциальную пользу вакцинации от гриппа в плане снижения сердечно-сосудистых событий у лиц с имеющимися ССЗ, что особенно актуально для лиц пожилого и старческого возрастов [52]. Также в настоящее время важной во всех возрастах и, особенно, в возрасте >65 лет является вакцинация от COVID-19, что помогает предотвратить развитие поражения сердца при данной инфекции посредством таких механизмов, как коагулопатия с микро- (и в меньшей степени макро-) окклюзией сосудов, а также прямое инфицирование клеток миокарда, воздействие цитокинового шторма с усугублением коагулопатии [53].

В РФ предусмотрена ежегодная диспансеризация людей пожилого и старческого возрастов, как и в других возрастах, которая включает проведение электрокардиографии, скрининг АД, уровня общего ХС, проведение профилактического консультирования при необходимости [20, 21].

Таким образом, профилактика ССЗ у людей пожилого и старческого возрастов, учитывая нарастающие риски ССЗ, является чрезвычайно актуальной. При этом учет таких особенностей, как мультиморбидность, социальная изоляция, одиночество, являются важными факторами, влияющими на развитие ССЗ.

тиморбидность, степень хрупкости и необходимость социальной и психологической поддержки являются важными компонентами успеха профилактических мероприятий в этой возрастной группе.

Профилактика постмортем

Профилактические действия могут играть важную роль в снижении ССР даже после смерти. Вскрытие и посмертное генетическое тестирование в случае внезапной смерти в молодом и среднем возрастах могут помочь выявить причину и предотвратить подобное событие у членов семьи. Однако в том случае, если ранее вариант не был описан, могут быть сложности с доказательством патогенности конкретного выявленного варианта, поэтому необходимы дополнительные исследования в данной области, расширение баз данных генетических мутаций [54, 55].

Изучение записей имплантируемых стимуляторов и дефибрилляторов умерших внезапно лиц является еще одним способом определения причины внезапной сердечной смерти. Такое изучение по данным Lacour P, et al. (2018) позволило установить

причину и механизм летального исхода в 60,8% случаев [55].

Заключение

Таким образом, на каждом из этапов жизни профилактика ССЗ играет очень важную роль и имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать (таблица 1). В настоящее время основной акцент в профилактике сделан на взрослых людях, зачастую имеющих уже много выраженных ФР ССЗ. Требуется смещение акцента и начало профилактики ССЗ в максимально раннем возрасте и даже на этапе планирования беременности.

Вместе с тем важно отметить, что, большая часть превентивных мероприятий в отношении ССЗ чрезвычайно актуальны на всех этапах жизни человека (таблица 1). Именно такой подход к профилактике ССЗ, как к непрерывному континууму, может позволить справиться с эпидемией ССЗ, наблюдаемой сегодня в большинстве стран мира, включая Россию, а также с бременем преждевременной смертности и заболеваемости населения.

Таблица 1

Основные воздействия по профилактике ССЗ на каждом этапе жизни человека

Профилактические воздействия	Периоды жизни человека							
	Прекоцепционный*	Пренатальный*	Грудной*	Детский*	Подростковый*	Молодой взрослый	Взрослый	Пожилый и старческий Постмортем**
Оценка ССР и ранняя диагностика ССЗ								
Профилактические осмотры и диспансеризация	+	+	+	+	+	+	+	+
Создание “генетического паспорта” и его учет при профилактике ССЗ	+	+	+	+	+	+	+	
Диагностика наследственных заболеваний с преимущественным поражением сердца	+	+	+	+	+	+	+	+
Мультидисциплинарный подход к профилактике	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка относительного ССР	+				+	+		
Оценка абсолютного ССР	+					+	+	+
Оценка полигенного риска развития ИБС, СД, АГ, ОНМК	+	+	+	+	+	+	+	+
Использование биохимических маркеров, визуализирующих методов и др. для более точной оценки риска ССЗ	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка хрупкости								+
Профилактика внезапной сердечной смерти среди спортсменов					+	+	+	+
Изучение записей имплантируемых стимуляторов и дефибрилляторов	+	+	+	+	+	+	+	+
Контроль, достижение и поддержание целевых показателей по ФР ССЗ								
Нормализация веса	+	+		+	+	+	+	+
Нормализация уровня ФА	+	+	+	+	+	+	+	+
Ограничение времени, проводимого за экраном	+	+	+	+	+	+	+	+
Профилактика, своевременное выявление и лечение АГ	+	+	+	+	+	+	+	+
Профилактика, своевременное выявление и лечение СД	+	+	+	+	+	+	+	+
Оптимизация питания	+	+	+	+	+	+	+	+
Грудное вскармливание			+					
Гигиена сна	+	+	+	+	+	+	+	+
Соблюдение режима питания и режима дня в целом	+	+	+	+	+	+	+	+

Таблица 1. Продолжение

Профилактические воздействия	Периоды жизни человека							
	Преимущества*	Преимущества*	Грудной*	Детский*	Подростковый*	Молодой взрослый	Взрослый	Пожилый и старческий
Скрининг и коррекция дислипидемий, в т.ч. наследственных	+	+	+	+	+	+	+	+
Профилактика инициации курения/консультирование по отказу от курения	+	+	+	+	+	+	+	+
Исключение воздействия сигаретного дыма и других никотин-содержащих продуктов	+	+	+	+	+	+	+	+
Профилактика и лечение чрезмерного употребления алкоголя	+	+	+	+	+	+	+	+
Выявление скрытой или явной тревоги, депрессии и др. психических расстройств	+	+	+	+	+	+	+	+
Профилактика хронических и/или чрезмерных стрессов	+	+	+	+	+	+	+	+
Обучение методам релаксации и повышения осознанности (йога, медитация, контакт с природой и др.)	+	+	+	+	+	+	+	+
Оптимизация состояния кишечной микробиоты	+	+	+	+	+	+	+	+
Вовлечение членов семьи в профилактические мероприятия	+	+	+	+	+	+	+	+
ЗОЖ родителей и ближайшего окружения	+	+	+	+	+	+	+	+
Совместные с родителями мероприятия по поддержанию ЗОЖ			+	+	+	+		
Социальная вовлеченность, профилактика социальной изоляции и одиночества	+	+	+	+	+	+	+	+
Психологическое консультирование, направленное на формирование привычек ЗОЖ, включая мотивационное интервьюирование и др.	+	+	+	+	+	+	+	+
Мониторинг ФР с помощью телемедицинских технологий	+	+	+	+	+	+	+	+
Развитие инфраструктуры для ведения и сохранения ЗОЖ								
Вовлечение общественных и государственных структур для обеспечения оптимальной среды для профилактики ССЗ	+	+	+	+	+	+	+	+
Межведомственное взаимодействие	+	+	+	+	+	+	+	+
Доступность здоровых продуктов питания	+	+	+	+	+	+	+	+
Законодательный и регуляторный контроль за маркетингом продуктов питания и других аспектов образа жизни, в т.ч. в медиа-среде (интернет, телевидение и т.п.)	+	+	+	+	+	+	+	+
Законодательные меры по ограничению продажи и рекламы никотин-содержащей и алкогольной продукции	+	+	+	+	+	+	+	+
Программы по оздоровлению питания и других аспектов образа жизни в дошкольных, школьных, среднетехнических и высших учебных заведениях	+	+	+	+	+	+	+	+
Защита от токсических и радиационных воздействий окружающей среды	+	+	+	+	+	+	+	+
Снижение уровня воздействия шумового загрязнения окружающей среды	+	+	+	+	+	+	+	+
Использование технологий электронного здравоохранения	+	+	+	+	+	+	+	+
Вакцинация	+	+	+	+	+	+	+	+
Повышение грамотности в вопросах здоровья								
Образовательные программы, касающиеся повышения грамотности в вопросах профилактики ССЗ, в т.ч. введение курсов по ЗОЖ в программы обучения	+	+	+	+	+	+	+	+
Учебные тренинги, программы и игры по укреплению эмоциональной компетентности и профилактике зависимостей	+	+	+	+	+	+	+	+
Повышение осознанности в отношении здоровья	+	+	+	+	+	+	+	+
Программы внедрения привычек ЗОЖ на рабочем месте	+	+	+	+	+	+	+	+
Привлечение волонтеров к проектам и акциям, посвященным профилактике ССЗ	+	+	+	+	+	+	+	+
Использование СМИ, сети Интернет для создания моды на ЗОЖ	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание: * — вмешательства в преимплантационном и пренатальном периодах, а также ряд вмешательств в грудном, детском и подростковом периодах, направлены на (будущих) родителей или на детей и на родителей, ** — вмешательства в периоде постмортем направлены на профилактику у родственников. АГ — артериальная гипертензия, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, СМИ — средства массовой информации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФА — физическая активность, ФР — факторы риска.

Современные технологии электронного здравоохранения, возможности длительного хранения информации в электронном виде и работы с большими объемами данных могут позволить соби-

рать получаемую при осмотрах будущих родителей и впоследствии ребенка, подростка, взрослого информацию о его здоровье и ФР ССЗ, отслеживать их динамику, а в случае признаков появления но-

вых ФР — своевременно реагировать, купируя их развитие [40]. В такой электронной базе медицинских данных может храниться информация о геноме человека, получаемая при секвенировании (так называемый “генетический паспорт”, который возможно сделать уже при рождении); туда могут попадать данные, получаемые с устройств телемониторинга состояния здоровья, включая смартфоны, смарт-часы, весы, тонометры, глюкометры, шагомеры, приборы “умного дома”. Организация подобной электронной площадки, которая позволит отслеживать состояние здоровья, ФР ССЗ и их динамику на протяжении всей жизни даст возможность докторам своевременно реагировать на появление новых ФР ССЗ уже на самых начальных их стадиях, предупреждая их развитие, учитывать генетические особенности и специфику экспосомы каждого человека, что является одним из ключей к персонализированному подходу и наиболее эффективной профилактике. Кроме того, сам пациент в любом возрасте сможет наглядно увидеть объективную ситуацию, касающуюся его здоровья, отслеживать динамику своих ФР ССЗ, что, безусловно, будет способствовать повышению его мотивации к достижению целевых показателей по каждому ФР ССЗ. Также единая электронная база данных позволит обеспечить преемственность в оказании профилактической медицинской помощи и согласованность действия специалистов само-

го разного профиля. Подобный подход может помочь в рациональной организации профилактики ССЗ на протяжении всей жизни.

Для эффективности описанных в настоящей статье мероприятий и подходов большое значение имеет мотивация специалистов, оказывающих профилактическую и медицинскую помощь: искреннее желание помочь людям сохранить здоровье и предотвратить развитие заболеваний, а также собственный позитивный пример имеют первостепенное значение. Такая мотивация в сочетании с применением последних достижений медицинской профилактической науки дает возможность эффективной работы, посвященной контролю основных ФР ССЗ и профилактике их развития.

Стоит отметить, что в связи с многогранностью ФР ССЗ и важным значением профилактики ССЗ на протяжении всей жизни для достижения успеха необходимо применение целостного комплексного биопсихосоциального подхода, а также использование объединенных и взаимодополняющих стратегий: индивидуальной и популяционной профилактики, суммарной оценки риска всех ФР ССЗ, согласованной политики и межсекторального сотрудничества.

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

Литература/References

1. 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.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
3. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. Therapeutic Archive. 2020;92(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2020;92(1):4-9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510.
4. Kopylova OV, Ershova AI, Meshkov AN, Drapkina OM. Lifelong prevention of cardiovascular disease. Part I: preconceptional, prenatal and infant periods of life. Cardiovascular Therapy Prevention. 2020;19(6):2647. (In Russ.) Копылова О.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть I: прекоцепционный, пренатальный и грудной периоды. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2647. doi:10.15829/1728-8800-2020-2647.
5. Vasilieva YuV, Shuraleva SV. Age as a factor of employee vulnerability in labor law. Perm University Bulletin Legal Sciences. 2020;(49):550-75. (In Russ.) Васильева Ю.В., Шуралева С.В. Возраст как фактор уязвимости работника в трудовом праве. Вестник пермского университета Юридические науки. 2020;(49):550-75. doi:10.17072/1995-4190-2020-49-550-575.
6. Haas J, Baber M, Byrom N, et al. Changes in student physical health behaviour: an opportunity to turn the concept of a Healthy University into a reality. Perspect Public Health. 2018;138(6):316-24. doi:10.1177/1757913918792580.
7. Peltzer K, Pengpid S. Prevalence, risk awareness and health beliefs of behavioural risk factors for cardiovascular disease among university students in nine ASEAN countries. BMC Public Health. 2018;18(1):237. doi:10.1186/s12889-018-5142-1.
8. Maksimović M, Marinković JM, Vlajinac HD, et al. Awareness and knowledge of cardiovascular disease risk factors among medical students. Wien Klin Wochenschr. 2017;129(13-14):458-63. doi:10.1007/s00508-017-1192-0.
9. Zvolinskaya EY, Kimicidi MG, Alexandrov AA. Prevalence of some modified cardiovascular risk factors among young students. Ter Arkh. 2015;87(1):57-63. (In Russ.) Зволинская Е.Ю., Кимициди М.Г., Александров А.А. Распространенность некоторых модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди студенческой молодежи. Терапевтический архив. 2015;87(1):57-63. doi:10.17116/terarkh201587157-63.
10. Test “Measure the age of the heart”. (In Russ.) Тест “Измерь возраст сердца.” <https://www.heartbeatrussia.ru/ru/heart-age-test>. (21 June 2021).

11. Kallio P, Pakkala K, Heinonen OJ, et al. Physical inactivity from youth to adulthood and adult cardiometabolic risk profile. *Prev Med (Baltim)*. 2021;106433. doi:10.1016/j.ypmed.2021.106433.
12. Dendale P, Scherrenberg M, Sivakova O, Frederix I. Prevention: From the cradle to the grave and beyond. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(5):507-11. doi:10.1177/2047487318821772.
13. Federal Law "On protecting the health of citizens from the effects of second hand tobacco smoke and the consequences of tobacco consumption" dated 02.23.2013 N 15-FZ. (In Russ.) Федеральный закон "Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака" от 23.02.2013 N 15-ФЗ. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/. (21 June 2021).
14. Fried ND, Gardner JD. Heat-not-burn tobacco products: An emerging threat to cardiovascular health. *Am J Physiol — Hear Circ Physiol*. 2020;319(6):H1234-9. doi:10.1152/AJPHEART.00708.2020.
15. Federal Law of July 31, 2020 N 303-FZ "On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Protection of Citizens' Health from the Consequences of Consuming Nicotine-Containing Products." (In Russ.) Федеральный закон от 31.07.2020 N 303-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу охраны здоровья граждан от последствий потребления никотин-содержащей продукции." http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358791/. (21 June 2021).
16. Kim JS, Chen Z, Alderete TL, et al. Associations of air pollution, obesity and cardiometabolic health in young adults: The Meta-AIR study. *Environ Int*. 2019;133(Pt A). doi:10.1016/j.envint.2019.105180.
17. McKnight-Eily LR, Eaton DK, Lowry R, et al. Relationships between hours of sleep and health-risk behaviors in US adolescent students. *Prev Med (Baltim)*. 2011;53(4-5):271-3. doi:10.1016/j.ypmed.2011.06.020.
18. Noh J. The Effect of Circadian and Sleep Disruptions on Obesity Risk. *J Obes Metab Syndr*. 2018;27(2):78-83. doi:10.7570/jomes.2018.27.2.78.
19. Irwin MR, Opp MR. Sleep Health: Reciprocal Regulation of Sleep and Innate Immunity. *Neuropsychopharmacol*. 2017;42(1):129-55. doi:10.1038/npp.2016.148.
20. Boytsov SA, Drapkina OM, Kalinina AM, et al. Organization of medical examination of certain groups of the adult population. Methodological recommendations for the practical implementation of the order of the Ministry of Health of Russia dated October 26, 2017, N 869n "On approval of the procedure for medical examination of certain groups of the adult population". M. 2017. 162 p. Approved by the chief specialist in preventive medicine of the Ministry of Health of Russia on December 27, 2017. (In Russ.) Бойцов С. А., Драпкина О. М., Калинина А. М. и др. Организация проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации по практической реализации приказа Минздрава России от 26 октября 2017 г., N 869н "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения". М. 2017. 162 с. Утверждены главным специалистом по профилактической медицине Минздрава России 27 декабря 2017г. Интернет-ресурсы: <http://www.gnicpm.ru>; <http://ropniz.ru>.
21. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 13.03.2019 N 124H "Procedure for conducting a preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population". (In Russ.) Приказ Минздрава РФ от 13.03.2019 N 124H "Порядок проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения". <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72130858/> (21 June 2021).
22. Mital S, Musunuru K, Garg V, et al.; American Heart Association Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Stroke Council; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Enhancing Literacy in Cardiovascular Genetics: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(5):448-67. doi:10.1161/HCG.0000000000000031.
23. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in selected regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF study. *J Pers Med*. 2021;11(6):464. doi:10.3390/jpm11060464.
24. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(7):849-54. doi:10.1177/2047487314533218.
25. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet*. 2019;28(R2):R133-42. doi:10.1093/hmg/ddz187.
26. Zvolinskaya EY, Kimitsidi MG, Alexandrov AA, Serazhim AA. Results of one-year preventive intervention against cardiovascular risk factors in first-year students. *Profil Meditsina*. 2017;20(5):47-53. (In Russ.) Зволинская Е. Ю., Кимициди М. Г., Александров А. А., Серажим А. А. Результаты годичного профилактического вмешательства в отношении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов первого курса. Профилактическая медицина. 2017;20(5):47-53. doi:10.17116/profmed201720547-53.
27. Kopylova OV, Rakovskaya YS, Yakunchikova MS, Savchuk PO. Medical Volunteers and their role in CVD prevention. *Eur Heart J*. 2020;42(11):1057-9. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1013.
28. Oosterveen E, Tzelepis F, Ashton L, et al. A systematic review of eHealth behavioral interventions targeting smoking, nutrition, alcohol, physical activity and/or obesity for young adults. *Prev Med (Baltim)*. 2017;99:197-206. doi:10.1016/j.ypmed.2017.01.009.
29. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(14):1534-44. doi:10.1177/2047487319846715.
30. 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.
31. Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):917-33. doi:10.1016/j.echo.2020.04.021.
32. Chinnaiyan KM. Role of stress management for cardiovascular disease prevention. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(5):531-5. doi:10.1097/HCO.0000000000000649.
33. Shao M, Lin X, Jiang D, et al. Depression and cardiovascular disease: Shared molecular mechanisms and clinical

- implications. *Psychiatry Res.* 2020;285:112802. doi:10.1016/j.psychres.2020.112802.
34. Fan M, Sun D, Zhou T, et al. Sleep patterns, genetic susceptibility, and incident cardiovascular disease: A prospective study of 385 292 UK biobank participants. *Eur Heart J.* 2020;41(11):1182-9. doi:10.1093/eurheartj/ehz849.
 35. Kontsevaya AV, Antsiferova AA, Kalinina AM, et al. Review of domestic experience in the implementation of corporate health promotion programs aimed at correcting behavioral risk factors. *Prevention Medicine.* 2021;24(1):109-17. (In Russ.) Концевая А. В., Анциферова А. А., Калинина А. М. и др. Обзор отечественного опыта реализации корпоративных программ укрепления здоровья, направленных на коррекцию поведенческих факторов риска. *Профилактическая медицина.* 2021;24(1):109-17. doi:10.17116/profmed20212401109.
 36. Schopp LH, Bike DH, Clark MJ, et al. Act Healthy: Promoting health behaviors and self-efficacy in the workplace. *Health Educ Res.* 2014;30(4):542-53. doi:10.1093/her/cyv024.
 37. Afshin A, Penalvo J, Del Gobbo L, et al. CVD Prevention Through Policy: a Review of Mass Media, Food/Menu Labeling, Taxation/Subsidies, Built Environment, School Procurement, Worksite Wellness, and Marketing Standards to Improve Diet. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(11):98. doi:10.1007/s11886-015-0658-9.
 38. Moran MR, Werner P, Doron I, et al. Exploring the Objective and Perceived Environmental Attributes of Older Adults' Neighborhood Walking Routes: A Mixed Methods Analysis. *J Aging Phys Act.* 2017;25(3):420-31. doi:10.1123/japa.2016-0165.
 39. Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, Myrzamatova AO, et al. Changes in physical activity and sleep habits among adults in Russian Federation during COVID-19: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2021;21(1):893. doi:10.1186/s12889-021-10946-y.
 40. Sivakova OV. Telemedical consultations in the prevention of non-communicable diseases: the main opportunities and problems of implementation. *Prevention Medicine.* 2015;18(5):49-55. (In Russ.) Сивакова О. В. Телемедицинские консультации в профилактике неинфекционных заболеваний: основные возможности и проблемы внедрения. *Профилактическая медицина.* 2015;18(5):49-55. doi:10.17116/profmed201518549-55.
 41. Eganyan RA, Kalinina AM, Gorny BE, et al. The dynamics of nutrition structure of overweight and obese people during preventive counseling and remote monitoring as part of the international russian-japanese study "Tackle Obesity and Metabolic syndrome Outcome by Diet, Activities and Checking BW Intervention" (RJ-TOMODACHI). *Prevention Medicine.* 2020;23(3):119-30. (In Russ.) Еганян Р. А., Калинина А. М., Горный Б. Э. и др. Динамика структуры питания лиц с избыточной массой тела и ожирением при профилактическом консультировании и дистанционном контроле в рамках международного российско-японского исследования "Tackle Obesity and Metabolic syndrome Outcome by Diet, Activities and Checking BW Intervention" (RJ-TOMODACHI). *Профилактическая медицина.* 2020;23(3):119-30. doi:10.17116/profmed20202303119.
 42. Loucks EB, Schuman-Olivier Z, Britton WB, et al. Mindfulness and Cardiovascular Disease Risk: State of the Evidence, Plausible Mechanisms, and Theoretical Framework. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(12):112. doi:10.1007/s11886-015-0668-7.
 43. Drozdova LYu, Lishchenko OV, Drapkina OM. Motivational counseling technologies. *Prevention Medicine.* 2020;23(2):97-101. (In Russ.) Дроздова Л. Ю., Лищенко О. В., Драпкина О. М. Технологии мотивационного консультирования. *Профилактическая медицина.* 2020;23(2):97-101. doi:10.17116/profmed20202302197.
 44. Sergi G, Veronese N, Fontana L, et al. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: The Pro.V.A. Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10):976-83. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.040.
 45. 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.
 46. 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.
 47. Khvostunova OB. The problem of successful aging of elderly people in foreign and domestic psychology. *Innovative science.* 2020;1(1):122-4. (In Russ.) Хвостунова О. Б. Проблема успешного старения лиц пожилого возраста в зарубежной и отечественной психологии. *Инновационная наука.* 2020;1(1):122-4.
 48. Ling J, McCalman J, Diane Bergeron C, et al. POLICY AND PRACTICE REVIEWS Special Report: The Biology of Inequalities in Health: The Lifepath Consortium. *Public Health.* 2020;8:118. doi:10.3389/fpubh.2020.00118.
 49. Xia N, Li H. Loneliness, Social Isolation, and Cardiovascular Health. *Antioxidants Redox Signal.* 2018;28(9):837-51. doi:10.1089/ars.2017.7312.
 50. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: A meta-analytic review. *PLoS Med.* 2010;7(7):e1000316. doi:10.1371/journal.pmed.1000316.
 51. Chen YH, Lin LC, Chuang LL, Chen ML. The Relationship of Physiopsychosocial Factors and Spiritual Well-Being in Elderly Residents: Implications for Evidence-Based Practice. *Worldviews Evidence-Based Nurs.* 2017;14(6):484-91. doi:10.1111/wvn.12243.
 52. Fountoulaki K, Tsiodras S, Polyzogopoulou E, et al. Beneficial effects of vaccination on cardiovascular events: Myocardial infarction, stroke, heart failure. *Cardiol.* 2018;141(2):98-106. doi:10.1159/000493572.
 53. Pesce M, Agostoni P, Bøtker H-E, et al. COVID-19 related cardiac complications — from clinical evidences to basic mechanisms. Opinion paper of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res.* 2021;13:26. doi:10.1093/cvr/cvab201.
 54. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. Utility of Post-Mortem Genetic Testing in Cases of Sudden Arrhythmic Death Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(17):2134-45. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.046.
 55. Lacour P, Buschmann C, Storm C, et al. Cardiac Implantable Electronic Device Interrogation at Forensic Autopsy: An Underestimated Resource? *Circulation.* 2018;137(25):2730-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032367.

Артериальная кальцификация, атеросклероз и остеопороз: только клинические ассоциации или генетическая платформа?

Скрипникова И. А., Колчина М. А., Мешков А. Н., Киселева А. В., Драпкина О. М.

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

Обзор посвящен обоснованию коморбидности двух мультифакторных заболеваний — атеросклероза (АС) и остеопороза (ОП). Многочисленные эпидемиологические, экспериментальные и клинические исследования подтвердили связь между этими заболеваниями, основанную на общих факторах риска и механизмах патогенеза. При этом для оценки ассоциаций между ОП и сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными АС, используют суррогатные маркеры — сосудистую кальцификацию или параметры сосудистой жесткости и минеральную плотность кости. Известно, что АС и ОП зависят от генотипа человека, и вызваны они взаимодействием между окружающей средой и генами. Модифицируемые факторы риска этих заболеваний во многом сходны, а общие черты патогенеза АС и ОП позволяют сформулировать концепцию о едином генетическом контроле механизмов их развития. Прогресс в молекулярных технологиях позволил проводить полногеномный поиск ассоциаций (Genome-Wide Association Study, GWAS) и успешно определять генетические маркеры, связанные одновременно с АС и ОП. Цель обзора — описать гены, связанные с риском развития АС, артериальной кальцификации и ОП, а также предоставить информацию о современном понимании общих генетических основ формирования атеросклеротической бляшки, отложения депозитов кальция в сосудистой стенке и снижения костной массы. Проведен анализ публикаций и поиск литературных источников в базах данных

PubMed, Medline, Web of Science и Cochrane Library, начиная с 2000г. В статье описаны генетические маркеры, связанные с АС и ОП, отражены достижения в области генетики ОП и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных АС, а также современные подходы и направления дальнейшего исследования этих заболеваний. Обзор можно адресовать практикующим врачам с целью разъяснения различных ассоциаций и механизмов, которые ведут к сочетанной патологии, с применением генетики.

Ключевые слова: остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, полногеномный поиск ассоциаций, ген, полиморфизм, генотип, минеральная плотность кости, переломы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/08-2021

Рецензия получена 30/08-2021

Принята к публикации 03/09-2021



Для цитирования: Скрипникова И. А., Колчина М. А., Мешков А. Н., Киселева А. В., Драпкина О. М. Артериальная кальцификация, атеросклероз и остеопороз: только клинические ассоциации или генетическая платформа? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3034. doi:10.15829/1728-8800-2021-3034

Arterial calcification, atherosclerosis and osteoporosis: only clinical associations or a genetic platform?

Skrpnikova I. A., Kolchina M. A., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Drapkina O. M.

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

The review is devoted to the comorbidity of two multifactorial diseases — atherosclerosis and osteoporosis. Numerous epidemiological, experimental and clinical studies have confirmed the relationship between these diseases based on common risk factors and pathogenetic mechanisms. At the same time, to assess the associations between osteoporosis and atherosclerosis-related cardiovascular diseases, the following surrogate markers are used: vascular calcification, vascular stiffness, bone mineral density. It is known that atherosclerosis and osteoporosis depend on the human genotype, and they are caused by the interaction between the environment and genes. The modifiable risk factors for these diseases are largely similar, and the common features of atherosclerosis and osteoporosis pathogenesis make it possible to formulate the concept of a unified

genetic basis of their development. Advances in molecular technology have made it possible to conduct a genome-wide association study (GWAS) and successfully identify genetic markers associated with both atherosclerosis and osteoporosis. The review aim was to describe the genes associated with developing atherosclerosis, arterial calcification and osteoporosis, as well as to provide information on the current understanding of the general genetic basis for plaque formation, vascular calcium deposition, and a decrease in bone mass. The analysis of publications from the PubMed, Medline, Web of Science and Cochrane Library databases since 2000 have been carried out. The article describes the genetic markers associated with atherosclerosis and osteoporosis, as well as considers the achievements in studying genetics of osteoporosis and atherosclerosis-related cardiovascular

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: MKolchina@gnicpm.ru

Тел.: +7 (926) 782-99-55

[Скрипникова И. А. — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Колчина М. А.* — м.н.с. отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-8164-8946, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

diseases. In addition, modern approaches and directions for further research of these diseases was established. The review can be useful for medical practitioners to clarify various genetic associations and mechanisms that lead to this comorbidity.

Keywords: osteoporosis, cardiovascular diseases, atherosclerosis, genome-wide association study, gene, polymorphism, genotype, bone mineral density, fractures.

Relationships and Activities: none.

Skipnikova I. A. ORCID: 0000-0002-1763-0725, Kolchina M. A. * ORCID: 0000-0002-8164-8946, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
MKolchina@gnicpm.ru

Received: 27/08-2021

Revision Received: 30/08-2021

Accepted: 03/09-2021

For citation: Skipnikova I. A., Kolchina M. A., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Drapkina O. M. Arterial calcification, atherosclerosis and osteoporosis: only clinical associations or a genetic platform? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3034. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3034

АС — атеросклероз, ГМК — гладкомышечная клетка, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МПК — минеральная плотность кости, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОП — остеопороз, ПОП — поясничный отдел позвоночника, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ФР — фактор риска, ШБ — шейка бедра, GWAS — genome-wide association study (полногеномный поиск ассоциаций).

Несмотря на прогресс современной медицины в отношении диагностики и лечения заболеваний, в структуре смертности населения развитых стран ведущее место продолжают занимать болезни системы кровообращения [1, 2]. Наряду с этим, частой причиной функциональной недостаточности и потери трудоспособности у взрослого населения является остеопороз (ОП). В ряде исследований последних лет показано, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклерозом (АС), и смертность от них тесно связаны со снижением минеральной плотности кости (МПК) и остеопорозными переломами [3, 4]. АС характеризуется мультифокальным поражением артерий крупного и среднего калибра вследствие влияния генетических факторов и факторов окружающей среды. В патогенезе АС важную роль играет дисфункция эндотелия, воспаление сосудистой стенки, накопление холестерина (ХС) и отложение депозитов кальция в интимае. ОП — заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой, ухудшением микроархитектуры костей, которые приводят к увеличению хрупкости костей и, как следствие, к повышению риска низкоэнергетических переломов. Широко распространено мнение, что АС и ОП являются многофакторными заболеваниями, зависящими от генотипа человека, и вызваны взаимодействием между неблагоприятной окружающей средой и генетической предрасположенностью, оказывая влияние на сосудистую стенку или костную массу и другие показатели прочности костей, а возможно, одновременно на одни и те же органы и ткани.

Поскольку АС и ОП являются мультифакторными заболеваниями, в их диагностике большое значение уделяется факторам риска (ФР), которые разделяют на модифицируемые, зависящие от образа жизни, поведения человека, и немодифицируемые, в т.ч. генетически обусловленные.

Модифицируемые ФР неинфекционных заболеваний во многом сходны, а общие черты патогенеза АС и ОП наводят на мысль о едином генетическом контроле механизмов развития этих заболеваний.

В настоящее время накоплены многочисленные клинические и экспериментальные данные, которые доказывают, что уменьшение прочности костной ткани и проявления АС — это взаимосвязанные патологические состояния, имеющие общие патогенетические механизмы формирования и прогрессирования [5, 6]. При этом ряд исследователей подтверждают ассоциации между ОП и ССЗ, обусловленными АС, прежде всего, с использованием суррогатных маркеров заболеваний — кальцификации аорты или коронарных артерий (КА) или параметров сосудистой жесткости и МПК [7]. В недавно проведенных исследованиях было установлено, что у пациентов с ОП кальцификация аорты имеет место чаще, чем у лиц с нормальной МПК [8, 9]. Также выявлено, что у пациентов со снижением показателей МПК чаще повышена концентрация липидов (глицеролипиды, глицерофосфолипиды, сфинголипиды) в крови, развивается более тяжелый АС КА, значительно увеличивается риск развития инсульта и инфаркта миокарда (ИМ) [10, 11]. Приведенные данные позволяют предположить, что нарастание частоты ОП, эктопической кальцификации и АС у одних и тех же пациентов может указывать на общие патофизиологические механизмы и, возможно, общие генетические детерминанты у этих заболеваний.

В последнее десятилетие были выполнены различные исследования, и предложены оригинальные подходы для выявления генов, отвечающих за развитие АС и ОП. Полногеномный анализ связей (genome-wide linkage analysis — GWLA) является классическим подходом для идентификации генов, вызывающих моногенные заболевания; однако он недостаточно эффективен при сложных

полигенных заболеваниях, какими являются АС и ОП. Напротив, полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association study — GWAS) позволяет успешно определять множество генетических маркеров, связанных с АС и ОП. Именно с помощью GWAS можно идентифицировать частые генетические варианты, которые вносят существенный вклад в развитие распространенных мультифакториальных заболеваний. Другой альтернативный подход, секвенирование всего генома (whole genome sequencing — WGS), позволяет обнаруживать необычные и редкие генетические варианты при ОП и АС [12].

Цель данного обзора — описание генов, связанных с риском развития АС, артериальной кальцификации и ОП, а также предоставление информации о современном понимании общих генетических основ формирования атеросклеротической бляшки, отложения депозитов кальция в сосудистой стенке и снижения костной массы. Обзор адресован практикующим врачам для разъяснения различных ассоциаций и механизмов, которые ведут к сочетанной патологии, с применением генетики.

Материал и методы

Проведен поиск литературных источников и анализ публикаций в базах данных PubMed, Medline, Web of Science и Cochrane Library с использованием ключевых слов “генетика и атеросклероз”, “генетика и сосудистая кальцификация”, “генетика и остеопороз”, “связь сосудистой кальцификации с остеопорозом”, “связь атеросклероза с остеопорозом”. Глубина поиска составила >20 лет, начиная с 2000г.

Гены, ассоциированные со снижением костной массы и развитием переломов

В конце прошлого столетия было показано, что МПК является наследственным признаком. Исследования sibсов, страдающих ОП, продемонстрировали, что именно генетические факторы объясняют 60–85% индивидуальной изменчивости МПК [13]. Кроме того, риск перелома, обусловленный хрупкостью кости, по-видимому, имеет генетический компонент, поскольку в эпидемиологических исследованиях семейный анамнез переломов независимо от МПК ассоциировался с повышенной вероятностью перелома [14]. Можно предположить, что если наследуемость переломов не зависит от МПК, то вероятнее всего, она обусловлена другими факторами, такими как геометрия кости, метаболизм костной ткани или риск падений. Было продемонстрировано, что другие характеристики прочности костной ткани, такие как скорость проведения ультразвука или широкополосное затухание ультразвуковой волны, геометрия шейки бедра (ШБ), диапазон маркеров ремоделирования костной ткани, также находятся под контролем генетических факторов [15].

Выделяют как моногенные, так и полигенные формы ОП [16, 17]. Моногенные формы ОП связаны, в основном, с другими врожденными заболеваниями скелета, сопровождающимися снижением костной массы, такими как несовершенный остеогенез, обусловленный мутациями в генах *COL1A1*, *COL1A2*, *CRTAP*, *P3H1* (*LEPRE1*), *PPIB*, *FKBP10*, *IFITM5*, *PLOD2*, *SERPINF1*, *SERPINH1*, *SP7*, ауто-сомно-доминантный гипофосфатемический рахит (мутация *FGF-23*), скелетная дисплазия (мутация *SGMS2*), гипофосфатазия (мутация *TNSALP/ALPL*), витамин D-зависимый рахит (мутация *CYP3A4*), псевдопаратиреоидизм 1 и 2 типа (мутация *GNAS*), ауто-сомно-рецессивный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (мутация *DMPI*, *ENPP*), синдром остеопороз-псевдоглиома (мутация *LRP5*), ювенильная болезнь Педжета (мутация *TNFRSF11B*), X-сцепленная мутация *PHEX*, X-сцепленный ОП (мутация *PLS3*), митохондриальная энцефаломиопатия с лактоацидозом и инсультоподобными эпизодами (митохондриальный геном), синдром Kearns-Sayre (митохондриальный геном), полиостеогенная фиброзная дисплазия (мутация *GNAS*) [16].

Первичный генерализованный ОП — мультифакториальное гетерогенное заболевание, при котором нет единственного гена, ответственного за развитие клинической картины, и для манифестации заболевания необходимо наличие множества аллелей риска в генах, ассоциированных с ОП. В настоящее время известно ~200 генных локусов, ассоциированных с ОП. Большинство исследований в масштабе всего генома было посвящено поиску ассоциаций генов с основным суррогатным маркером ОП — МПК. Они включают в себя гены, участвующие в регуляции костного и кальциевого обменов, такие как гены, кодирующие кальцитрофные и половые гормоны и их рецепторы, белки костного матрикса, цитокины, канонический Wnt — сигнальный путь, факторы роста и местные медиаторы и их рецепторы [18]. Оказалось, что снижение МПК в разных участках скелета контролируется разными генами. Было выявлено 14 из 35 исследуемых генов, ассоциированных с МПК ШБ, которые кодируют следующие белки: *ZBTB40* — белок Zn-палец и домен BTB, содержащий белок 40; *SHFM1* — субъединицу DSS1 26S протеасомного комплекса; *WNT3* и *WNT9B* — сигнальные белки Wnt-3 и Wnt-9B, соответственно; *ESR1* — эстрогеновый рецептор α ; *GPRC5C* — рецептор, связанный с G-белком класс C, член C группы 5; *CKAP5* — цитоскелет-ассоциированный белок 5; *TSR1* — фактор созревания рибосом TSR1; *CD63* — мембранный белок семейства тетраспанинов; *TRAM1* — связанный с транслокацией мембранный белок 1; *RC3H1* — домены безымянного пальца и CCCH 1 типа; *FGFRL1* — рецептор фактора роста фибробластов 1; *RAPGEF* — белок, связывающий циклический аденозинмоно-

Таблица 1

Гены, ассоциированные с васкулярной кальцификацией, в зависимости от механизма действия

Функция	Гены
Влияние на эндотелиальную функцию и адгезию лейкоцитов	<i>CCR2, ACE, ELAM-1, EPHX2</i>
Модуляция окислительного стресса	<i>GPx-1</i>
Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса	<i>MMP3</i>
Костный метаболизм	<i>BMP</i>
Метаболизм витамина К	<i>MGP, CALU, VKORC1</i>

Примечание: *CCR2* — рецептор хемокина 2 типа, *ACE* — ангиотензинпревращающий фермент, *ELAM-1* — эндотелиальная молекула адгезии лейкоцитов-1, или Е-селектин, *EPHX2* — эпаксидгидролаза 2, *GPx-1* — глутатионпероксидаза 1, *MMP3* — матриксная металлопротеиназа 3, *BMP* — костный морфогенетический белок, *MGP* — матриксный гликопротеин, *CALU* — калуменин, *VKORC1* — субъединица 1 комплекса эпаксидредуктазы витамина К.

Таблица 2

Гены, связанные с ДЛП и риском ИБС

Ген	Белок, кодируемый геном	Влияние мутаций на риск ИБС	Влияние мутаций на уровень липидов
<i>LDLR</i>	Рецептор ЛНП	Повышают риск ИБС	Повышают уровень ХС ЛНП
<i>APOB</i>	Аполипопротеин В	Повышают или снижают (в зависимости от типа мутации) риск ИБС	Повышают или снижают (в зависимости от типа мутации) уровень ХС ЛНП
<i>PCSK9</i>	Пропропротеинконвертаза субтилизин/кексин тип 9	Повышают или снижают (в зависимости от типа мутации) риск ИБС	Повышают или снижают (в зависимости от типа мутации) уровень ХС ЛНП
<i>LDLRAP1</i>	Адаптер рецептора ЛНП 1	Повышают риск ИБС	Повышают уровень ХС ЛНП
<i>LPL</i>	Липопротеинлипаза	Повышают риск ИБС	Повышают уровень ТГ
<i>APOCII</i>	Аполипопротеин С2	Повышают риск ИБС	Повышают уровень ТГ
<i>APOA5</i>	Аполипопротеин А5	Повышают риск ИБС	Повышают уровень ТГ
<i>LRP6</i>	Белок, связанный с ЛНП-рецептором, тип 6	Повышают риск ИБС	Повышают уровень ТГ и ХС ЛНП
<i>ANGPTL3</i>	Ангиопозтин-подобный белок 3	Снижают риск ИБС	Снижают уровень ХС ЛНП и ТГ
<i>ANGPTL4</i>	Ангиопозтин-подобный белок 4	Снижают риск ИБС	Снижают уровень ХС ЛНП и ТГ
<i>APOC3</i>	Аполипопротеин С3	Снижают риск ИБС	Снижают уровень ТГ
<i>LIPA</i>	Лизосомная кислая липаза	Повышают риск ИБС	Повышают уровень ХС ЛНП
<i>SLC25A40</i>	Белок семейства митохондриальных носителей	Повышают риск ИБС	Повышают уровень ТГ

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

фосфат; *LOC286190* — неохарактеризованный ЛОС, и 19 из 53 генов, ассоциированных с МПК позвоночника, которые кодируют следующие белки: *ZBTB40*, *SHFM1*, *ESR1*, *SPTBN1* — спектрин-β, незритотарный 1; *CD63*; *GAL* — галактозный фактор транскрипции; *ITGA7* — субъединицу интегрина-α 7; *SARNP* — SAP-домен содержащий рибонуклеопротеин; гены *HOXB1*, *HOXB9*, *HOXB5*, *HOXB3*, *HOXB4* кодируют гомеобоксные белки Нох-В1, Нох-В9, Нох-В5, Нох-В3 и Нох-В4, соответственно; *RPS24* — кодирует рибосомальный белок S24; *LOC100134368* — неохарактеризованный ЛОС; *IGHMBP2* — иммуноглобулин m ДНК-связывающий белок 2; *ZNF652* — Zn-палец-белок 652; *PHB* — прохибитин; *BLOC1S1* — биогенез 1 субъединицы 1 комплекса связанных с лизосомами органелл [19].

Гены, ассоциированные с развитием АС и сосудистой кальцификации

Наследуемость ССЗ, обусловленных АС, варьирует от 40 до 60%, следовательно, примерно поло-

вина случаев заболевания в популяции может быть объяснена генетическими факторами.

Применение GWAS позволило идентифицировать множество генетических локусов, связанных с ишемической болезнью сердца (ИБС) (163 локуса) [20], и ФР, такими как сахарный диабет (243 локуса) [21], артериальная гипертензия, дислипидемия (ДЛП), абдоминальное ожирение и др. Все эти патологии оказывают влияние на минеральный обмен и подавляют механизмы, препятствующие образованию депозитов кальция в интима или меди сосудистой стенки. Больше всего исследований проведено по поиску ассоциаций МПК с сосудистой кальцификацией и ДЛП. Фосфат кальция в форме гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) — основной компонент костной ткани. Эти кристаллы растут из везикул, продуцируемых остеобластами, и играют важную роль в формировании костной ткани. Васкулярные гладкомышечные клетки (ГМК) могут также секретировать подобные вези-

кулы и способствовать образованию гидроксиапатита и его эктопическому отложению в сосудистой стенке, что получило название сосудистой кальцификации. В геноме человека обнаружено несколько локусов, связанных с наличием кальцификации КА и АС, которые суммированы в таблице 1.

ДЛП является важным ФР АС и ее участие обсуждается в патогенезе ОП. В настоящее время, с применением технологии GWAS, выявлены гены, частые и редкие мутации в которых связаны с развитием моногенных и полигенных ДЛП и преимущественно ассоциированы с повышенными уровнями ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и/или триглицеридов (ТГ), и риском ИБС (таблица 2). Моногенные заболевания представляют собой наиболее яркие образцы влияния мутаций генов на повышение уровня ХС ЛНП в плазме крови и на развитие АС. К ним, в первую очередь, относятся семейная гиперхолестеринемия, развитие которой связано с мутациями в любом одном из четырех генов: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*; моногенные гипертриглицеридемии, связанные с мутациями в генах *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, и целый ряд других моногенных ДЛП, связанных с мутациями в генах: *APOC3*, *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *LRP6*, *LIPA*, *SLC25A40* [22, 23]. Тем не менее, при хронических неинфекционных заболеваниях идентифицировать моногенные детерминанты невозможно, поскольку проявления этих заболеваний связаны с белками, кодируемыми несколькими основными генами. Успех в изучении наследственных факторов распространенных форм АС был достигнут благодаря исследованиям генов-кандидатов, как *in vitro*, так и *in vivo*.

Общие гены-кандидаты для ОП и АС по данным ассоциативных исследований

Можно выделить общие генные локусы, ассоциированные как с ОП, так и АС в исследованиях генов-кандидатов и GWAS. К ним относятся гены-кандидаты, кодирующие факторы, вовлеченные в патогенез этих заболеваний: цитокины, белки, участвующие в ремоделировании костной ткани и миокарда, рецепторы и т.д. В контексте сочетанной патологии обсуждались полиморфизмы следующих генов: интерлейкина 6 (*IL6*), рецептора витамина D (*VDR*), остеопротегерина (*OPG*), WNT-сигнального пути (*WNT16*), ЛНП-рецептор связанного белка 6 (*LRP 6*), аполипопротеина Е (*APOE*), коллагена 1 типа (*COL1A*), кальций-чувствительного рецептора (*CASR*) и рецепторов, вовлеченных в гомеостаз кальция, ароматазы (*CYP19A1*), трансмембранного белка Клото (*klotho*) [24].

Ген рецептора витамина D (*VDR*)

Одним из многообещающих генов-кандидатов сочетанной патологии ОП и АС является ген рецептора витамина D (*VDR*) — витамина, который играет важную роль в регуляции гомеостаза кальция и метаболизма костей, с одной стороны, и в рос-

те ГМК сосудов и возможно, в нестабильности и кальцификации АБ и сосудистой стенки, с другой. В последнее время полиморфизмы гена *VDR*, такие как *VDR ApaI*, *VDR BsmI*, *VDR Cdx2*, *VDR FokI* и *VDR TaqI*, получают все большее признание, поскольку в многочисленных исследованиях была подтверждена их связь с несколькими заболеваниями [25].

Большой объем опубликованных данных об этом гене и противоречивые результаты обусловили интерес, который в настоящее время сосредоточен на метаанализах, а не только на исследованиях отдельных ассоциаций гена *VDR* с МПК и переломами. Метаанализ гаплотипов, проведенный Thakkestian A, et al. (2004), показал, что однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) *VDR* не были в значительной степени связаны с ОП, в то время как с гаплотипами *Bat* и *BAt* была выявлена достоверная связь, что демонстрирует важность исследований гаплотипов, а не отдельных ОНП [26]. В базе данных научного консорциума Genomos, включившем 26242 участника (18405 женщин) европеоидной расы, была оценена связь полиморфизмов *Cdx2*, *FokI*, *BsmI*, *ApaI* и *TaqI* с МПК ШБ, поясничного отдела позвоночника (ПОП) и переломами. Ассоциации полиморфизма *TaqI* с вариациями МПК или переломами не были доказаны, в то время как аллель А полиморфизма *Cdx2* оказалась связанной с низким риском переломов позвонков [27].

В метаанализе, охватившем 58 исследований, изучали ассоциации между полиморфизмами гена *VDR* (*VDR ApaI*, *VDR BsmI*, *VDR Cdx2*, *VDR FokI* и *VDR TaqI*) и восприимчивостью к МПК и ОП у женщин в постменопаузе. Была продемонстрирована достоверная корреляция между полиморфизмами *VDR ApaI*, *VDR FokI* и развитием постменопаузального ОП. Анализ подгрупп показал, что полиморфизм *VDR ApaI* ассоциирован со снижением риска ОП у женщин европеоидной расы в постменопаузе. В азиатских популяциях полиморфизмы *VDR BsmI* и *VDR FokI* были связаны с повышенным риском постменопаузального ОП. Оказалось, что различные полиморфизмы гена *VDR* по-разному влияют на риск постменопаузального ОП и МПК, связь между полиморфизмом *VDR* и костной массой довольно слабая и клиническое влияние этих вариантов остается неуточненным [28].

Таким образом, полиморфизмы *VDR* могут быть связаны с риском развития ССЗ. Генотип *bb* связан с низким уровнем циркулирующей активной формы витамина D (кальцитриола) и позиционирован как предиктор ИБС [29], что согласуется с представлениями об обратной связи между уровнем циркулирующего кальцитриола и наличием ИБС. Генетическая связь между полиморфизмом *VDR* и риском ИБС не была подтверждена исследо-

ванием в китайской популяции [30]. Однако в недавнем метаанализе, объединившем 7 исследований с участием 2306 человек и 4151 человек контрольной группы, было показано, что полиморфизм FokI может играть защитную роль при ИБС, а возможная защитная роль в генотипе CA ApaI у пациентов с ИБС все еще нуждается в дополнительных исследованиях для подтверждения. В группе европеоидов обнаружена ассоциация с риском развития ИБС у носителей полиморфизмов TaqI, ApaI, BsmI [31].

Гены эстрогенных рецепторов альфа- и бета- (*ESR1* и *ESR2*)

Эстрогены оказывают важное влияние на накопление и поддержание костной массы, поскольку рецепторы к эстрогенам обнаружены как на остеобластах, так и на остеокластах. Большинство исследований было сосредоточено на микросателлите (TA)n в регуляторной области гена и на полиморфизме PvuII (также известном как c.454-397T>C или rs2234693) и XbaI (rs9340799) в интроне 1 гена *ESR1*. Однако результаты этих исследований оказались противоречивыми, что свидетельствовало о необходимости проведения крупномасштабных исследований и стандартизации методов. По результатам метаанализа Ioannidis J, et al. (2002), в который было включено 30 публикаций с участием 5834 женщин, было показано, что генотип XX ассоциировался с высокой МПК в ПОП и проксимальном отделе бедра, в то время как для полиморфизма PvuII никаких ассоциаций не выявлено [32]. В дальнейшем эти же авторы у носителей этого генотипа выявили снижение риска всех переломов на 19%, переломов позвонков на 35%. При этом ассоциации полиморфизмов с МПК оказались недостоверными.

В исследовании, проведенном Масловой К. А. и др. (2008) по анализу влияния полиморфизмов генов *ESR1* и *ESR2* на МПК в группах здоровых женщин в постменопаузальном периоде и имеющих ОП, было обнаружено накопление гомозиготного генотипа PP в группе ОП, генотипа ххppRR в группе ОП, а также генотипа ххPpRR в группе здорового контроля [33]. Относительный риск заболеть ОП для носителей генотипа ххppRR составил 3,7.

Ген *ESR2* менее изучен в отношении связи с ОП, поскольку его роль в метаболизме костной ткани еще полностью не раскрыта и он, по-видимому, играет роль в опосредовании эффекта эстрогена на рост и размер костей, но не на МПК. В крупном китайском исследовании случай-контроль, в котором приняли участие 752 пары, было изучено 12 ОНП гена *ESR2* [34]. Статистически значимая ассоциация с МПК и риском переломов наблюдалась для T1213C полиморфизма. У женщин-носителей аллеля С были отмечены низкие значения МПК позвоночника и бедра, и риск остеопорозных переломов возрастал в 2,2 раза вне зависимости от показателей МПК.

В недавнем метаанализе, проведенном Zhu H, et al. (2018) и охватившем 28 исследований, было показано, что каждый полиморфизм генов *ESR1* и *ESR2* может по-разному влиять на риск постменопаузального ОП и МПК у разных этнических групп [35]. Не наблюдалось значимой связи между полиморфизмами *ESR1* XbaI, *ESR1* PvuII и восприимчивостью к постменопаузальному ОП ни в целом, ни конкретно в европеоидной или в азиатской популяциях. В то же время ОНП G2014A был достоверно связан со снижением риска постменопаузального ОП в европейских популяциях, а *ESR2* RsaI — как в общей популяции, так и среди азиатов. Женщины европеоидной расы с генотипами *ESR1* XbaI XX и Xx имели более высокое значение Z-критерия (стандартное отклонение выше или ниже среднего показателя МПК у здоровых мужчин и женщин в возрасте 20-29 лет) ПОП, чем женщины с генотипом хх. Генотип *ESR1* XbaI XX был связан с увеличением МПК в ШБ в общей популяции и европеоидной расе, повышением Z-критерия ШБ у азиатов и понижением Z-критерия ШБ у европеоидов. Также наблюдалась достоверная связь между генотипом *ESR1* XbaI Xx и повышенным Z-критерием ШБ у азиатов и европеоидов. Генотип *ESR1* PvuII PP был связан с низким значением МПК по Z-критерию в ПОП у европеоидов и низким Z-критерием в ШБ у азиатов. Генотип Pp у женщин с постменопаузальным ОП значимо коррелировал с низкой МПК ПОП в общей популяции, низким значением Z-критерия ШБ как в целом, так и в европеоидной и азиатской популяциях.

Эстрогены обладают сосудорасширяющим, противовоспалительным и антипролиферативным действием на сердечно-сосудистую систему и обеспечивают защиту от ИБС у женщин в постменопаузе. Lu H, et al. (2002) связали новый ОНП — 1989T/G в промоторе В *ESR1* с риском ИБС, сделав вывод, что генотип GG может быть независимым предиктором ИБС у пациентов с семейной гиперхолестеринемией [36]. Кроме того, количество повторов (>17) (TA)n в регуляторной области *ESR1* было значительно выше у женщин в постменопаузе с ИБС, чем у женщин без ИБС, но не у мужчин. Также известно, что полиморфизмы *ESR1* PuII и XbaI могут влиять на тяжесть течения ИБС у женщин. Обнаружена ассоциация аллеля С PvuII и аллеля G XbaI с большим количеством пораженных артерий, выявляемых при коронароангиографии [37].

В метаанализе, включившем 10 контролируемых исследований, было показано, что генотип CC полиморфизма *ESR1* PuII значимо связан с повышенным риском ИБС в китайской популяции [38]. В более крупном метаанализе (21 рандомизированное клиническое исследование), подтвердили взаимосвязь между полиморфизмом *ESR1* PvuII и риском ИБС [39], но при стратификации по регионам

значимая связь между полиморфизмом ESR1 PnII и риском ИБС наблюдалась только в азиатских популяциях, не распространяясь на европеоидов.

Ген $\alpha 1$ коллагена типа I (*COL1A1*)

Ген *COL1A1* кодирует цепь $\alpha 1$ коллагена I типа, который является основным белковым компонентом внеклеточного матрикса кости и, тем самым, влияет на риск ОП. Большинство исследований посвящено изучению ОНП +1245G>T (rs1800012), и -1997G>T (rs1107946) [40]. Генотип ss (T/T) связывают со снижением МПК, увеличением возрастной потери костной массы, нарушением способности остеобластоподобных клеток к эктопической минерализации *in vitro*, с аномалиями минерализации кости *in vivo* и более высоким риском переломов из-за изменения плотности и качества кости. Аллель T связан с аномально повышенным синтезом $\alpha 1$ цепи коллагена I, вызывающим дисбаланс между $\alpha 1$ и $\alpha 2$ цепями и снижением прочности кости и минерализации костного матрикса [41].

Один из метаанализов показал, что разные аллели Sp1 связаны с умеренными вариациями МПК, но со значительными изменениями риска переломов [42]. В недавнем крупном метаанализе было продемонстрировано, что в общей популяции женщин и женщин в постменопаузе ОНП +1245G>T (rs1800012) тесно связан с МПК ПОП и ШБ. Аллель s коррелировал со снижением МПК на этих участках, в то время как аллель S, наоборот, был связан с увеличением МПК. Не было отмечено значимых различий в показателях МПК ПОП и ШБ между двумя гомозиготными генотипами GG и TT полиморфизма -1997G>T (rs1107946), однако женщины с генотипом GT имели повышенный риск развития ОП [43].

Обнаружена связь гена *COL1A1* и с ССЗ, т.к. доказано, что мутация гена *COL1A1* приводит к синтезу дефектного белка, снижающего продолжительность жизни ГМК сосудов, способствуя ускоренному сосудистому старению за счет стресс-индуцированной гиперактивации β -галактозидазы [44]. Известно, что сосудистое ремоделирование сопровождается развитием эндovasкулярного соединительнотканного матрикса вследствие активации фибробластов [45]. Гомозиготный генотип гена *COL1A1* ассоциирован с образованием полноценной α -1 цепи коллагена I типа, который принимает участие в развитии соединительной ткани сосудистой стенки, поддерживая, тем самым, ее ремоделирование [44].

Ген трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*)

Ген *TGF- $\beta 1$* рассматривается как ген-кандидат, ответственный за качество костной массы и риск переломов [46]. Белок TGF- $\beta 1$ продуцируется остеобластами и подавляет пролиферацию и активность остеокластов, а также стимулирует пролиферацию и дифференцировку преостеобластов.

Основные исследованные ОНП гена *TGF- $\beta 1$* локализуются в регуляторной области (-1348C/T и -509C/T) и в экзоне 1 (29T/C Leu10Pro и 74G/C Arg25Pro). В ряде исследований были получены противоречивые результаты по связи гена с вариацией МПК и/или риском переломов, вследствие хрупкости костной ткани [47], однако ни в одном из них эффекты гаплотипов *TGF- $\beta 1$* не исследовались.

В рамках исследований консорциума Genomos был проведен стандартизованный анализ с включением 28924 участников из 10 европейских центров по генотипированию пяти ОНП гена *TGF- $\beta 1$* , расположенных в экзонах 1 и 5 [48]. Однако ни у мужчин, ни и у женщин не было продемонстрировано ассоциации этих полиморфизмов или гаплотипов с вариациями МПК ПОП и ШБ и риском переломов. Обнаружена лишь слабая ассоциация между носителями редкого аллеля 788T ОНП 788C/T (Thr263Ile) в экзоне 5 и риском возникновения переломов позвонков.

Изучено влияние *TGF- $\beta 1$* и на сердечно-сосудистую систему. Он принимает участие в процессе сосудистого ремоделирования, ангиогенезе, иммунном ответе и воспалении. Хотя роль TGF- $\beta 1$ в патогенезе АС признается, связь между концентрацией TGF- $\beta 1$ в плазме крови и риском ИБС прослеживается не всегда [49]. Полиморфизм Arg25Pro в экзоне 1 был связан с различным риском эссенциальной гипертензии у этнических русских, с риском ИМ или артериальной гипертензии у пациентов европеоидной расы, но не коррелировал между этим полиморфизмом и риском ИМ и инсульта, тяжестью ИБС у пациентов из Австралии. Полиморфизм Leu10Pro в экзоне 1 был связан с предрасположенностью к ИМ в популяции из Японии. В метаанализе Lu Y, et al. (2012) показано, что риск ИБС у носителей минорных аллелей двух генетических вариантов (rs1800469 и rs1982073) в *TGF- $\beta 1$* выше на 15% [50].

Гены белков, связанных с рецептором ЛПН, 5 и 6 типов (*LRP5* и *LRP6*)

Белок LRP5 и родственный ему гомолог LRP6 действуют как ко-рецепторы для передачи сигналов через канонический Wnt-сигнальный путь, который контролирует активность остеобластов и формирование костной ткани. Общие варианты генов *LRP5* и *LRP6* играют важную роль в метаболизме костной ткани, в связи с чем они были предложены как кандидатные гены ОП. В частности, в исследовании Ferrari SL, et al. (2004) была обнаружена связь между заменой 2047 G/A (V667M) в экзоне 9 и МПК ПОП и ростом мужчин, но не женщин [51]. При анализе роли четырех ОНП гена *LRP5* и одного ОНП гена *LRP6* в изменении МПК, геометрии кости и риска переломов было обнаружено, что аллель 1330Val (ОНП A1330V или rs3736228) гена *LRP5* был связан со снижением МПК в ПОП

и ШБ, а также с уменьшением тел позвонков и ширины ШБ у мужчин. У мужчин-носителей аллелей 1330Val и 1062Val риск переломов из-за хрупкости был на 60% выше, чем у мужчин с отсутствием данных аллелей. В метаанализе Sauto-Cetina T, et al. (2013), которые изучили влияние ОНП rs3736228 гена *LRP5* на показатели МПК различных участков скелета у женщин в постменопаузе, были подтверждены результаты более ранних исследований, свидетельствующих, что лица с генотипом AA полиморфизма A1330V гена *LRP5* имеют значительно более высокие показатели МПК ШБ и ПОП, чем обладатели AV и VV аллелей [52]. Метаанализ, объединивший результаты 19 исследований (n=25773), продемонстрировал, что лица с генотипом AA полиморфизма A1330V гена *LRP5* по сравнению с остальными имеют более высокие показатели МПК в ПОП (на 200 мг/см²) и ШБ (на 100 мг/см²) [53]. При обследовании 1043 женщин без переломов (возраст 51-90 лет) и 394 женщин с переломами ШБ (возраст 60-90 лет) были обнаружены ассоциации ОНП в генах *LRP5* (rs4988321) и *LRP6* (rs11054704, rs2302685, rs10845493) с низкими значениями МПК и переломами позвонков [54]. В то же время достоверных ассоциаций ОНП гена *LRP6* с переломами бедра получено не было.

Из базы консорциума Genomos у 37534 человек европеоидной расы из Европы и Северной Америки была проанализирована связь ОНП V667M и A1330V гена *LRP5* и ОНП I1062V гена *LRP6* с МПК, измеренной с помощью рентгеновской денситометрии, и риском переломов [55]. Аллели M667 и V1330 были связаны со снижением МПК позвоночника и ШБ и с повышенным риском переломов позвонков.

В последнее время накапливаются данные о генетической связи *LRP6* с ранней ИБС и гиперхолестеринемией. У пациентов с ИБС было выявлено пять мутаций (K82N, S488Y, P1066T, P1206H и I1264V) в гене *LRP6*, которые могут способствовать развитию ИБС за счет значительного снижения как уровня белка *LRP6*, так и сигнальной активности Wnt [56]. Sarzani R, et al. (2011) показали, что полиморфизм rs2302685 гена *LRP6* был тесно связан с АС сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией [57].

Ген ароматазы (*CYP19A1*)

Фермент ароматаза катализирует превращение андрогенов в эстрогены. Инактивирующие мутации гена *CYP19A1* были связаны у обоих полов с повышением метаболизма костной ткани и, как следствие, со снижением МПК [58].

Полиморфизм в интроне IV в виде микросателлитных (TTTA)_n повторов был связан с риском ОП. Анализ ОНП в когорте итальянских женщин в постменопаузе ассоциировал аллель (TTTA)₁₂ с защитным действием против развития

ОП. Женщины с большим количеством повторов ОНП (>11) показали более высокие значения МПК в ПОП, чем женщины с низким количеством повторов (от 8 до 11). Однако молекулярный механизм, который может объяснить связь между активностью ароматазы и (TTTA)_n повторами, до сих пор неизвестен.

Показана ассоциация гена *CYP19A1* с развитием гипертонической болезни. Исследование Shimodaira M, et al. (2008) обнаружило связь между ОНП rs700518 и rs10046, а также гаплотипом, сцепленным с ОНП rs1870049 и rs10046 гена *CYP19A1*, с вариациями систолического и диастолического артериального давления [59]. Интересно, что ОНП rs700518 и rs10046 у лиц из группы риска по гипертонической болезни были обратно связаны с полом, что предполагает возможность использования их в качестве генетических маркеров гендерно-зависимого риска эссенциальной гипертензии. В исследовании Letonja M, et al. (2005) авторы пришли к выводу, что у субъектов европеоидной расы ОНП повторов (TTTA)_n не влияет на генетическую предрасположенность к ИБС [60]. Vampali K, et al. (2015) провели обследование 189 мужчин и женщин, которые показали, что у мужчин ОНП rs10046 (C/T) гена *CYP19A1* коррелирует с ИБС, и, что носители аллеля С имеют более высокую вероятность развития заболевания [61].

Ген интерлейкина 6 (*IL6*)

Определенный интерес в роли гена-кандидата представляет ген *IL6*, кодирующий цитокин, который принимает непосредственное участие в костном метаболизме и ССЗ. Белок IL-6 участвует в развитии иммунного ответа, запуская острую фазу воспаления, и во многих других процессах, протекающих в организме. Встречаемость аллеля С в популяции составляет 42%. Была показана ассоциация ОНП G174C в регуляторной зоне гена *IL6* с низкой костной массой, измеренной в лучевой кости у женщин в постменопаузе [62], высоким артериальным давлением и повышенным кардиоваскулярным риском у мужчин [63]. У носителей аллеля G ~ в 2 раза повышен уровень ТГ, ХС липопротеинов очень низкой плотности, свободных жирных кислот, по сравнению с носителями С-аллеля. Это дает основание считать, что ОНП G(-174)C может играть важную роль в патогенезе развития нарушений липидного обмена. Была отмечена ассоциация значительно повышенного уровня С-реактивного белка (до +79%) и маркеров резорбции кости (до +32%) с уменьшением числа IL-6 протективных аллелей: G(-572)C и G(-174)C. Чем меньше в генотипе защитных аллелей, тем сильнее была выражена тенденция к снижению МПК ПОП.

В качестве общих генов-кандидатов ОП и АС предлагались на рассмотрение гены кальций-чув-

ствительного рецептора (*CARS*), WNT-сигналов (*WNT16*) и белка Клото, дефицит которых у мышей приводил к развитию коронарной болезни и снижению МПК. Но поскольку в исследованиях на людях было получено больше отрицательных результатов, интерес к ним снизился. К тому же ассоциации этих генов с ОП и АС, как и многих других, не были подтверждены с помощью GWAS. Из известных генов-кандидатов только у *LRP6* и *ESR1* были подтверждены устойчивые связи с клиническими проявлениями и ОП, и АС. Тем не менее, обнаружены новые гены с подтвержденными GWAS ассоциациями как с ОП, так и с АС, однако функция некоторых из них остается пока мало изученной. На сегодняшний день выделено >10 генов,

контролирующих механизмы развития обоих заболеваний [12, 20] (таблица 3).

В настоящее время большое значение придается созданию шкал прогнозирования риска заболеваний с целью их раннего выявления и своевременного назначения терапии. Используемые шкалы оценки риска ССЗ и ОП (SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation и FRAX — Fracture Risk Assessment Tool) основаны на клинических ФР и не содержат генетической информации. Эти шкалы могут использоваться только у лиц >40 лет и не позволяют определять вероятность заболевания в более раннем возрасте. Поскольку генетические факторы в течение жизни не меняются, они могут быть оценены в раннем детстве, включение их в оценку риска ча-

Таблица 3

Общие гены, кодирующие факторы, участвующие в патогенезе ОП и АС

Ген	Функция	Ассоциация мутации гена с костной тканью	Ассоциация мутации гена с сердечно-сосудистой системой
<i>LRP6</i> — ген белка, связанного с рецептором ЛНП, тип 6	Кодирует белок, принадлежащий к семейству рецепторов ЛНП, который функционирует как рецептор для Wnt и передает сигналы через Wnt/ β -катениновый путь, играет роль в регуляции дифференцировки, пролиферации и миграции клеток	Нарушение дифференцировки и пролиферации остеобластов, замедление синтеза костного матрикса	Способствует развитию ДЛП, гипертензии, сахарного диабета; определяется в семьях с метаболическим синдромом и ранней ИБС
<i>CREB3L1</i> — ген цАМФ-связывающего белка 3	Регулирует образование I типа проколлагена в процессе формирования костной ткани	Несовершенный остеогенез, тип III и миксофибросаркома	Снижает синтез и секрецию альдостерона и влияет на сигнальный путь рецептора В-клеток (<i>sino</i>). Кодирует фактор транскрипции, который регулирует несколько генов-мишеней, играющих роль в метаболизме ТГ (дефицит гена у мышей приводит к тяжелой гипертриглицеридемии, ожирению печени и АС)
<i>SERPINH</i> — ген ингибитора серпинпептидазы Н	Кодирует белки суперсемейства серпинов — ингибиторов сериновых протеаз. Принимает участие в биосинтезе коллагена и является шапероном коллагена	Дисплазия соединительной ткани, несовершенный остеогенез, сопровождающиеся остеопеническим синдромом. Аутоантитела к кодируемому белку при ревматоидном артрите	Механизм неизвестен
<i>SEC24D</i> — ген белка, члена семейства D	Кодирует белок семейства SEC23/SEC24, который участвует в переносе везикул и отвечает за отпочкование пузырьков из эндотелиального ретикулула	Синдром Коула-Карпентера, связанный с нарушением формирования и минерализации костной ткани, приводящий к черепно-лицевым уродствам и переломам	Механизм неизвестен
<i>BMP1</i> — ген морфогенетического белка кости I	Кодирует BMP, который является протеазой, расщепляющей С-пропептид проколлагена I типа	Рецессивный несовершенный остеогенез (тип XII). Дополнительная гомозиготная миссенс-мутация <i>BMP1</i> (с.34G>C) приводит к увеличению МПК и повторным переломам	Ген 5'UTR, кодирующий белок BMP1, связан с увеличением уровней Апо AI и ХС ЛВП. Полиморфизм BMP1 5'UTR T>C связан со снижением уровня ТГ в сыворотке крови

Таблица 3. Продолжение

Ген	Функция	Ассоциация мутации гена с костной тканью	Ассоциация мутации гена с сердечно-сосудистой системой
<i>TNFRSF11B</i> — ген рецептора фактора некроза опухоли	Кодирует остеопротегерин, который является мощным ингибитором активации, дифференциации и пролиферации остеокластов, подавляющим связывание RANK и RANK-лиганда	Изменение количественных и/или структурно-функциональных свойств молекул остеопротегерина, повышение активности остеокластов и интенсивности резорбции костной ткани. Ювенильная болезнь Педжета	Полиморфизмы T245G, T950C и G1181C ассоциированы с риском развития АС коронарных и сонных артерий
<i>ESR1</i> — ген рецептора эстрогенов альфа 1	Кодирует α -рецептор гормонов эстрогенов, которые участвуют в регуляции полового развития, гаметогенеза, роста и поддержания скелета, функционировании сердечно-сосудистой и нервной систем	Снижение чувствительности клеток костной ткани к эстрогену, активация остеокластов	Полиморфизм RvuII связан с риском развития ИБС
<i>MARK3</i> — ген киназы 3, регулирующей сродство к микротрубочкам	Кодирует киназу 3, регулирующую сродство к микротрубочкам у человека и представляет собой фермент, который экспрессируется в костном мозге и сердце	Полиморфизм rs3759579 связан со снижением МПК ШБ и переломами	Механизм неизвестен
<i>MEF2C</i> — ген фактора миоцитарного энхансера 2C	Кодируемый белок, полипептид С MEF2, обладает как трансактивирующей, так и ДНК-связывающей активностями. Этот белок может играть роль в поддержании дифференцированного состояния мышечных клеток	Положительный регулятор RANKL-индуцированного остеокластогенеза, способствует образованию и функционированию остеокластов <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	Сверхэкспрессия MEF2C у мышей с дефицитом апо Е уменьшала симптомы АС за счет ингибирования пути TLRs/NF- κ B (толл-подобные рецепторы/ ядерный фактор транскрипции)
<i>SOX6</i> — ген фактора транскрипции SRY-box 6	Активатор транскрипции. Специфически связывается с последовательностью ДНК 5'-ААСААТ-3'. Играет ключевую роль в нескольких процессах развития, включая нейрогенез и формирование скелета	Полиморфизм rs7117858 связан со снижением МПК ШБ	Сверхэкспрессия Sox6 участвует в апоптозе кардиомиоцитов, развитии острого ИМ
<i>ALDH7A1</i> — ген фермента ацетальдегиддегидрогеназы 1 типа	Кодирует фермент суперсемейства ацетальдегиддегидрогеназы, который катализирует окисление альдегидов и субстратов	Полиморфизм rs13182402 связан с переломом ШБ	Распределение ALDH4A1 изменяется во время АС, а циркулирующий ALDH4A1 увеличивается у мышей и людей с АС
<i>SMG6</i> — ген теломеразо-связывающего белка EST1A	Связывает одноцепочечную теломерную ДНК и взаимодействует с теломеразой обратной транскриптазой для удлинения теломер	Полиморфизм rs4790881 связан со снижением МПК ШБ	Полиморфизм rs216172 связан с риском развития ИБС
<i>FMN2</i> — ген белка фибриллина-2	Кодирует белок фибриллин-2, который играет важную роль в организации актинового цитоскелета и в клеточной поляриности	Полиморфизм rs9287237 влияет на трабекулярную МПК и риск переломов	Полиморфизм rs17672135 связан с риском развития ИБС

Примечание: Апо — аполипопротеин, АС — атеросклероз, ДЛП — дислипидемия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МПК — минеральная плотность кости, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, ШБ — шейка бедра.

стых мультифакториальных заболеваний, таких как ОП и АС, позволит начинать профилактику этих заболеваний уже с детского и подросткового возрастов и контролировать их развитие в дальнейшей жизни.

Сегодня уже предпринимаются попытки усовершенствования шкал риска хронических заболеваний, использующих клинические показатели путем интеграции в них генетических маркеров.

Заключение

В заключение следует подчеркнуть, что, хотя неблагоприятные факторы окружающей среды, такие как нерациональное питание, курение, злоупотребление алкоголем и сопутствующие заболевания играют важную роль в развитии АС и ОП, генетические факторы являются определяющими ФР как ССЗ, обусловленных АС, так и переломов, связанных с хрупкостью костной ткани. Идентификация генетических факторов,

ответственных за предрасположенность к развитию ССЗ и ОП, имеет фундаментальное значение для одновременной профилактики обоих заболеваний и создания новых методов лечения до возникновения сердечно-сосудистого события и перелома.

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

Литература/References

1. Institute of Medicine. 2010. Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health. Fuster K, Kelly BB, editors. Washington, DC: The National Academies Press. 2010; 482 p. doi:10.17226/12815. ISBN: 978-0-309-14774-3.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J. 2016;37(42):3232-45. doi:10.1093/eurheartj/ehw334.
3. Lampropoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP. Osteoporosis — a risk factor for cardiovascular disease? Nat Rev Rheumatol. 2012;8(10):587-98. doi:10.1038/nrrheum.2012.120.
4. Muniyappa R, Tella SH. Osteoporosis and Cardiovascular Disease in the Elderly. Conn's Handbook of Models for Human Aging, 2nd Edition. 2018;4(53):721-33. doi:10.1016/B978-0-12-811353-0.00053-1.
5. Zhang Y, He B, Wang H, et al. Associations between bone mineral density and coronary artery disease: a meta-analysis of cross-sectional studies. Arch Osteoporos. 2020;15(1):24. doi:10.1007/s11657-020-0691-1.
6. Alikhanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2):51-6. (In Russ.) Алиханова Н. А., Скрипникова И. А., Ткачева О. Н. и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):51-6. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-51-56.
7. Rodríguez AJ, Scott D, Hodge A, et al. Associations between hip bone mineral density, aortic calcification and cardiac workload in community-dwelling older Australians. Osteoporos Int. 2017;28(7):2239-45. doi:10.1007/s00198-017-4024-1.
8. Rajamannan NM. Osteocardiology. Cardiac bone formation. London: Springer; 2018. ISBN: 978-3-319-64994-8.
9. Skripnikova IA, Kolchina MA, Kosmatova OV, et al. Assessment of Subclinical Manifestations of Atherosclerosis of Coronary and Peripheral Arteries and Bone Strength Parameters in Women. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(6):868-75. (In Russ.) Скрипникова И. А., Колчина М. А., Косматова О. В. и др. Оценка доклинических проявлений атеросклероза коронарных и периферических артерий и параметров костной прочности у женщин. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(6):868-75. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-02.
10. Mishra BH, Mishra PP, Mononen N, et al. Lipidomic architecture shared by subclinical markers of osteoporosis and atherosclerosis: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Bone. 2020;131:115160. doi:10.1016/j.bone.2019.115160.
11. Dobnig H, Hofbauer L. Osteoporosis and atherosclerosis: common pathway. J Clin Endocrinol. 2009;2(3):12-6.
12. Yuan J, Tickner J, Mullin BH, et al. Advanced Genetic Approaches in Discovery and Characterization of Genes Involved with Osteoporosis in Mouse and Human. Front Genet. 2019;10:288. doi:10.3389/fgene.2019.00288.
13. Guéguen R, Jouanny P, Guillemin F, et al. Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families. J Bone Miner Res. 1995;10(12):2017-22. doi:10.1002/jbmr.5650101223.
14. Andrew T, Antoniadou L, Scurrah KJ, et al. Risk of wrist fracture in women is heritable and is influenced by genes that are largely independent of those influencing BMD. J Bone Miner Res. 2005;20(1):67-74. doi:10.1359/JBMR.041015.
15. Clark GR, Duncan EL. The genetics of osteoporosis. Br Med Bull. 2015;113(1):73-81. doi:10.1093/bmb/ldu042.
16. Hannan FM, Newey PJ, Whyte MP, et al. Genetics of skeletal disorders. Handbook of Experimental pharmacology. 2020;262. ISBN: 978-3-030-57377-5.
17. Robinson ME, Rauch F. Mendelian bone fragility disorders. Bone. 2019;126:11-7. doi:10.1016/j.bone.2019.04.021.
18. Mirgaliyeva RY, Khusnutdinova EK, Khusainova RI. Genetic basis of osteoporosis. Medical Genetics. 2018;17(7):3-10. (In Russ.) Миргалиева Р. Я., Хуснутдинова Э. К., Хусайнова Р. И. Генетические основы остеопороза. Медицинская генетика. 2018;17(7):3-10. doi:10.25557/2073-7998.2018.07.3-10.
19. Mo XB, Lu X, Zhang YH, et al. Gene-based association analysis identified novel genes associated with bone mineral density. PLoS One. 2015;10(3):e0121811. doi:10.1371/journal.pone.0121811.
20. Erdmann J, Kessler T, Munoz Venegas L, et al. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: the challenges ahead. Cardiovasc Res. 2018;114(9):1241-57. doi:10.1093/cvr/cvy084.
21. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. Nat Genet. 2018;50(11):1505-13. doi:10.1038/s41588-018-0241-6.
22. Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, et al. The LDLR, APOB, and PCSK9 Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia. Genes (Basel). 2021;12(1):66. doi:10.3390/genes12010066.
23. Chepetova TV, Meshkov AN. Hypertriglyceridemia: etiology, pathogenesis, diagnostics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(5):94-100. (In Russ.) Чепетова Т. В., Мешков А. Н. Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(5):94-100.
24. den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl LH, et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss

- and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R5. doi:10.1186/ar3224.
25. Qin G, Dong Z, Zeng P, et al. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. *Mol Biol Rep*. 2013;40(1):497-506. doi:10.1007/s11033-012-2086-x.
 26. Thakkinstian A, D'Este C, Eisman J, et al. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3):419-28. doi:10.1359/JBMR.0301265.
 27. Uitterlinden AG, Ralston CH, Brandi ML, et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level metaanalysis. *Ann Int Med*. 2006;145(4):255-64. doi:10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00005.
 28. Zhang L, Yin X, Wang J, et al. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):981. doi:10.1038/s41598-017-18670-7.
 29. Van Schooten FJ, Hirvonen A, Maas LM, et al. Putative susceptibility markers of coronary artery disease: association between VDR genotype, smoking, and aromatic DNA adduct levels in human right atrial tissue. *FASEB J*. 1998;12(13):1409-17. doi:10.1096/fasebj.12.13.1409.
 30. Pan XM, Li DR, Yang L, et al. No association between vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease in a Chinese population. *DNA Cell Biol*. 2009;28(10):521-5. doi:10.1089/dna.2009.0908.
 31. Lu S, Guo S, Hu F, et al. The Associations Between the Polymorphisms of Vitamin D Receptor and Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(21):e3467. doi:10.1097/MD.00000000000003467.
 32. Ioannidis JP, Stavrou I, Trikalinos TA, et al. Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with bone mineral density and fracture risk in women: a meta-analysis. *J Bone Miner Res*. 2002;17(11):2048-60. doi:10.1359/jbmr.2002.17.11.2048.
 33. Maslova KA, Krylov MY, Toroitsova NV, et al. Estrogenic receptors α and β gene polymorphisms in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(3):16-22. (In Russ.) Маслова К.А., Крылов М.Ю., Тороитцова Н.В. и др. Полиморфизмы генов эстрогеновых рецепторов α и β при постменопаузальном остеопорозе. Научно-практическая ревматология. 2008;46(3):16-22. doi:10.14412/1995-4484-2008-654.
 34. Kung AWC, Lai BMH, Ng MYM, et al. T-1213C polymorphism of estrogen receptor beta is associated with low bone mineral density and osteoporotic fractures. *Bone*. 2006;39(5):1097-106. doi:10.1016/j.bone.2006.04.029.
 35. Zhu H, Jiang J, Wang Q, et al. Associations between ER α / β gene polymorphisms and osteoporosis susceptibility and bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):11. doi:10.1186/s12902-018-0230-x.
 36. Lu H, Higashikata T, Inazu A, et al. Association of estrogen receptor-alpha gene polymorphisms with coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(5):817-23. doi:10.1161/01.atv.0000014424.18209.21.
 37. Alevizaki M, Saltiki K, Cimponeriu A, et al. Severity of cardiovascular disease in postmenopausal women: associations with common estrogen receptor alpha polymorphic variants. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(4):489-96. doi:10.1530/EJE-06-0685.
 38. Wei CD, Zheng HY, Wu W, et al. Meta-analysis of the association of the rs2234693 and rs9340799 polymorphisms of estrogen receptor alpha gene with coronary heart disease risk in Chinese Han population. *Int J Med Sci*. 2013;10(4):457-66. doi:10.7150/ijms.5234.
 39. Ding J, Xu H, Yin X, Zhang FR, et al. Estrogen receptor α gene PvuII polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis of 21 studies. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014;15(3):243-55. doi:10.1631/jzus.B1300220.
 40. Kostik MM, Smirnov AM, Demin GS, et al. Genetic polymorphisms of collagen type I α 1 chain (COL1A1) gene increase the frequency of low bone mineral density in the subgroup of children with juvenile idiopathic arthritis. *EPMA J*. 2013;4(1):15. doi:10.1186/1878-5085-4-15.
 41. Stewart TL, Roschger P, Misof BM et al. Association of COL1A1 Sp1 alleles with defective bone nodule formation *in vitro* and abnormal bone mineralization *in vivo*. *Calcified Tissue International*. 2005;77(2):113-8. doi:10.1007/s00223-004-0188-8.
 42. Mann V, Ralston SH. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone*. 2003;32(6):711-7. doi:10.1016/s8756-3282(03)00087-5.
 43. Moradifard S, Hoseinbeyki M, Emam MM, et al. Association of the Sp1 binding site and -1997 promoter variations in COL1A1 with osteoporosis risk: The application of meta-analysis and bioinformatics approaches offers a new perspective for future research. *Mutat Res*. 2020;786:108339. doi:10.1016/j.mrrev.2020.108339.
 44. Vafaie F, Yin H, O'Neil C, et al. Collagenase-resistant collagen promotes mouse aging and vascular cell senescence. *Aging Cell*. 2014;13(1):121-30. doi:10.1111/accel.12155.
 45. Yu FY, Yang SC, Ji ES. The role of adventitia in hypoxic vascular remodeling. *Sheng Li Xue Bao*. 2018;70(2):211-6.
 46. Cohen MM Jr. TGF beta/Smad signaling system and its pathologic correlates. *Am J Med Genet A*. 2003;116A(1):1-10. doi:10.1002/ajmg.a.10750.
 47. McGuigan FE, Macdonald HM, Bassiti A, et al. Large-scale population-based study shows no association between common polymorphisms of the TGFB1 gene and BMD in women. *J Bone Miner Res*. 2007;22(2):195-202. doi:10.1359/jbmr.061016.
 48. Langdahl BL, Uitterlinden AG, Ralston SH, et al. Large-scale analysis of association between polymorphisms in the transforming growth factor beta 1 gene (TGFB1) and osteoporosis: the GENOMOS study. *Bone*. 2008;42(5):969-81. doi:10.1016/j.bone.2007.11.007.
 49. Najjar RA, Ghaderian SM, Panah AS. Association of transforming growth factor- β 1 gene polymorphisms with genetic susceptibility to acute myocardial infarction. *Am J Med Sci*. 2011;342(5):365-70. doi:10.1097/MAJ.0b013e318215908a.
 50. Lu Y, Boer JM, Barsova RM, et al. TGFB1 genetic polymorphisms and coronary heart disease risk: a meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2012;13:39. doi:10.1186/1471-2350-13-39.
 51. Ferrari SL, Deutsch S, Choudhury U, et al. Polymorphisms in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with variation in vertebral bone mass, vertebral bone size, and stature in whites. *Am J Hum Genet*. 2004;74(5):866-75. doi:10.1086/420771.
 52. Canto-Cetina T, Polanco Reyes L, González Herrera L, et al. Polymorphism of LRP5, but not of TNFRSF11B, is associated with a decrease in bone mineral density in postmenopausal Maya-Mestizo women. *Am J Hum Biol*. 2013;25(6):713-8. doi:10.1002/ajhb.22464.

53. Yi J, Cai Y, Yao Z, et al. Genetic analysis of the relationship between bone mineral density and low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene polymorphisms. *PLoS One*. 2013;8(12):e85052. doi:10.1371/journal.pone.0085052.
54. Riancho JA, Olmos JM, Pineda B, et al. Wnt receptors, bone mass, and fractures: gene-wide association analysis of LRP5 and LRP6 polymorphisms with replication. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(1):123-31. doi:10.1530/EJE-10-0582.
55. van Meurs JB, Trikalinos TA, Ralston SH, et al. Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis. *Journal of the American Medical Association*. 2008;299(11):1277-90. doi:10.1001/jama.299.11.1277.
56. Xu Y, Gong W, Peng J, et al. Functional analysis LRP6 novel mutations in patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2014;9(1):e84345. doi:10.1371/journal.pone.0084345.
57. Sarzani R, Salvi F, Bordicchia M, et al. Carotid artery atherosclerosis in hypertensive patients with a functional LDL receptor-related protein 6 gene variant. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(2):150-6. doi:10.1016/j.numecd.2009.08.004.
58. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(12):3689-98. doi:10.1210/jcem.80.12.8530621.
59. Shimodaira M, Nakayama T, Sato N, et al. Association study of aromatase gene (CYP19A1) in essential hypertension. *Int J Med Sci*. 2008;5(1):29-35. doi:10.7150/ijms.5.29.
60. Letonja M, Peterlin B, Bregar D, et al. Are the T/C polymorphism of the CYP17 gene and the tetranucleotide repeat (TTTA) polymorphism of the CYP19 gene genetic markers for premature coronary artery disease in Caucasians? *Folia Biologica*. 2005;51(3):76-81.
61. Bampali K, Grassos C, Mouzarou A, et al. Genetic Variant in the CYP19A1 Gene Associated with Coronary Artery Disease. *Genet Res Int*. 2015;2015:820323. doi:10.1155/2015/820323.
62. Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, et al. Association between a functional interleukin-6 gene polymorphism and peak bone mineral density and postmenopausal bone loss in women: the OFELY study. *Bone*. 2002;31(1):43-50. doi:10.1016/s8756-3282(02)00810-4.
63. Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, et al. The interleukin-6-174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J*. 2001;22(24):2243-52. doi:10.1053/euhj.2001.2678.

