

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными ССЗ

Сахарный диабет, ассоциированный с терапией статинами: статус проблемы 2018 год

Тромбообразование и эндогенный фибринолиз у пациентов с острым коронарным синдромом

Маркеры воспаления у больных хронической ИБС со стенозом аортального клапана

Шкала оценки риска развития рестеноза в стентах с лекарственным покрытием

Тикагрелор и тромболитическая терапия при инфаркте миокарда.

Что изменится после исследования TREAT?

Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса

В ФОКУСЕ:

Актуальные вопросы кардиологии

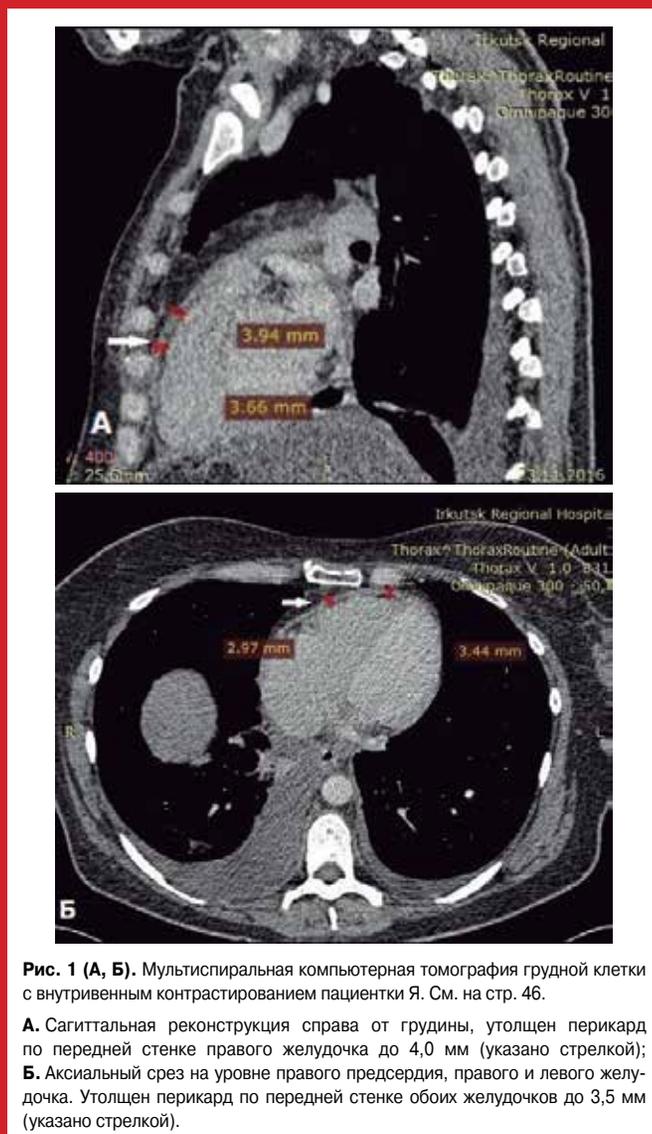


Рис. 1 (А, Б). Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки с внутривенным контрастированием пациентки Я. См. на стр. 46.

А. Сагиттальная реконструкция справа от грудины, утолщен перикард по передней стенке правого желудочка до 4,0 мм (указано стрелкой);
Б. Аксиальный срез на уровне правого предсердия, правого и левого желудочка. Утолщен перикард по передней стенке обоих желудочков до 3,5 мм (указано стрелкой).

**Официальный сайт журнала:**[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour](https://russjcardiol.elpub.ru/jour)**Официальный сайт издательства**<http://roscardio.ru/ru/russian-journal-of-cardiology.html>**Присоединяйтесь к нам в Фэйсбук:**<https://www.facebook.com/RossijskijKardiologiceskijZurnal/>**Правила для авторов:**<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>**Политика журнала:**[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope)

В начале 2018 года Международный Комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE) выпустил новые Рекомендации о “Проведении, представлении, редактуре и публикации научных исследований в медицинских журналах”.

Поскольку редакция журнала придает большое значение вопросам подготовки научной публикации работ авторских коллективов на высоком уровне, повышения грамотности авторов и их владения современной информацией, доступности результатов научных исследований не только для коллег в России, но и за рубежом, в Правила для авторов и разделы, касающиеся политики журнала, внесены изменения.

Что нового ждёт авторов статей и исследователей?

1. Изменилось отношение к критериям авторства.

Все члены группы авторов должны отвечать **всем четырём критериям авторства**, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И** 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И** 3) окончательное утверждение для публикации рукописи **И** 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы, которое предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестного выполнения любой части представленного исследования.

Большие группы авторов подписывают авторство от имени группы с/без указанием имён каждого из них. В этом случае рукопись авторизуется ответственным автором, а группе присваивается имя. Список имён не-авторов, но лиц, внёсших вклад в представленную работу, не отвечающих критериям авторства, представляется отдельно.

Не-авторы, но лица, внёсшие вклад в работу, не отвечают **всем четырём критериям** авторства. Их функции могут быть следующими: финансирование, общее руководство группой исследователей, общая административная поддержка, участие в написании

текста, техническая редакция текста, научная редакция текста, коррекция и вычитка. Их вклад отмечается индивидуально или в составе группы в разделе **Благодарности**, их вклад в работу должен быть письменно определён (научный консультант, критический анализ данных, сбор данных и пр.).

2. Ужесточились требования к раскрытию конфликта интересов.

Раздел Конфликт интересов (даже если он не заявлен) должен быть не только в конце текста статьи, но и в резюме, которое является открытым во всех базах цитирования.

Все лица, участвующие в процессе подготовки статьи (авторы, исследователи-участники, рецензенты) заполняют установленную журналом форму, разработанную на основе рекомендаций ICMJE по раскрытию конфликта интересов.

3. При представлении клинического исследования прописывается не только, что исследование “соответствовало требованиям Хельсинской декларации...”, но и то, что от всех испытуемых получено письменное согласие на проведение исследования.**4. Изменилось отношение к двойной публикации, пре-публикации, изложению разных аспектов одного и того же исследования.**

К этому вопросу нужно теперь относиться очень осторожно: редакции журналов ожидают, что рукописи, присланные для публикации, написаны в оригинальном стиле, который предполагает новое осмысление без использования ранее опубликованного текста. Рукописи проверяются в системе “Антиплагиат”. Рукописи, имеющие оригинальность ниже 75%, не принимаются к рассмотрению. При отправке рукописи в редакцию в официальном письме необходимо перечислить все ранние публикации, которые уже были сделаны авторами по данной теме.

С остальными изменениями можно ознакомиться на сайте журнала.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в **Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в **Scopus, WoS, EBSCO**

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2016) 4,084
импакт-фактор (2016) 0,713

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

Архив номеров: www.rosocardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Отдел рекламы Арина Барлова
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

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

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

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

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 23 (9) 2018

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галевич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:
115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревизишвили А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Таратухин Е. О. (Москва)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Олейников В. Э. (Пенза)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрин Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Вишимаа (Эстония)

Издательство:
ООО "Силицея-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

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, WoS, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 4,084
Impact-factor (2016) 0,713

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

Instructions for authors:
www.ros cardio.ru/information-for-authors-rjc.html

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.ros cardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

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

Advertising department Arina Barlova
Tel.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

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

Senior translator Taratukhin E. O.

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 or 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 23 (9) 2018

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
Ar'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjavich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kozjolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)
Lebedev D. S. (St-Petersburg)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Ryazan)

Taratukhin E. O. (Moscow)
Morozova E. Yu.
Taratukhin E. O.
Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Oleynikov V. E. (Penza)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

| | | |
|---|----|--|
| Обращение к читателям | 5 | Address to the readers |
| НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ | | CLINICAL MEDICINE NEWS |
| Обзор зарубежных новостей клинической медицины | 6 | Clinical medicine updates: a review of international news |
| ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ | | ORIGINAL ARTICLES |
| <i>Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А.</i> Ассоциации распространенности некоторых психосоциальных факторов риска и артериальной гипертензии у мужчин открытой городской популяции (по данным одномоментного эпидемиологического исследования) | 7 | <i>Akimova E. V., Akimov M. Yu., Gakova E. I., Kayumova M. M., Gafarov V. V., Kuznetsova V. A.</i> Prevalence associations of various risk factors and arterial hypertension in male open urban population (by a one stage epidemiological study) |
| <i>Калинская А. И., Саввинова П. П., Васильева Е. Ю., Шпектор А. В.</i> Особенности тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с острым коронарным синдромом | 12 | <i>Kalinskaya A. I., Savvinova P. P., Vasilieva E. Yu., Shpektor A. V.</i> The specifics of clotting and endogenous fibrinolysis in acute coronary syndrome patients |
| <i>Афанасьева О. И., Тмоян Н. А., Клесарева Е. А., Разова О. А., Афанасьева М. И., Бурдейная А. Л., Саидова М. А., Ежов М. В., Покровский С. Н.</i> Маркеры воспаления у больных хронической ишемической болезнью сердца со стенозом аортального клапана | 17 | <i>Afansieva O. I., Tmojan N. A., Klesareva E. A., Razova O. A., Afanasieva M. I., Burdeynaya A. L., Saidova M. A., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.</i> Inflammation markers in coronary heart disease patients with aortic valve stenosis |
| <i>Габбасов З. А., Мельников И. С., Бязрова С. В., Козлов С. Г.</i> Шкала оценки риска развития рестеноза в стентах с лекарственным покрытием | 23 | <i>Gabbasov Z. A., Melnikov I. S., Byazrova S. V., Kozlov S. G.</i> Risk assessment score for drug eluting stent restenosis |
| <i>Кокорин В. А., Кочмарева Е. А., Арефьев М. Н., Гордеев И. Г.</i> Результаты качественного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, у больных с подозрением на острый коронарный синдром в зависимости от показателя функции почек | 28 | <i>Kokorin V. A., Kochmareva E. A., Arefiev M. N., Gordeev I. G.</i> Results of qualitative test on fatty acid binding cardiac protein in suspected acute coronary syndrome and various kidney function level |
| ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ | | EXPERIMENTAL STUDY |
| <i>Шишкова Д. К., Великанова Е. А., Кривкина Е. О., Миронов А. В., Кудрявцева Ю. А., Кутихин А. Г.</i> Кальций-фосфатные бионы специфично индуцируют гипертрофию поврежденной интимы у крыс | 33 | <i>Shishkova D. K., Velikanova E. A., Krivkina E. O., Mironov A. V., Kudryavtseva Yu. A., Kutikhin A. G.</i> Calcium-phosphate bions do specifically induce hypertrophy of damaged intima in rats |
| МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | | METHODS OF STUDY |
| <i>Генкель В. В., Колядич М. И., Лебедев Е. В., Кузнецова А. С., Портнова Р. Г., Шапошник И. И.</i> Ультразвуковое исследование ахилловых сухожилий у пациентов с семейной гиперхолестеринемией | 39 | <i>Genkel V. V., Kolyadich M. I., Lebedev E. V., Kuznetsova A. S., Portnova R. G., Shaposhnik I. I.</i> Ultrasound examination of achilles tendons in patients with familial hypercholesterolemia |
| КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ | | CLINICAL CASES |
| <i>Енисеева Е. С., Протасов К. В., Чернышева Н. Л., Багадаева Е. Ю., Стефаненкова А. А.</i> Радиационное поражение сердца у больной после лучевой терапии лимфомы Ходжкина | 45 | <i>Eniseeva E. S., Protasov K. V., Chernysheva N. L., Bagadaeva E. Yu., Stefanenkova A. A.</i> Radiation heart disease in a patient post treatment of Hodgkin's lymphoma |

- Ковалевская Е. А., Крылова Н. С., Потешкина Н. Г., Фетцер Д. В., Ванюков А. Е.*
Гипертрофическая кардиомиопатия в сочетании с ишемической болезнью сердца: 6-летняя история наблюдения
- Горшков-Кантакузен В. А.*
Траектория лечения дисциркуляторной энцефалопатии I степени, ассоциированной с идиопатической интракраниальной гипертензией: кардионеврологический клинический случай
- СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ**
- Шлякто Е. В., Шестакова М. В. от имени рабочей группы.*
Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями
- ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**
- Аверков О. В., Вечорко В. И.*
Тикагрелор и тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. Что изменится после исследования TREAT?
- Григорян С. В., Азарапetyan Л. Г., Адамян К. Г.*
Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий
- Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Лопухина М. В., Павлеева Е. Е.*
Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса
- Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Виллевалде С. В.*
Сахарный диабет, ассоциированный с терапией статинами: статус проблемы 2018 год
- 48 *Kovalevskaya E. A., Krylova N. S., Poteshkina N. G., Fettser D. V., Vanyukov A. E.*
Hypertrophic cardiomyopathy comorbid with coronary heart disease: 6-year follow-up
- 54 *Gorshkov-Cantacuzene V. A.*
Management trajectory for dyscirculatory encephalopathy grade I, associated with idiopathic intracranial hypertension: a cardioneurological case
- EXPERT CONSENSUS**
- 58 *Shlyakhto E. V., Shestakova M. V. on behalf of the workgroup.*
Cardiovascular death risk reduction in type 2 diabetes patients with confirmed cardiovascular diseases
- LITERATURE REVIEWS**
- 65 *Averkov O. V., Vechorko V. I.*
Ticagrelor and thrombolysis in myocardial infarction: what does the TREAT study change?
- 71 *Grigoryan S. V., Azarapetyan L. G., Adamyan K. G.*
Myocardial fibrosis and atrial fibrillation
- 77 *Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Lopukhina M. V., Pavleeva E. E.*
High sympathetic tone in development of the left ventricle hypertrophy and beta-blockers for regression
- 89 *Kobalava Zh. D., Lazarev P. V., Villevalde S. V.*
Statins associated diabetes: state of the problem in 2018

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2018):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Дорогие коллеги,

Выход девятого номера Российского кардиологического журнала традиционно совпадает по времени с Конгрессом кардиологов. Это событие яркое, разнообразное, объединяющее всё множество разделов и проблем, с которыми сегодня работают врачи-кардиологи.

В этот номер журнала мы включили разноплановые статьи. Оригинальные исследования посвящены психосоциальным факторам сердечно-сосудистой патологии, гемостазу, интервенционному лечению ишемической болезни сердца, маркерам воспаления и новым специфическим маркерам некроза кардиомиоцитов.

Кроме оригинальных исследований, в номер вошло несколько клинических примеров, охватывающих коморбидные состояния в специальностях неврология и онкогематология, а также случай сочетанного течения кардиомиопатии с коронарным атеросклерозом.

Важное место занимает мнение экспертной группы — современное представление о снижении риска сердечно-сосудистой смерти при сахарном диабете 2 типа. Диабету посвящён и обзор исследований статинов — препаратов, которые в последние годы попали под подозрение о диабетогенности.

В этом году, в сентябре, исполнилось бы 80 лет Виктору Алексеевичу Люсову, основателю Российского кардиологического журнала, заведующему кафедрой госпитальной терапии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Он ушёл из жизни в 2011 году. Виктор Алексеевич был яркой фигурой в мире совет-



ской и российской кардиологии, продолжателем школы П.Е. Лукомского и В.Ф. Зеленина, сделавшим множество знаковых дел как в науке, так и в образовании врачей и в здравоохранении. Коллектив редакции журнала и коллектив кафедры всегда будут с уважением вспоминать своего учителя.

Мы надеемся, что разноплановость тематик материалов, представленных в номере, сделает выпуск интересным для кардиологов с разными практическими интересами, а журнал дополнит впечатление о Конгрессе.

С наилучшими пожеланиями,
отв. редактор номера
Евгений Таратухин,
доцент, к.м.н., магистр психологии, магистр культурологии

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Японские авторы, Kato, et al. (2018), рассматривают отношение терапии статинами в малых дозах с риском новых случаев сахарного диабета. Они провели ретроспективное исследование 2554 пациентов в Японии, начавших терапию статинами в малых дозах. Частота новых случаев диабета в когорте была 7,4% (n=190). Кривые Каплан-Майера показали, что существенно более высокий риск был в группах “сильных” статинов. Также предикторами риска были уровень глюкозы плазмы натощак, мужской пол, комбинированная терапия с антагонистами кальция, иммуносупрессорами и стероидами.

(По данным: *J Clin Pharm Ther*, 2018)

Авторами из Великобритании и США изучены новые факторы развития фибрилляции предсердий, отличающиеся у женщин и мужчин. Peters, et al. (2018) наблюдали в течение 20 лет за когортой почти 16 тыс. пациентов (52% женщины), фиксируя случаи выявления фибрилляции предсердий. После статистической обработки показано, что у мужчин, в отличие от женщин, высокий индекс массы тела является предиктором, тогда как для женщин более характерны в качестве предикторов повышенный уровень NT-proBNP, мочевой кислоты и цистатина С.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Группа авторов, Kofoed, et al. (2018), представляющих исследование VERDICT, изучали отличие стратегий ведения пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма ST (NSTEMI), а именно, оптимальное время для инвазивной коронарографии. Было включено 2147 пациентов, из них половине была выполнена “ранняя стратегия” с “инвазивной коронарографией” в среднем спустя 4,7 часов после рандомизации, другой половине — стандартная стратегия с инвазивным лечением в среднем спустя 61,6 часа. Показано, что стратегия с “очень ранним” вмешательством не улучшает общую картину клинических исходов по сравнению с вмешательством на 2-3 день у пациентов с NSTEMI. Тем не менее, у больных очень высокого риска ранняя стратегия улучшает долгосрочные исходы.

(По данным: *Circulation*, 2018)

Исследователи из Новой Зеландии изучали “кардиотелереабилитацию”, т.е. проведение реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца дистанционно под контролем специалиста. Участники были включены в группу очной реабилитации с посещением центра либо дистанционной. Последняя представляла собой индивидуализированное назначение заданий, мониторинг активности в реальном времени, а также обоснованные стратегии образа жизни. Участвовало 162 пациента, длительность 24 недели. Показано, что дистанционный подход был не хуже (non-inferiority). К 24 неделе в дистанционном подходе участники были более активны, т.е. меньше вели сидячий образ жизни. Правда, при очной

реабилитации у участников были достоверно меньше обхват талии и бёдер уже к 12 неделе. Стоимость дистанционной программы была ниже.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Авторы из США изучали сопутствующее течение артериальной гипертензии и диабета у стариков, живущих в интернатах. Было включено 1204 участника в штате Алабама. Коморбидное течение имело место у 17%. Для наличия коморбидности факторами риска были афроамериканская раса, высокий индекс массы тела (≥ 30), заболевания сердца и глаз.

(По данным: *Geriatr Gerontol Int*, 2018)

Butto, et al. (2018) изучали связь уровня тропонина при вирусном миокардите у детей и прогноза. Ретроспективно были включены данные 149 детей (48% подростков). Общая летальность была 7,3% и была ассоциирована с исходно повышенным уровнем тропонина. Кроме того, исходно повышенный тропонин был связан с необходимостью экстракорпоральной оксигенации и внутривенных иммуноглобулинов. Повышение тропонина в первые 3 суток госпитализации не было связано с риском смерти.

(По данным: *Pediatr Cardiol*, 2018)

Авторы Sze, et al. (2018) изучали статус питания у больных правожелудочковой сердечной недостаточностью, поскольку венозный застой ведёт к отёку стенки кишки и нарушению всасывающей функции кишечника. Было включено 952 больных хронической сердечной недостаточностью (средний возраст 75 лет, 69% мужчин). Из них 14% имели дефицит питания. Застойная СН была ассоциирована с дефицитом питания. В течение 1683 дней наблюдения умерло 44% пациентов. Недостаточное питание было независимым предиктором смерти. Авторы подчёркивают, что нужно уделять больше внимания патофизиологической связи “правожелудочковая недостаточность — отёк кишечника — дефицит питания”.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Verdoia, et al. (2018) приводят мета-анализ 11 рандомизированных исследований двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) при остром коронарном синдроме и чрескожной реваскуляризации. Общее число пациентов было 18 тыс. Не было обнаружено различий в летальности в группах более короткой и более длительной ДАТ. Короткая ДАТ показала значимо меньше случаев больших кровотечений. Не было выявлено различий в сердечно-сосудистой смертности, частоте инфаркта миокарда и тромбоза стента между группами короткой и 12-месячной ДАТ. Расширенная (>12 мес.) ДАТ вела к значимо меньшему числу ишемических событий, но повышению числа геморрагических осложнений и в целом нейтральным влиянием на летальность.

(По данным: *Int J Cardiol*, 2018)

АССОЦИАЦИИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МУЖЧИН ОТКРЫТОЙ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ (ПО ДАННЫМ ОДНОМОМЕНТНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Акимова Е. В.¹, Акимов М. Ю.², Гакова Е. И.¹, Каюмова М. М.¹, Гафаров В. В.³, Кузнецов В. А.¹

Цель. Установление ассоциаций распространенности некоторых психосоциальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний — жизненного истощения (ЖИ) и враждебности (ВР) — с артериальной гипертензией (АГ) в открытой популяции у мужчин 25-64 лет среднеурбанизированного сибирского города.

Материал и методы. Одномоментное эпидемиологическое исследование было проведено на репрезентативной выборке, сформированной из избирательных списков лиц мужского пола 25-64 лет одного из административных округов г. Тюмени. Для анализа АГ использованы данные кардиологического скрининга и тестирование по психосоциальным методикам по алгоритмам программы ВОЗ MONICA-MOPSY.

Результаты. В открытой популяции у мужчин 25-64 лет среднеурбанизированного сибирского города установлена распространенность психосоциальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: ЖИ — 54,5%, ВР — 46,4%. С возрастом увеличиваются высокие уровни ЖИ и ВР, достигая своего максимума в старшей возрастной группе 55-64 лет. Популяционное распределение систолического и диастолического артериального давления в открытой популяции у мужчин 25-64 лет характеризуется сдвигом вправо, что определяет высокую распространенность АГ. В группах с наличием АГ преобладают низкие и средние уровни ЖИ и высокие уровни ВР.

Заключение. Представленные данные демонстрируют высокую потребность в профилактике АГ у лиц трудоспособного возраста с наличием психосоциальных факторов риска, такая потребность требует встречных адекватных мер со стороны органов здравоохранения региона.

Российский кардиологический журнал. 2018;**23(9):7–11**
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-7-11>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жизненное истощение, враждебность, открытая популяция, мужчины.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²ФГБОУ

ВО Тюменский индустриальный университет, Тюмень; ³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Акимова Е. В.* — д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-9961-5616, Акимов М. Ю. — к.т.н., доцент, доцент кафедры, ORCID: 0000-0003-1016-7560, Гакова Е. И. — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-0255-697X, Каюмова М. М. — к.м.н., н.с. лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0001-5326-119X, Гафаров В. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией социологических и психологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5701-7856, Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, руководитель научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1970-2606.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
akimova@cardio.tmn.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВР — враждебность, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЖИ — жизненное истощение, ПСФ — психосоциальные факторы, САД — систолическое артериальное давление, СП — стандартизованный показатель, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 29.04.2018

Рецензия получена 03.05.2018

Принята к публикации 08.05.2018

PREVALENCE ASSOCIATIONS OF VARIOUS RISK FACTORS AND ARTERIAL HYPERTENSION IN MALE OPEN URBAN POPULATION (BY A ONE STAGE EPIDEMIOLOGICAL STUDY)

Akimova E. V.¹, Akimov M. Yu.², Gakova E. I.¹, Kayumova M. M.¹, Gafarov V. V.³, Kuznetsova V. A.¹

Aim. Revealing of the associations of various cardiovascular psychosocial risk factors prevalence — vital exhaustion (VE) and hostility — with arterial hypertension (AH) in open male population, age 25-64 y.o., of moderately urbanized Siberian city.

Material and methods. One stage epidemiological study was conducted on representative selection, shaped from election lists of males 25-64 y.o., from one of Tyumen city districts. For the analysis of AH the data from cardiological screening was used, and surveying by psychosocial methods in algorithms of MONICA-MOPSY.

Results. The prevalence of psychosocial risk factors was found as following: VI — 54,5%, hostility — 46,4%. With the age, higher levels of VE and hostility become more prevalent, achieving maximum at 55-64 y.o. Populational variation of systolic and diastolic blood pressure in males 25-64 y.o. is shifted to the right, with high prevalence of AH. In AH groups there are low and moderate levels of VE and high hostility.

Conclusion. The data points on high demand on AH prevention in economically active citizens that have psychosocial risk factors; this requires interventions from the healthcare institutions of the region.

Russ J Cardiol. 2018;**23(9):7–11**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-7-11>

Key words: arterial hypertension, vital exhaustion, hostility, open population, males.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Tyumen Cardiologist Scientific Centre, Tomsk National Research Medical Centre of RAS, Tomsk; ²Tyumen Industrial University, Tyumen; ³SRI of Therapy and Prevention Medicine — branch of the Federal Research Centre Institute of Cytology and Genetics of SD RAS, Novosibirsk, Russia.

Akimova E. V. ORCID: 0000-0002-9961-5616, Akimov M. Yu. ORCID: 0000-0003-1016-7560, Gakova E. I. ORCID: 0000-0002-0255-697X, Kayumova M. M. ORCID: 0000-0001-5326-119X, Gafarov V. V. ORCID: 0000-0001-5701-7856, Kuznetsova V. A. ORCID: 0000-0002-1970-2606.

Согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), эмоциональный стресс может вызывать различные нарушения системы кровообращения, определяя кардиоваскулярный риск и прогноз [1]. Частые повторные эпизоды эмоциональных стресс-реакций или их хроническое течение играют существенную роль в патогенезе ССЗ [2, 3].

Жизненное истощение (ЖИ) считается индикатором риска сердечно-сосудистой патологии. ЖИ можно рассматривать как эпизодический неконвенционный фактор риска (ФР), поскольку его воздействие на развитие ССЗ является непродолжительным. Вместе с тем, ЖИ, наряду с депрессией и враждебностью, относится к стрессовым психологическим факторам риска развития артериальной гипертензии (АГ) и других ССЗ [4–6]. Риск развития АГ при ЖИ связан с тем, что ЖИ ассоциируется с дисрегуляцией обратной связи в системе гипоталамус-надпочечники и повышением уровня кортизола, а также, вероятно, обусловлен ассоциацией ЖИ с изменениями в системе коагуляции и фибринолиза [7, 8].

Другой фактор психоэмоционального напряжения, обозначенный в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ, это враждебность (ВР) — длительное, устойчивое негативное отношение или система оценок, применяемая к окружающим людям, которая включает когнитивный, аффективный и поведенческий компоненты [1, 9–11]. Возможными патофизиологическими механизмами, через которые враждебность способна вызывать развитие АГ, являются чрезмерная кардиоваскулярная и нейроэндокринная реактивность, а также медленное восстановление после стресса [12].

Целью исследования явилось установление ассоциаций распространенности некоторых психосоциальных факторов риска (ПСФ) ССЗ — ЖИ и ВР — с АГ в открытой популяции у мужчин 25–64 лет среднеурбанизированного сибирского города.

Материал и методы

Для проведения одномоментного эпидемиологического исследования на открытой городской популяции методом “случайных чисел” была сформирована репрезентативная выборка населения из избирательных списков Центрального административного округа г. Тюмени среди лиц мужского пола в возрасте 25–64 лет. Выборка включала 1000 человек, четыре возрастные категории по десятилетиям жизни (25–34, 35–44, 45–54, 55–64 лет).

Исследование было выполнено в соответствии с положениями Женевской Декларации (1948) и Хельсинкской Декларации (1964) Всемирной Медицинской Ассоциации, а также стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). До включения в исследование у всех участ-

ников было получено письменное информированное согласие.

Отклик на кардиологический скрининг составил 85,0%. В рамках кардиологического скрининга по алгоритмам программы ВОЗ MONICA-MOPSY (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease — Optional Psychosocial Substudy) было проведено тестирование по психосоциальным методикам [9]. Для оценки ЖИ по тесту MOPSY (низкий, средний, высокий уровень) предлагался бланк шкалы ЖИ (Vital Exhaustion), для оценки ВР по тесту MOPSY (низкий, средний, высокий уровень) — бланк шкалы ВР (Hostility Scale).

Стандартизованное измерение артериального давления (АД) проводили ртутным сфигмоманометром на правой руке: регистрировали первую фазу тонов Короткова как систолическое АД (САД), пятую фазу — как диастолическое АД (ДАД). В анализ включали среднее значение двух измерений. АГ определяли как состояние, при котором САД составляло 140 мм рт.ст. и выше и/или ДАД — 90 мм рт.ст. и выше у лиц, не получавших гипотензивную терапию на момент обследования. К группе лиц с АГ относили также лиц с нормальным уровнем АД, если они принимали гипотензивные препараты в период обследования или прекратили их прием менее чем за 2 недели до обследования.

Статистический анализ проводили с помощью пакета по медицинской информации IBM SPSS Statistics 21.0. Для проведения корректного сравнительного анализа с данными других эпидемиологических исследований проведена стандартизация показателей по возрасту с использованием прямого метода стандартизации. Для стандартизации показателей использовалась возрастная структура городского населения страны в диапазоне 25–64 лет. Была проведена проверка соответствия распределения результатов измерений в каждом опыте эксперимента закону нормального распределения, которая осуществлялась с помощью анализа стандартизованных показателей асимметрии и эксцесса, значения которых должны находиться в интервале от $-2,0$ до $+2,0$, а также по критериям Пирсона. Распределение в популяции количественных показателей оценивалось с помощью процентильного анализа. Оценка различий проводилась по парному t-критерию и дисперсионному анализу повторных измерений. Достоверными считались различия показателей на уровне значимости $p < 0,05$. Для категориальных переменных результаты представлены как доля (в процентах) в четырех анализируемых десятилетиях жизни. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона. Достоверность во всех видах анализа была принята при уровне значимости $p \leq 0,05$. При парных сравнениях средних величин в четырех и более независимых группах для

Таблица 1

Уровни ЖИ в открытой популяции у мужчин 25-64 лет

| Возрастные группы, годы | Низкий | | Средний | | Высокий | |
|-------------------------|--------|------|---------|------|---------|----------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 25-34 | 102 | 57,6 | 60 | 33,9 | 15 | 8,5 |
| 35-44 | 112 | 49,1 | 88 | 38,6 | 28 | 12,3 |
| 45-54 | 87 | 37,7 | 100 | 43,3 | 44 | 19,0* |
| 55-64 | 64 | 29,9 | 83 | 38,8 | 67 | *31,3*** |
| 25-64 | 365 | 42,9 | 331 | 38,9 | 154 | ***18,1* |
| СП | | 45,5 | | 38,6 | | 15,9 |

Примечание: достоверность различий обозначена звездочкой в верхнем регистре справа между возрастной группой 25-34 лет и другими возрастными группами; в нижнем регистре справа — между возрастной группой 35-44 лет и другими возрастными группами; в верхнем регистре слева — между возрастной группой 45-54 лет и другими возрастными группами; в нижнем регистре слева — между возрастными группами 55-64 и 25-64 лет: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Сокращение: СП — стандартизованный по возрасту показатель.

Таблица 2

Уровни ВР в открытой популяции у мужчин 25-64 лет

| Возрастные группы, годы | Низкий | | Средний | | Высокий | |
|-------------------------|--------|------|---------|------|---------|------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 25-34 | 48 | 27,1 | 51 | 28,8 | 78 | 44,1 |
| 35-44 | 68 | 29,8 | 57 | 25,0 | 103 | 45,2 |
| 45-54 | 76 | 32,9 | 46 | 19,9 | 109 | 47,2 |
| 55-64 | 65 | 30,4 | 39 | 18,2 | 110 | 51,4 |
| 25-64 | 257 | 30,2 | 193 | 22,7 | 400 | 47,1 |
| СП | | 30,0 | | 23,7 | | 46,4 |

устранения ошибки первого рода применялась поправка Бонферрони.

Результаты

Более чем у половины мужчин 25-64 лет (СП 54,5%) было выявлено ЖИ, высокий уровень ЖИ в открытой популяции составил 15,9% (табл. 1). В старшем возрасте 55-64 лет высокий уровень ЖИ в 2-4 раза превышал таковой в младших возрастных категориях. Высокий уровень ЖИ достигал своего максимума в возрасте 55-64 лет сравнительно с прочими возрастными группами: 25-34 лет (8,5-31,3%, $p < 0,001$), 35-44 лет (12,3-31,3%, $p < 0,001$), 45-54 лет (19,0-31,3%, $p < 0,05$) и общепопуляционным показателем 25-64 лет (18,1-31,3%, $p < 0,001$). В возрасте 55-64 лет существенных различий между распространенностью низкого, среднего и высокого уровней ЖИ не установлено.

Распространенность средних уровней ЖИ по возрастным категориям не различалась, за исключением средней возрастной группы 45-54 лет, где имела место тенденция к статистически незначимому росту показателя (табл. 1).

Согласно таблице 2, стандартизованный по возрасту показатель распространенности высокого уровня

Таблица 3

Уровни САД у мужчин 25-64 лет, мм рт.ст.

| Возраст, годы | САД | | Процентили, % | | | | |
|---------------|----------|-------|---------------|-----|-----|-----|-----|
| | М | m | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 |
| 25-34 | 122,0 | ±13,5 | 103 | 112 | 122 | 131 | 140 |
| 35-44 | 130,3*** | ±15,6 | 110 | 120 | 130 | 140 | 153 |
| 45-54 | 138,6*** | ±18,2 | 118 | 124 | 139 | 151 | 164 |
| 55-64 | 140,6 | ±17,2 | 120 | 129 | 140 | 152 | 166 |
| 25-64 | 133,4 | ±17,8 | 110 | 120 | 130 | 145 | 160 |
| СП | 130,8 | | | | | | |

Примечание: звездочкой (*) обозначена достоверность различий между двумя последующими возрастными группами: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Таблица 4

Уровни ДАД у мужчин 25-64 лет, мм рт.ст.

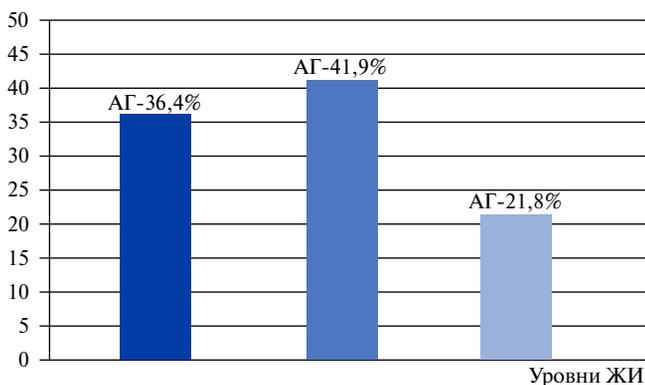
| Возраст, годы | ДАД | | Процентили, % | | | | |
|---------------|---------|------|---------------|----|----|-----|-----|
| | М | m | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 |
| 25-34 | 81,6 | ±7,1 | 72 | 77 | 81 | 86 | 90 |
| 35-44 | 86,5*** | ±9,3 | 74 | 80 | 85 | 90 | 100 |
| 45-54 | 89,7*** | ±9,9 | 77 | 83 | 90 | 97 | 105 |
| 55-64 | 92,5** | ±9,5 | 81 | 84 | 92 | 100 | 108 |
| 25-64 | 87,9 | ±9,9 | 76 | 80 | 87 | 95 | 101 |
| СП | 86,9 | | | | | | |

Примечание: звездочкой (*) обозначена достоверность различий между двумя последующими возрастными группами: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

ВР у мужчин 25-64 лет составил 46,4% и был максимальным в возрасте 55-64 лет (51,4%).

Во всем возрастном диапазоне 25-64 лет отмечались статистически значимые различия между распространенностью низкого, среднего и высокого уровней ВР (соответственно, 30,2-22,7-47,1%, $p < 0,001$), причем наименьшим был показатель среднего уровня ВР, наибольшим — высокого уровня ВР. Такая закономерность сохранялась в старших возрастных группах 45-54 лет (32,9-19,9-47,2%, $p < 0,01$) и 55-64 лет (30,4-18,2-51,4%, $p < 0,01$). В возрастных группах 25-34 и 35-44 лет при сохранении наибольших значений показателей высоких уровней ВР распространенность низкого и среднего ее уровней практически не различались. В группах 25-34 и 55-64 лет высокий уровень ВР почти в два раза превышал средний уровень ВР, в группах 35-44, 45-54 лет — почти в три раза (табл. 2).

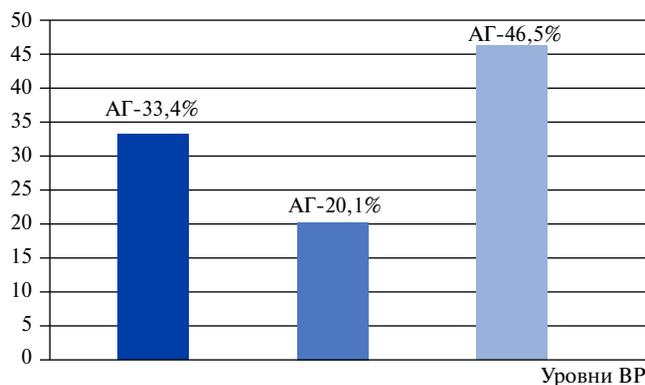
В открытой популяции у мужчин 25-64 лет распределение показателей систолического и диастолического АД носило нормальный характер. По крайним децилям распределения САД составило 110 и 160 мм рт.ст. Соответственно, 10% и 90% отрезные точки по ДАД у мужчин открытой популяции составили 76 и 101 мм рт.ст.



AG(ЖИ_н)-AG(ЖИ_в)<0,001 AG(ЖИ_{ср})-AG(ЖИ_в)<0,001

■ ЖИ Низкий (н)
 ■ ЖИ Средний (ср)
 ■ ЖИ Высокий (в)

Рис. 1. Распространенность АГ у мужчин 25-64 лет открытой популяции при разных уровнях ЖИ.



AG(ВР_н)-AG(ВР_{ср})<0,001 AG(ВР_{ср})-AG(ВР_в)<0,001
 AG(ВР_н)-AG(ВР_в)<0,001

■ ВР Низкий (н)
 ■ ВР Средний (ср)
 ■ ВР Высокий (в)

Рис. 2. Распространенность АГ у мужчин 25-64 лет открытой популяции при разных уровнях ВР.

Диапазон стандартизованных показателей САД составил 111,0-153,1 мм рт.ст. По средним уровням и процентильному распределению наиболее низкие показатели изучаемого параметра отмечались у лиц в возрасте 25-34 лет. Уровень САД достоверно нарастал от третьего до пятого десятилетий жизни (122,0-138,6 мм рт.ст., $p < 0,001$), в шестом десятилетии оставаясь практически стабильным. В целом за весь анализируемый возрастной период средний уровень САД вырос в 1,2 раза (табл. 3).

Возрастной диапазон средних уровней ДАД составил 81,6-92,5 мм рт.ст. ДАД по средним уровням статистически значимо нарастало в течение всего возрастного периода, соответственно увеличиваясь за изучаемый период в 1,1 раза (табл. 4).

В соответствии с результатами процентильного анализа САД и ДАД, распространенность АГ у мужчин 25-64 лет составила 48,7%. С увеличением возраста распространенность АГ возрастала, существенно увеличиваясь при переходе от третьего к четвертому и от четвертого к пятому десятилетиям жизни (20,3-55,3%, $p < 0,001$; 55,3-68,8%, $p < 0,01$, соответственно, в возрастных группах 25-34, 35-44 и 45-54 лет). Статистически значимые различия распространенности АГ с общепопуляционным показателем выявлены в возрастных группах 25-34, 45-54 и 55-64 лет.

Анализ показал преобладание низкого и среднего уровней ЖИ в группе лиц с наличием АГ. В этой группе отмечались статистически значимые различия между наиболее выраженными показателями при низком и среднем уровнях ЖИ и наименее выраженными — при высоком уровне ЖИ (рис. 1).

При анализе распространенности уровней ВР при наличии АГ преобладал высокий его уровень. Так, при наличии АГ существенно чаще встречался высо-

кий уровень ВР, существенно реже — средний его уровень. Статистически значимые различия имели место между показателями при низком и среднем, среднем и высоком и при низком и высоком уровнях ВР (рис. 2).

Обсуждение

По данным настоящего исследования, в открытой мужской популяции среднеурбанизированного сибирского города преобладали низкий и средний уровни ЖИ, и напротив, высокий уровень ВР, в этих же группах и наблюдались наиболее выраженные ассоциации ПСФ с распространенностью АГ.

Что касается ЖИ, в тюменской популяции его уровень у мужчин был значительно ниже, чем среди населения Европы. Так, в Нидерландах (Амстердам), по данным 15-летнего проспективного исследования, низкий уровень ЖИ был выявлен только у 16,9% мужчин, “постоянное доклиническое ЖИ” — у 51,7% мужчин, “хроническое ЖИ” — у 31,5% [4]. Однако, учитывая более “старую” европейскую популяцию относительно российской популяции, представляется закономерным и более высокий уровень ЖИ среди европейских мужчин, тогда как в настоящем исследовании учитывались только трудоспособные группы населения, и наиболее высокий уровень ЖИ был выявлен среди старших возрастных категорий. Вместе с тем, проспективное эпидемиологическое исследование на открытой популяции среди мужчин 25-64 лет г. Новосибирска показало увеличение уровня ЖИ в старшей возрастной группе, причем в этой же возрастной группе наблюдался и самый высокий риск развития АГ [5]. С полученными данными были сопоставимы и более ранние наши исследования на открытой популяции, касающиеся взаимосвязи распростра-

ненности ПСФ с другими ССЗ, а также с поведенческими факторами риска ССЗ, более выраженными у мужчин, чем у женщин [3, 6, 13-15].

В литературе показаны противоречивые оценки связи ВР с сердечно-сосудистой патологией. Carrol D, et al. при изучении связи между реакциями АД на стресс, враждебной циничностью и социально-экономическим статусом у мужчин-государственных служащих показали, что изменение реакции САД на стресс положительно коррелирует со степенью занятости. Установлено, что ВР отрицательно коррелирует со степенью занятости и отрицательно связана с реактивностью АД и интеллектуальным стрессом [12]. По данным исследования новосибирской популяции, Гафаровым В. В. и др. также не было обнаружено связи между ВР и риском развития АГ или инсульта в течение ближайших 5 лет [9]. Вместе с тем, Venotsch EG, et al., при сравнении показателей АД, изучали ежедневный межличностный стресс как вероятный посреднический механизм для различных уровней ВР. У лиц с высоким уровнем ВР осознаваемый межличностный стресс частично был обусловлен связью ВР с высоким АД, лица с высокой ВР имели более высокий уровень САД [15].

По данным исследования мужской популяции Тюмени, доля лиц с АГ оказалась существенно больше при наличии ВР, преимущественно ее высокого уровня. К росту числа лиц с АГ в этой группе,

вероятно, ведет еще и то, что в ней значительно чаще встречаются как факторы хронического социального стресса, так и поведенческие факторы риска ССЗ [3, 10, 11, 14, 15].

Таким образом, представленные данные демонстрируют высокую потребность в профилактике АГ у лиц трудоспособного возраста с наличием ПСФ, такая потребность требует встречных адекватных мер со стороны органов здравоохранения региона.

Заключение

1. В открытой популяции у мужчин 25-64 лет среднеурбанизированного сибирского города установлена распространенность психосоциальных факторов риска ССЗ: ЖИ — 54,5%, ВР — 46,4%. С возрастом увеличиваются высокие уровни ЖИ и ВР, достигая своего максимума в старшей возрастной группе 55-64 лет.

2. Популяционное распределение САД и ДАД в открытой популяции у мужчин 25-64 лет характеризуется сдвигом вправо, что определяет высокую распространенность АГ.

3. В открытой популяции у мужчин 25-64 лет в группах с наличием АГ преобладают низкие и средние уровни ЖИ и высокие уровни ВР.

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

Литература

- 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russ J Cardiol.* 2017;6:7-85. (In Russ.) Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). Российский кардиологический журнал. 2017;6:7-85. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
- Strike PC, Steptoe A. Behavioral and emotional triggers of acute coronary syndromes: A Systematic review and critique. *Psychosomatic Med.* 2005;67:179-86.
- Akimova EV, Smaznov VYu, Kayumova MM, et al. Selected parameters of chronic social stress in open population — association with the prevalence of ischemic heart disease. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2014;13(6):28-31. (In Russ.) Акимова Е. В., Смазнов В. Ю., Каюмова М. М. и др. Некоторые параметры хронического социального стресса в открытой популяции — ассоциации с распространенностью ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):28-31. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-28-31.
- Hoekstra T, Barbosa-leiker C, Twisk JW. Vital exhaustion and markers of low-grade inflammation in healthy adults: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Stress Health.* 2013;29(5):392-400.
- Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, et al. The WHO program "MONICA-psychosocial": Vital exhaustion and the risk of arterial hypertension in the population during 16 years in Russia/Siberia. *Profilakticheskaya meditsina.* 2016;4:39-46. (In Russ.) Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В. и др. Программа ВОЗ "MONICA-психосоциальная": жизненное истощение и риск развития артериальной гипертензии у населения в течение 16 лет в России/Сибири в. в. Профилактическая медицина. 2016;4:39-46.
- Kayumova MM, Akimova EV, Gafarov VV, et al. A life-exhaustion: interrelation with the prevalence of ischemic heart disease. *Russ J Cardiol.* 2014;(8):68-72. (In Russ.) Каюмова М. М., Акимова Е. В., Гафаров В. В. и др. Жизненное истощение: взаимосвязь с распространенностью ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2014; (8):68-72. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-68-72.
- Kopylov FYu, Syrkin AE, Drobizhev MM et al. Clinical and psychosomatic peculiarities of essential hypertension under the conditions of chronic stress. *Clinical medicine.* 2008;2:6-23. (In Russ.) Копылов Ф. Ю., Сыркин Ф. Л., Дробижев М. Ю. и др. Клинические и психосоматические особенности течения гипертонической болезни в условиях хронического стресса. Клиническая медицина. 2008;2:6-23.
- Van Diest R, Kop HK. Diurnal variations in coagulation and fibrinolysis in vital exhaustion. *Psychosomatic Medicine.* 2002;64:787-92.
- Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV Effects of hostility on the risk of arterial hypertension, myocardial infarction, stroke in a sample of males aged 25-64 years (epidemiological trial on the base of WHO program MONICA). *Ter Arkh.* 2006;9:17-21. (In Russ.) Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В. Изучение влияния враждебности на риск возникновения артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, инсульта в выборке мужчин 25-64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы "Monica"). *Терапевтический архив.* 2006;9:17-21.
- Akimova EV, Akimov MYu, Gakova EI, et al. Association between high levels of hostility and coronary heart disease in an open urban population among 25-64-year-old-men. *Ter Arkh.* 2017;1:28-31. (In Russ.) Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И. и др. Ассоциации высокого уровня враждебности и ишемической болезни сердца в открытой городской популяции среди мужчин 25-64 лет *Терапевтический архив.* 2017;1:28-31. doi: 10.17116/terarkh201789128-31.
- Akimova EV, Akimov MYu, Gakova EI, et al. Stress in the family — association with prevalence of cardiovascular diseases in men of the open city population. *Ter Arkh.* 2018;1:31-5. (In Russ.) Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И. и др. Стресс в семье — ассоциации с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин открытой городской популяции. *Терапевтический архив.* 2018;1:31-5. doi: 10.17116/terarkh201890131-35.
- Carroll D, Davey Smith G, Sheffield D, Marmot MG. The relationship between socioeconomic status, hostility, and blood reactions to mental stress in men: data from Whitehall II study health. *Psychosom. Med.* 1997;59:131-6.
- Stauber S, Schmid JP, Saner H, et al. Change in positive affect during outpatient cardiac rehabilitation predicts vital exhaustion in patients with coronary heart disease. *Behav Med.* 2013;39(4):122-8.
- Akimova EV, Akimov MYu, Gakova EI, et al. Gender activity and social gradient in an open urban population: Gender differences. *Profilakticheskaya meditsina.* 2017;4:32-7. (In Russ.) Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И. и др. Физическая активность и социальный градиент в открытой городской популяции: гендерные различия. *Профилактическая медицина.* 2017;4:32-7.
- Benotsch EG, Chrestensen AJ, McKelvey L. Hostility, social support and ambulatory cardiovascular activity. *J. Behav. Med.* 1997;20:163-76.

ОСОБЕННОСТИ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ И ЭНДОГЕННОГО ФИБРИНОЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Калинская А. И., Саввинова П. П., Васильева Е. Ю., Шпектор А. В.

Цель. Оценить процессы тромбообразования в соотношении с эндогенным фибринолизом у пациентов с различными формами острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы. В исследование было включено 89 человек (40 мужчин и 49 женщин): 59 человек с диагнозом ОКС, 30 человек — в группе контроля. Среди пациентов с ОКС 28 были с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМнST), 31 пациент с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Всем пациентам проводилась оценка параметров тромбообразования и лизиса тромба с помощью ротационной тромбоэластометрии на приборе ROTEM, Германия, и на регистраторе Тромбодинамика “Немасоге”, Россия, перед проведением коронарографии.

Результаты. Плотность тромба и его размер через 10 минут были достоверно выше у пациентов с ОКС по сравнению с группой контроля (2867 усл. ед. против 25084 усл. ед., $p < 0,001$; 41,8 мм vs 36,4 мм, $p < 0,05$, соответственно). Время начала лизиса тромба было меньше среди пациентов с ОКС по сравнению с группой контроля (79,4 мин vs 69,3 мин, $p < 0,05$). Процент лизиса по окончании регистрации процесса в группе пациентов с ОКС был меньше по сравнению с группой контроля (20,1% vs 23,1%, $p < 0,05$). Амплитуда образования тромба через 20 минут от начала процесса тромбообразования, а также максимальная плотность тромба были достоверно выше у пациентов с ОКСбпST по сравнению с ОИМнST (56,2 мм vs 49,7 мм, $p = 0,018$; 59 мм против 53,2 мм, $p = 0,011$; соответственно). Лизис тромба был медленнее среди пациентов с ОКСбпST по сравнению с пациентами с ОИМнST (62,26 мин vs 45,5 мин, $p = 0,02$).

Заключение. При измерении *in vitro*, процесс тромбообразования и лизиса тромба активнее протекает у пациентов с ОКС, по сравнению с группой контроля, что говорит об исходно активированном состоянии гемостаза среди пациентов. Внутри группы пациентов с ОКС оказалось, что чем больше уже имеющийся тромб в просвете коронарной артерии, тем активнее баланс сдвигается в сторону активации противосвертывающей и фибринолитической систем.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):12–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-12-16>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, эндогенный фибринолиз, спонтанная реперфузия.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Калинская А. И.* — к. м. н., доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-2316-4238, Саввинова П. П. — аспирант кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-8596-5212, Васильева Е. Ю. — д. м. н., профессор, руководитель Лаборатории Атеротромбоза, кафедра кардиологии, ORCID: 0000-0002-6310-7636, Шпектор А. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, руководитель Университетской Клиники кардиологии, ORCID: 0000-0001-6190-6808.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kalinakaya.anna@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОИМнST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОИМбпST — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, НС — нестабильная стенокардия.

Рукопись получена 29.06.2018

Рецензия получена 02.07.2018

Принята к публикации 13.07.2018

THE SPECIFICS OF CLOTTING AND ENDOGENIC FIBRINOLYSIS IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS

Kalinskaya A. I., Savvinova P. P., Vasilieva E. Yu., Shpektor A. V.

Aim. To assess the processes of clot formation in relation to endogenous fibrinolysis in patients with various types of acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. To the study, 89 persons (40 males) included: 59 with ACS, 30 — control group. Among the ACS patients, 28 were ST-elevation (STEMI), 31 with non-ST-elevation ACS (NSTEMI). All participants were assessed for clotting formation parameters and thrombus lysis with rotational elastometry on ROTEM equipment (Germany) and “Hemacore” Thrombodynamics (Russia), before coronary arteriography.

Results. Clot density and its size in 10 minutes were significantly higher in ACS comparing to control patients (2867 units vs 25084 units, $p < 0,001$; 41,8 mm vs 36,4 mm, $p < 0,05$, respectively). The time from onset of thrombus lysis was lower in ACS (79,4 min vs 69,3 min, $p < 0,05$). The percent of lysis by the end of process registration was lower in ACS (20,1% vs 23,1%, $p < 0,05$). Amplitude of clot formation in 20 minutes from the onset of clotting, as the maximum density of clot were significantly higher in NSTEMI comparing to STEMI (56,2 mm vs 49,7 mm, $p = 0,018$; 59 mm vs 53,2 mm, $p = 0,011$; respectively). Thrombus lysis was slower in NSTEMI patients comparing to STEMI (62,26 min vs 45,5 min, $p = 0,02$).

Conclusion. With the measurement *in vitro*, the process of clotting and thrombus lysis is more active in ACS patients comparing to controls, that point on a baseline

activated hemostasis. Within the ACS group, higher the existing clot in vessel lumen, more active the shift of the balance to anticoagulation and fibrinolysis.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):12–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-12-16>

Key words: acute coronary syndrome, endogenous fibrinolysis, spontaneous reperfusion.

Conflicts of interest: nothing to declare.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow, Russia.

Kalinskaya A. I. ORCID: 0000-0003-2316-4238, Savvinova P. P. ORCID: 0000-0001-8596-5212, Vasilieva E. Yu. ORCID: 0000-0002-6310-7636, Shpektor A. V. ORCID: 0000-0001-6190-6808.

Лидирующую позицию в списке самых распространенных причин смертности в развитых странах вот уже несколько десятков лет неизменно занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Наиболее опасным ее проявлением является острый коронарный синдром (ОКС). Как известно, при полной окклюзии просвета коронарной артерии происходит острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), в случае неокклюзирующего тромбоза возможны варианты: при формировании некроза — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ОИМбпST), при его отсутствии — нестабильная стенокардия (НС). Но это сильно упрощенная схема патогенеза ОКС. В действительности, все намного сложнее. Так, у отдельных пациентов ОКС с элевацией сегмента ST при регистрации электрокардиограммы в динамике сегмент ST опускается к изолинии, при проведении коронарографии отсутствует окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии. Данное явление описано в литературе и носит название “спонтанная реперфузия”, встречаемость у пациентов с ОКС по некоторым данным доходит до 35% [1]. Важно заметить, что пациенты, относящиеся к данной группе, имеют лучший профиль выживаемости и меньше осложнений по сравнению с пациентами с полной окклюзией коронарной артерии [2]. Обращаясь к патогенезу ОКС, поиск объяснения феномена спонтанной реперфузии целесообразно начать в особенностях тромбообразования у пациентов. Известно, что параллельно процессу образования тромба на поверхности осложненной атероскле-

ротической бляшки (наиболее распространенный патогенетический вариант острого инфаркта миокарда (ОИМ), ОИМ 1 типа), запускаются процессы эндогенного фибринолиза. Основополагающая реакция эндогенного фибринолиза — превращение под действием тромбина профермента плазминогена в активный плазмин (активная протеаза, которая может разрушить фибрин, клеточные и межклеточные субстраты). От соотношения процессов тромбообразования и спонтанного фибринолиза и будет зависеть результат — течение ОКС. Целью настоящего исследования было оценить процессы тромбообразования в соотношении с эндогенным фибринолизом у пациентов с различными формами ОКС.

Материал и методы

В наше исследование было включено 89 человек (40 мужчин и 49 женщин): 59 человек с диагнозом ОКС, 30 человек — в группе контроля. Среди пациентов с ОКС 28 были с ОИМпST, 31 — с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) (9 пациентов с ОИМбпST и 22 с НС). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Основные характеристики групп представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из таблиц, пациенты с ОКС достоверно чаще страдали артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, что является традиционными

Таблица 1

Сравнительная характеристика группы ОКС и группы контроля

| Показатель | Группа контроля (n=30) | ОКС (n=59) | P-значение |
|--------------------------|------------------------|------------|------------|
| Пол (М/Ж) | 9/21 | 31/28 | 0,07 |
| Возраст, годы, медиана | 59±9 | 63±12 | 0,06 |
| Артериальная гипертензия | 1 | 44 | <0,001 |
| Сахарный диабет 2 типа | 0 | 9 | 0,013 |
| Дислипидемия | 5 | 5 | 0,416 |
| Курение | 5 | 15 | 0,160 |

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов с ОИМпST и ОКСбпST

| Показатель | ОИМпST (n=28) | ОКСбпST (n=31) | P-значение |
|--|---------------|----------------|------------|
| Пол (М) | 17 | 14 | 0,216 |
| Возраст | 63±12 | 63,2±12 | 0,9 |
| Артериальная гипертензия | 20 | 24 | 0,329 |
| Сахарный диабет 2 типа | 3 | 6 | 0,331 |
| Дислипидемия | 1 | 4 | 0,186 |
| Курение | 9 | 6 | 0,266 |
| Стенокардия напряжения в анамнезе | 5 | 23 | P<0,001 |
| Острый инфаркт миокарда в анамнезе | 2 | 9 | 0,026 |
| Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе | 3 | 4 | 0,769 |

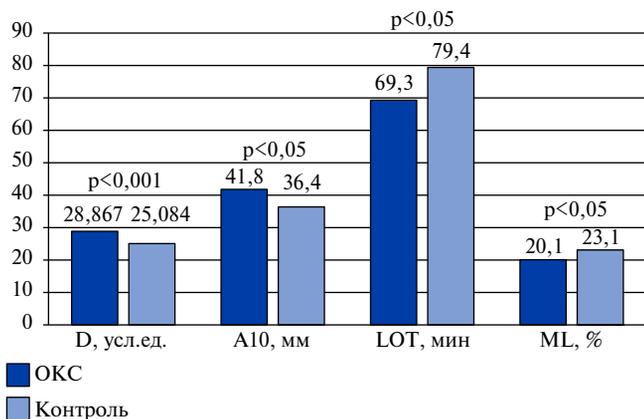


Рис. 1. Сравнение показателей образования тромба и его лизиса у пациентов с ОКС и контрольной группы (ROTEM, тромбодинамика).

Сокращения: D (усл. ед.) — плотность сгустка, A10 (мм) — амплитуда через 10 минут, LOT (мин) — время начала лизиса, ML (%) — доля лизированного сгустка в конце измерений, ОКС — острый коронарный синдром.

факторами риска ИБС. Среди пациентов с ОКСбпСТ достоверно чаще встречались пациенты со стенокардией напряжения и острым инфарктом миокарда в анамнезе.

Критерии включения в исследование. Возраст пациентов более 18 лет; ОКС; давность заболевания менее 48 часов; проведение коронарографии; подписанное информированное согласие на исследование.

Критерии исключения из исследования. Острая сердечная недостаточность, рецидивирующие жизнеугрожающие нарушения ритма, механические осложнения острого инфаркта миокарда при поступлении; невозможность интерпретации и анализа данных электрокардиограммы (блокада левой ножки пучка Гиса, ритм ЭКС); активный онкологический процесс; сопутствующие системные заболевания; известные острые воспалительные процессы на момент поступления; невозможность проведения дезагрегантной терапии; невозможность проведения чрескожного коронарного вмешательства; отказ пациента от участия в исследовании.

Диагноз ОИМ выставлялся в соответствии с третьим международным определением острого инфаркта миокарда, опубликованным в 2012г [3]. Диагноз нестабильной стенокардии выставлялся пациентам с соответствующей клинической картиной, отрицательным тропониновым тестом и выявленными значимыми стенозами при проведении коронароангиографии.

К группе контроля относились лица без признаков ИБС, не получающие дезагрегантную или антикоагулянтную терапию.

Кровь для исследования забиралась до проведения коронароангиографии путем венепункции иглой Vacuette 21G в две пробирки с цитратом натрия. Пер-

вая пробирка использовалась для проведения ротационной тромбоэластометрии на приборе ROTEM, Германия, по стандартной методике [4]. В качестве анализируемых параметров использовались: время начала свертывания (СТ), время формирования сгустка (CFT), время начала лизиса сгустка (LOT), максимальное формирование сгустка (MCF), максимальный лизис сгустка (ML), а также процент оставшегося тромба спустя 30, 45 и 60 минут от начала лизиса (LI 30, 45 и 60, соответственно). Вторая пробирка использовалась для анализа параметров тромбообразования и лизиса тромба на регистраторе Тромбодинамика “Немасоре”, Россия, по стандартной методике [5]. Для индукции лизиса добавлялся стандартный активатор с урокиназой. На основе полученных данных автоматически рассчитывались численные параметры динамики роста фибринового сгустка: задержка роста, скорость роста (начальная и стационарная), размер сгустка через 30 мин, плотность сгустка, наличие спонтанного тромбообразования, а также лизиса тромба: время начала лизиса, скорость прогрессирования лизиса, время лизиса сгустка.

Так как нашей задачей была в первую очередь оценка фибринолиза, мы модифицировали данные методики исследования, увеличив время анализа до 4 часов.

При статистической обработке полученных результатов использовался пакет программ STATISTICA 12.0 — стандартные методы оценки. Для сравнения количественных критериев использовался тест Манна-Уитни, для качественных параметров χ^2 . Для изучения корреляции использовался непараметрический метод Спирмена R. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p<0,05$.

Результаты

Сравнение показателей образования тромба и его лизиса у пациентов с ОКС и контрольной группы

Плотность тромба и его размер через 10 минут были достоверно выше у пациентов с ОКС по сравнению с группой контроля (2867 усл. ед. против 25084 усл. ед, $p<0,001$; 41,8 мм vs 36,4 мм, $p<0,05$, соответственно), что свидетельствует о более мощной активации процессов тромбообразования у пациентов с ОКС. При этом процесс лизиса тромба также раньше начинался у пациентов с ОКС по сравнению с группой контроля. Так, время начала лизиса тромба было меньше среди пациентов с ОКС (79,4 мин vs 69,3 мин, $p<0,05$). Конечный результат, т.е. процент лизиса по окончании регистрации процесса в группе пациентов с ОКС был меньше (20,1% vs 23,1%, $p<0,05$).

Основные результаты сравнения контрольной группы и пациентов с ОКС представлены на рисунке 1.

Сравнение показателей образования тромба и его лизиса у пациентов ОИМпST и ОКСбпST

При оценке процесса образования тромба нами было выявлено, что оно течет быстрее среди пациентов с ОКСбпST по сравнению с пациентами с ОИМпST. Так, амплитуда образования тромба через 20 минут от начала процесса тромбообразования, а также максимальная плотность тромба, были достоверно выше у пациентов с ОКСбпST по сравнению с ОИМпST (56,2 мм vs 49,7 мм, $p=0,018$; 59 мм vs 53,2 мм, $p=0,011$; соответственно).

Лизис же тромба был медленнее среди пациентов с ОКСбпST по сравнению с пациентами с ОИМпST (62,26 мин vs 45,5 мин, $p=0,02$). Таким образом, мы видим, что тромб больше по размеру и медленнее лизируется среди пациентов с ОКСбпST по сравнению с пациентами с ОИМпST. Основные результаты сравнения показателей образования и лизиса тромбов у пациентов с ОИМ и ОКСбпST представлены на рисунке 2.

Сравнение показателей образования тромба и его лизиса у пациентов с ОИМ и нестабильной стенокардией

Ожидаемое время лизиса (расчетный показатель) у пациентов с нестабильной стенокардией было выше, чем у пациентов с ОИМ (98,6 мин vs 58 мин, $p=0,04$). У пациентов с нестабильной стенокардией как время начала лизиса сгустка (81,2 мин vs 62,2, $p=0,02$), так и общее время лизиса сгустка (68,8 мин vs 47,6 мин, $p=0,004$) было достоверно выше, чем у пациентов с ОИМ. По результатам ротационной тромбоэластометрии у пациентов с нестабильной стенокардией максимальный размер сгустка была достоверно выше — 60 мм против 54,2 мм у пациентов с ОИМ ($p=0,02$). Основные результаты сравнения показателей образования и лизиса тромба у пациентов с нестабильной стенокардией и ОИМ представлены на рисунке 3.

Обсуждение

Основным патогенетическим вариантом развития ОКС является дестабилизация атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием на ее поверхности. В некоторых случаях развивается полная окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии с развитием ОИМпST, в других же — просвет коронарной артерии перекрывается лишь частично. Результат будет зависеть от баланса между процессами тромбообразования и лизиса тромба (эндогенного фибринолиза). В процессе эндогенного фибринолиза основополагающей реакцией является переход плазминогена в плазмин под действием специфических активаторов, синтезирующихся большей частью в клетках эндотелия. Тканевой активатор плазминогена и урокиназный активатор плазминогена играют, безусловно, ключевую роль. В лите-

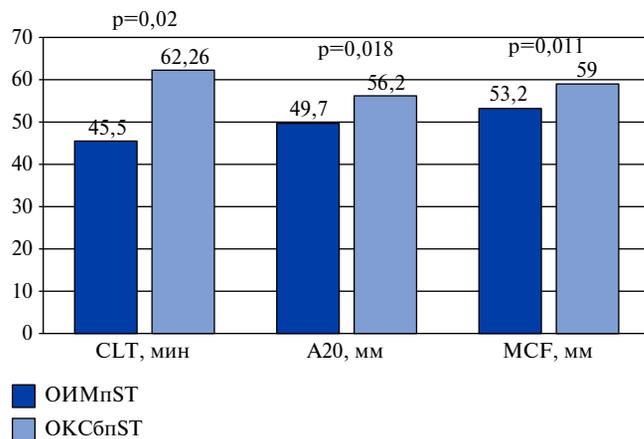


Рис. 2. Сравнение показателей образования тромба и его лизиса у пациентов с ОИМпST и ОКСбп ST (ROTEM, тромбодинамика).

Сокращения: CLT (мин) — время лизиса сгустка, A20 (мм) — амплитуда через 20 минут, MCF (мм) — максимальная сила сгустка, ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом ST, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема ST.

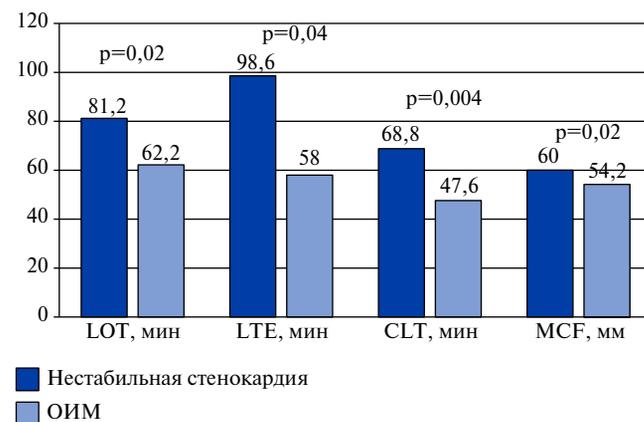


Рис. 3. Сравнение показателей образования тромба и его лизиса у пациентов с нестабильной стенокардией и ОИМ (ROTEM, тромбодинамика).

Сокращения: LOT (мин) — время начала лизиса, LTE (мин) — ожидаемое время лизиса сгустка, CLT (мин) — время лизиса сгустка, MCF (мм) — максимальная сила сгустка, ОИМ — острый инфаркт миокарда.

ратуре имеются противоречивые данные о корреляции уровня данных активаторов с прогнозом. Так, в исследовании MIRACLE повышенный уровень тканевого активатора плазминогена коррелировал с плохим прогнозом как у лиц без ИБС, так и больных ОКС [6]. Оказалось, что дело не только в активаторах плазминогена, но и в специфических ингибиторах активаторов плазминогена. Объясняется это тем, что в большинстве случаев при измерении уровня тканевого активатора плазминогена измеряется его комплекс со специфическим ингибитором активатора плазминогена. Именно повышенная концентрация этого комплекса отрицательно коррелирует с прогнозом [7].

Так как измерение отдельных факторов эндогенного фибринолиза имеет много неоднозначных

моментов, мы решили в нашей работе оценить глобальные процессы тромбообразования и эндогенного фибринолиза. В нашей работе мы использовали нативную ротационную тромбоэластометрию для оценки параметров роста и лизиса сгустка, который образуется в цельной крови, и регистратор тромбодинамики для подсчета параметров пространственно-временной динамики роста и лизирования фибринового сгустка в плазме крови пациентов. В тесте тромбодинамики происходит регистрация динамики образования фибринового тромба на поверхности, покрытой тканевым фактором, то есть моделируется повреждение сосудистой стенки, таким образом, условия данной методики близки к условиям свертывания крови *in vivo*. Процесс фибринолиза же запускается добавлением малых доз урокиназы. Данный тест уже показал себя в оценке различных нарушений системы гемостаза [8, 9].

Нами были получены данные, что процесс тромбообразования, так же, как и процесс лизиса тромба активнее протекает у пациентов с ОКС по сравнению со здоровыми добровольцами. Этот результат может быть объяснен тем, что в крови у пациентов с ОКС на момент исследования уже имеются в большом количестве как активированные факторы свертывающей системы крови, так и индукторы эндогенного фибринолиза.

Интересны полученные результаты внутри группы пациентов с ОКС. Так, плотность тромба достоверно меньше, а процесс лизиса протекает достоверно лучше среди пациентов с ОИМ по сравнению с пациентами с нестабильной стенокардией. Эти неожиданные на первый взгляд данные могут

быть объяснены тем фактом, что у пациентов с ОИМпСТ и уже имеющимся массивным тромбообразованием в просвете сосуда активированы компоненты противосвертывающей и фибринолитической системы в большей степени по сравнению с самим процессом тромбообразования (тромбоз уже случился). В то время как у пациентов с нестабильной стенокардией процесс тромбообразования в самом разгаре (не случайно нестабильную стенокардию называют “предынфарктным состоянием”), а активность противосвертывающей и фибринолитической системы у большинства пациентов еще подавлена. Этот результат нуждается в дальнейшем изучении.

Заключение

Соотношение процессов образования и лизиса тромба у пациентов с ОКС имеет ключевое значение, так как именно от этого и будет зависеть результат дестабилизации атеросклеротической бляшки. При измерении *in vitro* процесс тромбообразования и лизиса тромба активнее протекает у пациентов с ОКС, по сравнению с группой контроля, что говорит об исходно активированном состоянии гемостаза среди пациентов. Внутри же группы пациентов с ОКС оказалось, что чем больше уже имеющийся тромб в просвете коронарной артерии, тем активнее баланс сдвигается в сторону активации противосвертывающей и фибринолитической систем.

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

Литература

- Bainey KR, Fu Y, Wagner GS, et al. Spontaneous reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: comparison of angiographic and electrocardiographic assessments. *Am Heart J*. 2008;156:248-55. doi:10.1016/j.ahj.2008.03.018.
- Fefer P, Hod H, Hammerman H, et al. Relation of Clinically Defined Spontaneous Reperfusion to Outcome in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol*. 2009;103(2):149-53. doi:10.1016/j.amjcard.2008.08.050.
- Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2012;33:2551-67. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.001.
- Meesters MI, Koch A, Kuiper G, et al. Instability of the non-activated rotational thromboelastometry assay (NATEM) in citrate stored blood. *Thromb Res*. 2015;136(2):481-3. doi:10.1016/j.thromres.2015.05.026.
- Vorobyov A, Ataullahanov F, Emelyanenko V, et al. Thrombodynamics analysis. *Modern medical technologies*. 2010;4:32-7. (In Russ.) Воробьев А, Атауллаханов Ф, Емельяненко В и др. Анализ пространственной динамики свертывания. *Современные медицинские технологии*. 2010;4:32-7.
- Zamani P, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *J. Am. Heart Assoc*. 2013;2(1):1-8. doi:10.1161/JAHA.112.003103.
- Nordenhem A, Leander J, Hallqvist J, et al. The complex between tPA and PAI-1: Risk factor for myocardial infarction as studied in the SHEEP project. *Thrombosis Research*. 2005;116(3):223-32. doi:10.1016/j.thromres.2004.12.007.
- Sinauridze EI, Gorbatenko AS, Seregina EA, et al. Moderate plasma dilution using artificial plasma expanders shifts the haemostatic balance to hypercoagulation. *Sci Rep*. 2017;7(1):843. doi:10.1038/s41598-017-00927-w.
- Sinauridze EI, Vuimo TA, Tarandovskiy ID, et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018;180:282-91. doi:10.1016/j.talanta.2017.12.055.

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СТЕНОЗОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Афанасьева О. И., Тмоян Н. А., Клесарева Е. А., Разова О. А., Афанасьева М. И., Бурдейная А. Л., Саидова М. А., Ежов М. В., Покровский С. Н.

Повышенный уровень липопротеида(а) (Лп(а)) является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), а также моногенным предиктором (отмечено увеличение риска развития) стеноза аортального клапана (АоС) при увеличении уровня Лп(а) в популяции. Лизофосфатидная кислота, вырабатываемая ферментом с активностью фосфолипазы D — аутоксина (autotaxin) (АТХ) — является медиатором воспаления. Участие факторов гуморального иммунитета в процессах воспаления в коронарных артериях и аортальном клапане могут отражаться наличием циркулирующих аутоантител (аутоАт) и сдвигами в клеточных показателях иммунитета.

Цель. Изучить связь между Лп(а), АТХ и иммунными показателями с наличием АоС у больных хронической ИБС.

Материал и методы. В одномоментное исследование было включено 210 пациентов с хронической ИБС. Больные были разделены на две группы в зависимости от наличия (основная группа, n=47) или отсутствия (контрольная группа, n=163) дегенеративного АоС по данным эхокардиографии. Больные получали терапию стандартную по поводу ИБС. Всем пациентам проводили общий анализ крови, определение концентрации липидов, Лп(а), АТХ, С-реактивного белка, аутоантител к апоВ-100 содержащим липопротеидам и их Cu²⁺-окисленным модификациям. Фенотипы апобелка(а) (апо(а)) были определены для 168 больных.

Результаты. Больные ИБС с наличием дегенеративного АоС были несколько старше (74,2±7,8 против 67,6±9,4 лет, p=0,0007), но не различались по клиническим и основным биохимическим характеристикам, уровню Лп(а) и высокочувствительному С-реактивному белку (вчСРБ). Концентрация АТХ в плазме была достоверно выше (554±95 и 497±105 нг/мл, p=0,001), тогда как уровень IgM аутоантител против окисленного липопротеида(а) (окЛп(а)) — достоверно ниже (10,8 [7,9;15,1] и 13,4 [11,4;16,7] отн.лаб.ед., p<0,001) в основной, чем в контрольной группе. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс также значимо различался у больных с АоС и без (2,04 [1,56;3,14] и 1,72 [1,39;2,14]). По результатам логистического анализа возраст, уровень АТХ, титр аутоАт к окЛп(а) и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс были достоверными независимыми предикторами наличия дегенеративного АоС.

Заключение. У пациентов с хроническим течением ИБС, находящихся на терапии статинами, уровень АТХ, аутоАт IgM против окисленных Лп(а) и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, но не концентрация Лп(а) и низкомолекулярный фенотип апо(а), были связаны с наличием АоС.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):17–22
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-17-22>

Ключевые слова: липопроteid(а), апобелок(а), стеноз аортального клапана, аутоксин, аутоантитела, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Афанасьева О. И.* — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Тмоян Н. А. — аспирант отдела атеросклероза института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3617-9343, Клесарева Е. А. — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Разова О. А. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1132-2529, Афанасьева М. И. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5725-3805, Бурдейная А. Л. — аспирант отдела атеросклероза института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-0517-7828, Саидова М. А. — профессор, д.м.н., руководитель отдела, зав. отделением института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3233-1862, Ежов М. В. — д.м.н., в.н.с. отдела атеросклероза института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Покровский С. Н. — профессор, д.б.н., и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 afanasieva.cardio@yandex.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, АоС — аортальный стеноз, апо(а) — апобелок(а), АТХ — аутоксин, аутоАт — аутоантитела, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИФА — иммуноферментный анализ, Лп(а) — липопроteid(а), окЛп(а) — окисленный липопроteid(а), ОХС — общий холестерин, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопроteidов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопроteidов низкой плотности, IgG — иммуноглобулины класса G, IgM — иммуноглобулины класса M, ROC-анализ — анализ кривых операционных характеристик.

Рукопись получена 20.06.2018

Рецензия получена 22.06.2018

Принята к публикации 29.06.2018

INFLAMMATION MARKERS IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH AORTIC VALVE STENOSIS

Afanasieva O. I., Tmojan N. A., Klesareva E. A., Razova O. A., Afanasieva M. I., Burdeynaya A. L., Saidova M. A., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.

Raised level of lipoproteid (a) (Lpa) is an independent risk factor of coronary heart disease (CHD) and is also a monogenic predictor (there is growth of prevalence) of aortic stenosis (AS) with the increase of Lpa in population. Lysophosphatide acid, secreted by an enzyme with phospholipase D activity — autotaxin (ATX) is an inflammatory mediator. Humoral immunity involvement in inflammatory processes in coronary arteries and aortic valve might present with the presence of circulating autoantibodies and shifts in the values of cellular immunity.

Aim. To assess the relation of Lpa, ATX and immunity with the presence of AS in chronic CHD patients.

Material and methods. To a single moment study, 210 patients were included, with chronic CHD. Patients were selected to two groups by the presence (main group,

n=47) or absence (controls, n=163) of degenerative AS by echocardiography. Patients were taking standard CHD therapy. All patients underwent clinical blood count, lipids concentration and Lpa. ATX, C-reactive protein, autoantibodies to ApoB-100 lipoproteides and their Cu²⁺-oxidated modifications. Phenotypes of apoprotein (a) were assessed in 168 patients.

Results. CHD patients with degenerative AS were older (74,2±7,8 versus 67,6±9,4 y., p=0,0007), but did not differ by the clinical and biochemical characteristics, level of Lpa and high sensitive C-reactive protein (hsCRP). Concentration of ATX in plasma was significantly higher (554±95 and 497±105 ng/mL, p=0,001), but the level of IgM autoantibodies against the oxidated lipoproteid (a) (oxLpa) — significantly lower (10,8 [7,9;15,1] and 13,4 [11,4;16,7] relative units, p<0,001) in the main group

comparing to control. Neutrophilic-lymphocytal index also differed significantly in the AS group and non-AS (2,04 [1,56;3,14] and 1,72 [1,39;2,14]). By the results of logistic analysis, the age, level of ATX, titer of autoantibodies to oxLp_a and neutrophilic-lymphocytal index were significant independent predictors of the degenerative AS.

Conclusion. In the patients with chronic CHD, undergoing statin therapy, the levels of ATX, autoantibodies IgM against the oxLp_a and relation of neutrophils to lymphocytes, but not the concentration of Lp_a and low molecular phenotype of apo(a), were related to AS presence.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):17–22

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-17-22>

Key words: lipoproteide (a), apoprotein (a), aortic valve stenosis, autotaxin, autoantibodies, neutrophilic-lymphocytal relation.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Afansieva O.I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Tmojan N.A. ORCID: 0000-0002-3617-9343, Klesareva E.A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Razova O.A. ORCID: 0000-0002-1132-2529, Afanasieva M.I. ORCID: 0000-0002-5725-3805, Burdeynaya A.L. ORCID: 0000-0003-0517-7828, Saidova M.A. ORCID: 0000-0002-3233-1862, Ezhov M.V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Pokrovsky S.N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

Дегенеративный стеноз аортального клапана становится актуальной проблемой современной медицины, учитывая увеличивающуюся продолжительность жизни и старение населения в XXI веке. Согласно прогнозам, гемодинамически значимый стеноз аортального клапана обнаруживается более чем у 1 млн пациентов в США, к 2020г в мире будет зафиксировано около 2,5 млн случаев заболевания, а к 2030г — 4,5 млн [1]. Все больше данных свидетельствует о том, что липопротеид(а) (Лп(а)) является независимым генетическим фактором риска наличия и прогрессирования стеноза аортального клапана [2–4].

Недавно было показано, что аутоаксин (АТХ), белок с активностью фосфолипазы D, превращающий лизофосфатидилхолин в лизофосфатидную кислоту — мощный медиатор воспаления, также связан со стенозом аортального клапана и может образовывать комплекс с Лп(а) [5, 6].

Таким образом, можно предположить тесную связь между активным воспалением и развитием стеноза аортального клапана [7]. В литературе имеются противоречивые данные о связи вЧСРБ как маркера системного воспаления, с развитием аортального стеноза [8, 9].

В настоящий момент не существует эффективных подходов для предотвращения развития или прогрессирования стеноза аортального клапана, так же как и маркеров, позволяющих оценить развитие данного заболевания на ранних этапах. Прием гиполипидемических препаратов и, в частности, статинов, не позволяет предотвратить прогрессирование аортального стеноза, по данным рандомизированных исследований [10–12].

Цель данного исследования — изучить связь Лп(а), аутоантител к Лп(а), иммунных показателей и маркеров воспаления с наличием дегенеративного стеноза аортального клапана у пациентов с хронической ИБС, находящихся на терапии статинами.

Материал и методы

В одномоментное исследование было включено 210 пациентов с хронической ИБС, верифицированной данными ангиографии. Дегенеративный стеноз аортального клапана был диагностирован на основании доплер-эхокардиографического исследования в сочетании с двухмерной эхокардиографией, согласно рекомендациям по эхокардиографической диагностике аортального стеноза [13]. Больные были разделены на две группы в зависимости от наличия (основная группа, n=47) или отсутствия (контрольная группа, n=163) дегенеративного стеноза аортального клапана. Все пациенты получали стандартную терапию по поводу ИБС, включая статины в 100% случаев.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам делали общий анализ крови, взятой из локтевой вены натощак. Также всем больным были измерены уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) ферментативным колориметрическим методом с использованием коммерческих наборов (“Bioson”, Германия). Уровень холестерина низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2 \text{ (ммоль/л)}.$$

Кроме того, рассчитывали уровень скорректированного ХС ЛНП, учитывающего холестерин, входящий в состав Лп(а):

$$\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} = \text{ХС ЛНП} - 0,3 \times \text{Лп(а)}/38,7,$$

где Лп(а) — концентрация Лп(а) в мг/дл [14]. Концентрацию Лп(а) измеряли разработанным нами методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноспецифических поликлональных антител к Лп(а), валидированного относительно

коммерческих наборов [15]. Титр аутоантител к апоВ-100-содержащим липопротеидам и их Cu^{2+} окисленным модификациям также измеряли методом ИФА с использованием планшетов, содержащих в качестве первого слоя очищенные препараты липопротеидов или их окисленных в присутствии Cu^{2+} модификаций.

Уровень АТХ и вчСРБ в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов для ИФА (“Human ENPP-2/Autotaxin”, “R&D”, США и “Вектор-Бест”, Россия, соответственно). Фенотипы апобелка(а) [апо(а)] были определены для 168 больных методом электрофореза с последующим иммуноблотингом и классифицированы, как описано нами ранее [16].

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс рассчитывали, как отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов, согласно описанному ранее [17].

Ввиду небольшого количества пациентов в основной группе при всех статистических расчетах применяли методы непараметрической статистики. Данные представлены как медиана и интерквартильный интервал. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Пороговые значения различных биохимических маркеров рассчитывали методом анализа кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Для оценки связи различных факторов с наличием АоС использовали методы логистической регрессии.

Результаты

Все больные имели хроническую ИБС и находились на терапии статинами, 119 (57%) больных ранее перенесли инфаркт миокарда, 60 (29%) — операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) и 141 (67%) — чрескожное коронарное вмешательство.

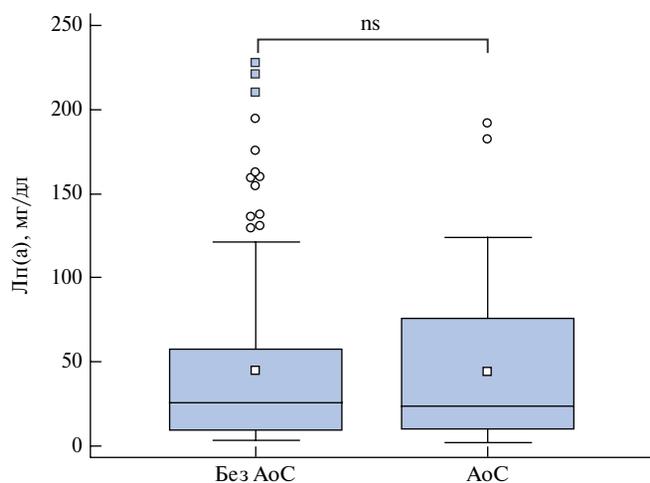


Рис. 1. Концентрация Лп(а) и аутоаксина в сыворотке пациентов основной и контрольной групп.

Примечание: данные представлены как диаграмма Box-and-Whisker plot.

Сахарный диабет был у 68 (32%) обследованных больных, хроническая сердечная недостаточность — у 41 (19%) человека.

Больные ИБС с наличием дегенеративного стеноза аортального клапана были несколько старше (74 и 67 лет), среди них было меньше курильщиков. По остальным клиническим и биохимическим характеристикам группы практически не различались (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика групп в зависимости от наличия или отсутствия стеноза аортального клапана

| | Основная АоС n=47 | Контрольная без АоС n=163 |
|----------------------------------|----------------------|------------------------------|
| Мужской пол, n (%) | 30 (64%) | 132 (80%) |
| Возраст, годы | 74,0 [68,5-79,7] | 67,0 [62,0-75,0]** |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 43 (91%) | 151 (93%) |
| Дислипидемия, n (%) | 45 (96%) | 152 (93%) |
| Курение, n (%) | 20 (43%) | 101 (62%)* |
| Инфаркт миокарда, n (%) | 24 (51%) | 95 (58%) |
| Диабет 2 типа, n (%) | 20 (42%) | 48 (29%) |
| Сердечная недостаточность, n (%) | 16 (34%) | 25 (15%)* |
| АКШ, n (%) | 14 (30%) | 46 (28%) |
| Ангиопластика, n (%) | 37 (79%) | 104 (64%) |
| Статины, n (%) | 46 (98%) | 159 (97%) |
| ОХС, ммоль/л | 4,47 [3,91-4,98] | 4,11 [3,70-4,79] |
| ТГ, ммоль/л | 1,22 [0,85-1,81] | 1,44 [1,12-1,80] |
| ХС-ЛНП, ммоль/л | 2,44 [2,07-3,29] | 2,35 [2,01-2,89] |
| ХС-ЛНП _{корр} , ммоль/л | 2,17 [1,64-2,87] | 2,09 [1,63-2,59] |
| ХС-ЛВП, ммоль/л | 1,11 [1,01-1,32] | 1,05 [0,90-1,26] |
| СРБ, мг/л | 3,6 [2,4-8,7] | 6,2 [2,7-11,3] |

Примечания: данные представлены как медиана [интерквартильный интервал] или абсолютное число больных (%). * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,0001$.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина Лп(а), Лп(а) — липопротеид(а), СРБ — С-реактивный белок.

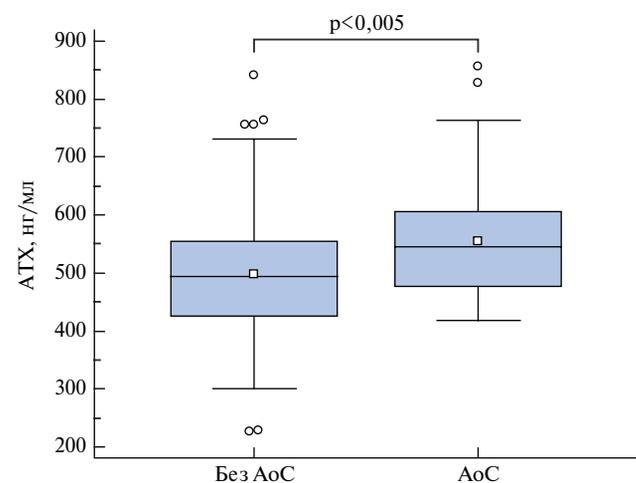


Таблица 2

Показатели клеток крови, титр аутоАт против апоВ-содержащих липопротеидов и ЦИК у пациентов ИБС в зависимости от отсутствия или наличия АоС

| | Без АоС (контрольная группа) | С АоС (основная группа) |
|--------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Гематокрит, % | 44,10 [41,20-47,05] | 40,50 [34,20-42,55]**** |
| Гемоглобин, г/л | 14,20 [13,32-15,17] | 13,13 [11,27-14,32]*** |
| Эритроциты, 10 ⁹ /л | 4,89 [4,58-5,16] | 4,47 [3,99-4,81]**** |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 6,90 [5,97-8,60] | 7,60 [6,13-8,50]** |
| Нейтрофилы, 10 ⁹ /л | 3,90 [3,20-4,77] | 4,40 [3,60-5,37]* |
| Нейтрофилов, % | 55,40 [50,72-60,33] | 58,20 [52,50-67,25]* |
| Эозинофилы, 10 ⁹ /л | 0,14 [0,07-0,25] | 0,15 [0,06-0,31] |
| Эозинофилов, % | 2,13 [1,11-3,44] | 1,78 [0,81-4,23] |
| Базофилы, 10 ⁹ /л | 0,06 [0,05-0,08] | 0,07 [0,05-0,09] |
| Базофилов, % | 0,91 [0,74-1,10] | 0,90 [0,64-1,12] |
| Лимфоциты, 10 ⁹ /л | 2,30 [1,90-2,70] | 1,90 [1,40-2,47] |
| Лимфоцитов, % | 32,40 [28,47-36,42] | 28,90 [21,40-34,00]*** |
| Моноциты, 10 ⁹ /л | 0,58 [0,48-0,71] | 0,59 [0,47-0,85] |
| Моноцитов, % | 8,34 [7,09-9,59] | 8,34 [6,96-10,84] |
| СОЭ, мм/ч | 11,00 [6,00-20,00] | 20,50 [10,00-47,0]** |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | 220,00 [188,50-262,00] | 201,00 [181,00-267,00] |
| титр аутоантител, отн.лаб.ед. | | |
| IgG против | | |
| ЛНП | 42,3 [29,5-54,8] | 41,9 [28,7-59,4] |
| Лп(а) | 21,3 [15,6-29,9] | 20,6 [17,4-33,0] |
| окЛНП | 53,6 [39,1-75,7] | 49,2 [35,5-69,6] |
| окЛп(а) | 39,9 [27,3-60,1] | 26,6 [20,6-44,9]* |
| IgM против | | |
| ЛНП | 13,9 [11,1-16,5] | 13,2 [9,6-16,5] |
| Лп(а) | 9,5 [7,4-11,8] | 8,8 [7,2-11,8] |
| окЛНП | 15,8 [12,9-20,3] | 15,2 [11,7-18,1] |
| окЛп(а) | 13,4 [11,4-16,7] | 10,8 [7,9-15,1]*** |
| гЦИК (3% ПЭГ), отн. ед. | 22,3 [16,7-33,8] | 22,4 [16,1-29,2] |
| кЦИК (4% ПЭГ), отн. ед. | 75,0 [57,2-99,0] | 58,7 [47,5-85,7] |
| мЦИК (6% ПЭГ), отн. ед. | 276,4 [236,4-325,6] | 267,1 [173,3-313,1] |

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,005$, *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$.

Сокращения: IgG — иммуноглобулины класса G, IgM — иммуноглобулины класса M, Лп(а) — липопротеид(а), окЛп(а) — окисленный липопротеид(а), ЛНП — липопротеиды низкой плотности, окЛНП — окисленные липопротеиды низкой плотности, гЦИК — гигантские циркулирующие иммунные комплексы, кЦИК — крупные циркулирующие иммунные комплексы, мЦИК — мелкие циркулирующие иммунные комплексы.

Концентрация Лп(а) в группе больных с хронической ИБС со стенозом аортального клапана достоверно не отличалась от контрольной группы (рис. 1а), в отличие от уровня АТХ, который был значимо выше у пациентов с поражением клапана (рис. 1б). При этом доля больных с повышенной концентрацией Лп(а) (30 мг/дл и более) составила 45% и 47% в основной и контрольной группе, соответственно.

Частота больных, имеющих низкомолекулярный фенотип апо(а), также достоверно не отличалась у больных ИБС с наличием или отсутствием поражения аортального клапана. Не было обнаружено различий в уровне С-реактивного белка в сыворотке крови между больными основной и контрольной групп (3,6 (2,4-8,7) мг/л и 6,2 (2,7-11,3) мг/л, $p=0,124$). Однако, титр аутоантител, специфичных к окЛп(а),

как IgM, так и IgG, значимо отличался в зависимости от наличия или отсутствия АоС (табл. 2). Исследование клеточных параметров иммунитета также показало значимое различие между двумя группами. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, как показатель длительного хронического воспаления, был достоверно выше у больных ИБС с наличием стенозирующего поражения аортального клапана (рис. 2).

Корреляционный анализ выявил связь стеноза аортального клапана с возрастом ($r=0,29$, $p<0,0001$), концентрацией АТХ ($r=0,23$, $p=0,0007$), титрами аутоантител к окисленным Лп(а) (IgG $r=-0,18$, $p=0,011$ и IgM $r=-0,23$, $p=0,0007$), процентным ($r=-0,24$, $p=0,0006$) и абсолютным ($r=-0,20$, $p=0,004$) содержанием лимфоцитов, процентным ($r=0,18$, $p=0,009$) и абсолютным ($r=0,15$, $p=0,03$) содержанием нейтро-

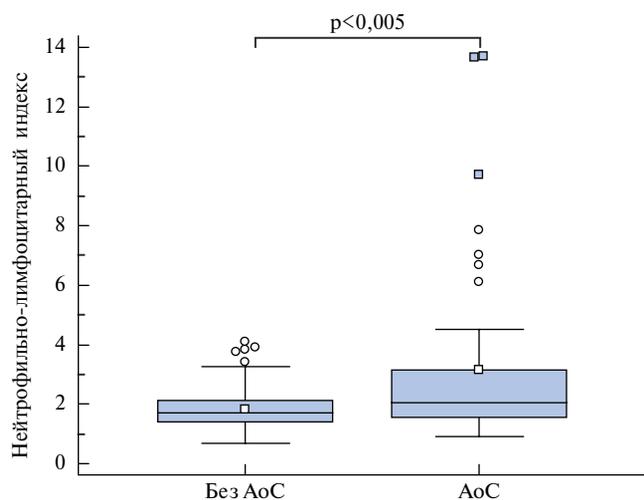


Рис. 2. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс больных ИБС в зависимости от отсутствия и наличия поражений аортального клапана.

Примечание: данные представлены как диаграмма Box-and-Whisker plot.

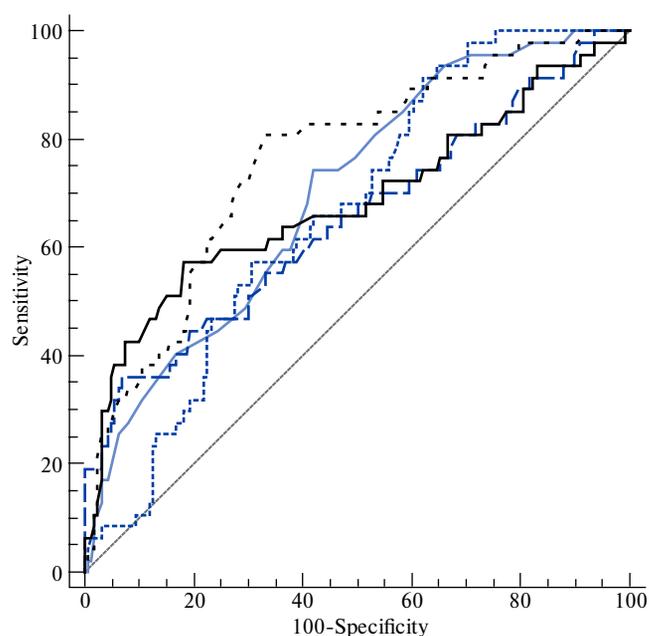
филов, нейтрофильно-лимфоцитарным индексом ($r=0,22$, $p=0,0014$), а также гематокритом ($r=-0,37$, $p<0,0001$), гемоглобином ($r=-0,26$, $p=0,0002$), количеством эритроцитов ($r=-0,32$, $p<0,0001$) и СОЭ ($r=0,21$, $p=0,004$). Других достоверных статистически значимых корреляций обнаружено не было. В то же время выявлена слабая взаимосвязь нейтрофильно-лимфоцитарного индекса с креатинином ($r=0,16$, $p=0,02$), общим количеством лейкоцитов ($r=0,24$, $p=0,0006$) и СРБ ($r=0,21$, $p=0,006$).

ROC-анализ показал, что такие показатели как возраст, концентрация аутоксина, титр аутоАт против оКЛп(а), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс и гематокрит способны достоверно, но с различной степенью чувствительности и специфичности определять наличие дегенеративного стеноза аортального клапана (рис. 3).

Согласно данным логистического регрессионного анализа, независимыми предикторами дегенеративного стеноза аортального клапана были возраст (отношение шансов =1,06 (95% доверительный интервал 1,01-1,11)), уровень АТХ (1,01 (1,00-1,01)), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (2,08 (1,32-3,30)), титр аутоантител к оКЛп(а) (0,88 (0,81-0,97)) и гематокрит (0,89 (0,82-0,97)), $p<0,05$ для всех. Такая математическая модель обладала достаточно высокой предсказательной способностью (площадь под кривой AUC =0,87) и позволяла верно классифицировать 83% обследованных пациентов.

Обсуждение

По результатам более чем десяти эпидемиологических исследований в североамериканской, европейской и азиатской популяциях, концентрация Лп(а) свыше 30-50 мг/дл была связана с риском развития стеноза аортального клапана [18]. При этом гипопо-



— Возраст (AUC=0,70)
 - - - АТХ (AUC=0,66)
 - - - NLR (AUC=0,65)
 - - - Гематокрит (AUC=0,76)
 — IgM аутоАт к оКЛп(а) (AUC=0,68)

Рис. 3. ROC-анализ связи поражения аортального клапана с уровнем аутоксина, клиническими и иммунологическими показателями.

Примечание: предсказательные величины: гематокрит $\leq 42,7\%$ с чувствительностью 80,9% и специфичностью 65,8%; возраст >69 лет с чувствительностью 74,5% и специфичностью 58,0%; уровень аутоксина >454 нг/мл с чувствительностью 91,5% и специфичностью 37,7%, титр IgM аутоантител к оКЛп(а) $\leq 10,8$ с чувствительностью 57,5% и специфичностью 80,9%, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс $>2,8$ с чувствительностью 36,2% и специфичностью 93,1%.

пидемическая терапия статинами, повышающими уровень Лп(а) и окисленных фосфолипидов в плазме, как это было продемонстрировано в исследовании ASTRONOMER, не оказывает существенного влияния на течение данного заболевания [2, 19].

Присутствие Лп(а) в плазме и пораженных створках аортальных клапанов у больных с аортальным стенозом, равно как и наличие в плазме таких пациентов циркулирующего комплекса Лп(а) и АТХ было недавно продемонстрировано в работе Torzewski M, et al. [20]. При этом апо(а), окисленные фосфолипиды, МДА-модифицированные лизиновые эпитопы и АТХ, который генерирует лизофосфатидную кислоту, согласно гистохимическим исследованиям, обнаруживались при наиболее выраженном поражении клапанов [20].

В нашем исследовании не было выявлено значимых различий уровня Лп(а) между группами с наличием или отсутствием аортального стеноза, что, видимо, связано с присутствием у всех больных верифицированной ИБС — заболевания, для которого повышенный уровень Лп(а) также является генетически-определенным независимым фактором

риска. В то же время более высокий уровень АТХ в группе с дегенеративным стенозом аортального клапана и достоверные различия в титре аутоантител к окисленным Лп(а) свидетельствуют об участии Лп(а) в процессе хронического воспаления в створках клапана. Более выраженный воспалительный процесс в группе больных со стенозом аортального клапана отражался увеличением СОЭ, а также сдвигом в иммунологических клеточных показателях. Так, отношение нейтрофилов к лимфоцитам (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), является не только простым маркером воспаления и возможным предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний [21], но также может быть использовано для оценки связи стеноза аортального клапана с воспалением [22]. Недавний мета-анализ показывает, что нейтрофильно-лимфоцитарный индекс является предиктором смертности от любых причин и сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших коронароангиографию и операции реваску-

ляризации [23], а также может служить независимым фактором, связанным с оценкой коронарного кальция [24].

Заключение

Таким образом, можно предположить, что наличие повышенной концентрации Лп(а) в сочетании с более высоким уровнем аутоактина и наличием в плазме окисленного Лп(а) приводит к развитию хронического воспаления и возникновению стеноза аортального клапана у больных ИБС, находящихся на гиполипидемической терапии. Уровень аутоактина, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, гематокрит и титр аутоантител к окЛп(а) независимо связаны с дегенеративным стенозом аортального клапана у такой категории больных.

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

Литература

1. Yutzey KE, Demer LL, Body SC et al. Calcific aortic valve disease: a consensus summary from the alliance of investigators on calcific aortic valve disease. *arterioscler. Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2387-93. doi:10.1161/ATVBAHA.114.302523.
2. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1236-46. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.020.
3. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:470-7. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.038.
4. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368:503-12. doi:10.1056/NEJMoa1109034.
5. Bouchareb R, Mahmut A, Nsaibia MJ, et al. Autotaxin derived from lipoprotein(a) and valve interstitial cells promotes inflammation and mineralization of the aortic valve. *Circulation.* 2015;132:677-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016757.
6. Nsaibia MJ, Mahmut A, Boulanger MC, et al. Autotaxin interacts with lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in predicting the risk of calcific aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease. *J Intern Med.* 2016;280:509-17. doi:10.1111/joim.12519.
7. Cote N, Mahmut A, Bosse Y, et al. Inflammation is associated with the remodeling of calcific aortic valve disease. *Inflammation* 2013;36:573-81. doi:10.1007/s10753-012-9579-6.
8. Jeevanantham V, Singh N, Izuora K, et al. Correlation of high sensitivity C-reactive protein and calcific aortic valve disease. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:171-4. doi:10.4065/82.2.171.
9. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1992-8. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.064.
10. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis *Engl J Med.* 2008;359:1343-56. doi:10.1056/NEJMoa0804602.
11. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation.* 2010;121(2):306-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900027.
12. Teo KK, Corsi DJ, Tam JW, et al. Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis: meta-analysis of the randomized placebo-controlled clinical trials on 2344 patients. *Can J Cardiol.* 2011;27(6):800-8. doi:10.1016/j.cjca.2011.03.012.
13. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(3):254-75. doi:10.1093/ehjci/jew335.
14. Dahlen GH. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations in "Lipoprotein(a)" ed. Scanu A. M. 1990. 151-75. ISBN 9780323159449.
15. Afanasieva OI, Adamova IY, Benevolenskaya GF, et al. Immuno-enzyme assay for lipoprotein(a) measurement. *Bull Experim Biol Med. (Rus)* 1995;4:398-401.
16. Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI, et al. Lipoprotein(a) level and apolipoprotein(a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):477-82. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.944.
17. Cho KI, Cho SH, Her AY, et al. Prognostic utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio on adverse clinical outcomes in patients with severe calcific aortic stenosis. *PLoS One.* 2016;Aug22;11(8). doi:10.1371/journal.pone.0161530.
18. Yeang C, Wilkinson MJ, Tsimikas S. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in calcific aortic valve stenosis. *Curr Opin Cardiol.* 2016;31(4):440-50. doi:10.1097/HCO.0000000000000300.
19. Yeang C, Hung MY, Byun YS, et al. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein B100 and lipoprotein(a). *J Clin Lipidol.* 2016;10:594-603. doi:10.1016/j.jacl.2016.01.005.
20. Torzewski M, Ravandi A, Yeang C, et al. Lipoprotein(a) associated molecules are prominent components in plasma and valve leaflets in calcific aortic valve stenosis. *JACC Basic Transl Sci.* 2017;2(3):229-40. doi:10.1016/j.jacbt.2017.02.004.
21. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106:470-6. doi:10.1016/j.amjcard.2010.03.062.
22. Cho KI, Ann SH, Singh GB, et al. Combined usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio and the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the long-term adverse events in patients who have undergone percutaneous coronary intervention with a drug-eluting stent. *PLoS One.* 2015;24:10(7):10. doi:10.1371/journal.pone.0133934.
23. Wang X, Zhang G, Jiang X, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis.* 2014;234(1):206-13. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.003.
24. Park BJ, Shim JY, Lee HR, et al. Relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with arterial stiffness and coronary calcium score. *Clin Chim Acta* 2011;412:925-9. doi:10.1016/j.cca.2011.01.021.

ШКАЛА ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕСТЕНОЗА В СТЕНТАХ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ

Габбасов З. А.¹, Мельников И. С.^{1,2}, Бязрова С. В.¹, Козлов С. Г.¹

Цель. Выявить наиболее значимые факторы риска развития рестеноза в стентах с лекарственным покрытием, построить логистическую модель и на её основе создать шкалу предсказания риска развития рестеноза для применения в клинической практике.

Материал и методы. В исследование были включены 126 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет с хронической ишемической болезнью сердца, подвергшихся повторной коронароангиографии в сроки от 6 до 12 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Пациенты были разделены на 2 группы: с выявленным рестенозом (n=53) и без рестеноза (n=73). Оценка более 35 клинических, лабораторных и ангиографических характеристик выполнялась методом логистического регрессионного анализа.

Результаты. Были определены 4 наиболее значимых фактора риска развития рестеноза: наличие сахарного диабета 2 типа, стентирование артерий малого диаметра (<2,75 мм), количество одновременно имплантированных одному пациенту стентов и повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам. Была построена логистическая модель, комбинирующая выявленные показатели. ROC-анализ продемонстрировал высокую прогностическую ценность модели (площадь под ROC-кривой 0,78, p<0,001). На основании логистической модели была построена шкала для определения вероятности развития рестеноза для применения в клинической практике.

Заключение. Предложенная шкала обладает высокой предсказательной силой и проста в применении, что позволяет использовать её в клинической практике для оценки риска развития рестеноза в стентах с лекарственным покрытием.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):23–27
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-23-27>

Ключевые слова: стенты с лекарственным покрытием, рестеноз, ишемическая болезнь сердца, предсказание риска развития рестеноза.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия.

Габбасов З. А.* — в.н.с., ORCID: 0000-0003-3878-2573, Мельников И. С. — м.н.с., ORCID: 0000-0001-5241-3091, Бязрова С. В. — м.н.с., ORCID: 0000-0003-0741-4372, Козлов С. Г. — с.н.с., ORCID: 0000-0001-8800-1670.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zufargabbasov@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОШ — отношение шансов, СЛП — стенты с лекарственным покрытием, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 28.06.2018

Рецензия получена 02.07.2018

Принята к публикации 11.07.2018

RISK ASSESSMENT SCORE FOR DRUG ELUTING STENT RESTENOSIS

Gabbasov Z. A.¹, Melnikov I. S.^{1,2}, Byazrova S. V.¹, Kozlov S. G.¹

Aim. To evaluate most significant risk factors of stent restenosis in coated stents, to develop a logistic model and invent prediction score of restenosis for real clinical practice application.

Material and methods. Totally, 126 patients included, age 40 to 75 y.o. with chronic coronary heart disease, who had undergone repeated coronary arteriography within 6 to 12 month after percutaneous intervention with drug eluting stents implantation. Patients were selected to 2 groups: with restenosis (n=53) and with the none (n=73). Assessment of 35 clinical, laboratory and angiographic properties was done with logistic regression analysis.

Results. There were 4 main risk factors found for restenosis risk: type 2 diabetes, low diameter of stented artery (<2,75 mm), number of simultaneously implanted stents and increased rate of neutrophil to lymphocyte numbers. A logistic model was built that combines the parameters. ROC-analysis showed high predictive value of the model (square under curve ROC 0,78, p<0,001). Based on the logistic model, a score was invented for prediction of restenosis probability for clinical practice introduction.

Conclusion. The proposed score shows high predictive power and is easy in use, that make it suitable for clinical practice in assessment of the risk of coated stents restenosis.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):23–27
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-23-27>

Key words: drug eluting stents, restenosis, coronary heart disease, restenosis risk prediction.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health, Moscow; ²Institute of Medical and Biological Issues of RAS, Moscow, Russia.

Gabbasov Z. A. ORCID: 0000-0003-3878-2573, Melnikov I. S. ORCID: 0000-0001-5241-3091, Byazrova S. V. ORCID: 0000-0003-0741-4372, Kozlov S. G. ORCID: 0000-0001-8800-1670.

Несмотря на значительное количество известных на данный момент предикторов развития рестеноза, их применение ограничено научными исследованиями и не входит в рутинную клиническую практику [1, 2]. Причиной этому зачастую является сложность определения, как в случае ряда биомаркеров, или высокая стоимость, как в случае определения ангио-

графических характеристик методом внутрисосудистого ультразвукового исследования или компьютерной томографии. В данной работе мы преследовали цель выявить среди рутинно определяемых в условиях клинической практики показателей наиболее значимые предикторы развития рестеноза в стентах с лекарственным покрытием (СЛП), построить логи-

стическую модель и создать на её основе удобную в практическом применении шкалу предсказания риска развития рестеноза в СЛП.

Материал и методы

С 2012 по 2015 гг в исследование было набрано 126 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет, страдающих хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), которым была выполнена коронароангиография в период от 6 до 12 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с имплантацией СЛП. Рестеноз в ранее имплантированном стенте диагностировался при сужении просвета на $\geq 50\%$ внутри стента или на расстоянии < 5 мм от его краев. Критериями исключения являлись старческий возраст (старше 75 лет), острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, перенесенный в течение 60 дней до включения пациента в исследование, операция шунтирования коронарных артерий в анамнезе, ранее выполнявшаяся баллонная ангиопластика, стентирование коронарных артерий голометаллическими стентами, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, декомпенсация сердечной недостаточности, выраженное снижение фильтрационной функции почек, определяемое как уровень креатинина сыворотки крови более 150 мкмоль/л, с тяжёлой коморбидностью.

Характеристики имплантированных стентов: длина 18–33 мм, диаметр — 2,25–3,50 мм. Всем пациентам назначалась двойная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки и клопидогрелом 75 мг в сутки не менее чем за 5 дней до ЧКВ и антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином непосредственно во время вмешательства. За весь период наблюдения двойная антиагрегантная терапия проводилась в неизменных дозах. Всем пациентам назначалась липидснижающая терапия статинами. Иные липидснижающие препараты, антиангинальные и гипотензивные средства назначались по решению лечащего врача.

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты были ознакомлены с целями и основными положениями исследования, дали информированное согласие на участие в исследовании.

Лабораторные исследования. Для лабораторных исследований кровь отбирали из локтевой вены в пробирки с ЭДТА. Выполнялся общий анализ крови. Для последующих исследований кровь центрифугировали при 2000 г в течение 20 минут, полученный супернатант хранили при -38° C. Уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы, креатинина, высоко-

чувствительного С-реактивного белка были измерены в плазме крови и использованы в логистическом регрессионном анализе.

Статистический анализ. Значения нормального распределения были выражены как среднее \pm стандартное отклонение (Mean \pm SD), а значения с асимметричным распределением были выражены через медиану (верхний квартиль, нижний квартиль). Для проверки гипотез, связанных с видом распределения, был применён критерий Шапиро-Уилка. Сравнение пациентов проводилось непараметрическим точным критерием Фишера или критерием Манна-Уитни для сравнения двух групп и критерием Краскела-Уоллиса ANOVA для сравнения трёх и более групп пациентов. Для проведения многофакторного логистического регрессионного анализа и выявления независимых факторов риска возникновения рестеноза использовали существенные переменные, полученные с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа. Для оценки качества предсказательной ценности проведенного логистического анализа в прогнозировании развития рестеноза использовали показатель AUC (площадь под ROC-кривой). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 23.0 (SPSS Inc., USA).

Результаты

Клинические и ангиографические характеристики пациентов. Всего 126 пациентам, вошедшим в исследование, было имплантировано 207 СЛП. Лекарственное покрытие было выполнено сиролимусом ($n=91$), зотаролимусом ($n=59$), эверолимусом ($n=54$) и паклитакселом ($n=3$). В зависимости от наличия рестеноза в ранее имплантированных стентах пациенты были разделены на две группы. В группу пациентов, у которых при повторной коронароангиографии был выявлен рестеноз по крайней мере в одном из ранее имплантированных стентов вошло 53 человека. В группу пациентов без рестеноза вошло 73 человека. Клинические характеристики пациентов обеих групп на момент выполнения ЧКВ со стентированием представлены в таблице 1. Пациенты обеих групп достоверно не отличались по возрасту, соотношению мужчин и женщин, курению, нарушению липидного обмена, наличию стенокардии напряжения, ранее перенесенному инфаркту миокарда, артериальной гипертензии. В группе пациентов с рестенозом было достоверно больше больных с сахарным диабетом 2 типа: 57% против 34% в группе пациентов без рестеноза ($p=0,02$).

Ангиографические характеристики пациентов на момент выполнения ЧКВ со стентированием представлены в таблице 2. Среднее число имплантированных стентов у пациентов с рестенозом соста-

Таблица 1

Клинические характеристики

| Параметр | Пациенты с рестенозом (n=53) | Пациенты без рестеноза (n=73) | p |
|---------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------|
| Возраст, лет | 62±10 | 63±11 | 0,75 |
| Мужчины/женщины | 43 (81%)/10 (19%) | 52 (71%)/21 (29%) | 1,00 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 30 (57%) | 48 (66%) | 0,35 |
| Артериальная гипертензия | 49 (92%) | 70 (96%) | 0,45 |
| Гиперлипидемия | 53 (100%) | 70 (96%) | 0,26 |
| Курение | 28 (53%) | 34 (47%) | 0,59 |
| Диабет | 30 (57%) | 25 (34%) | 0,02 |
| Одна магистральная коронарная артерия | 9 (17%) | 18 (25%) | 0,38 |
| Две магистральных коронарных артерии | 19 (36%) | 30 (41%) | 0,58 |
| Три магистральных коронарных артерии | 25 (47%) | 25 (34%) | 0,20 |

Примечание: цифры означают количество пациентов (с % от общего числа в скобках). Возраст представлен как средняя ± стандартное отклонение.

Таблица 2

Ангиографические характеристики

| Параметр | Пациенты с рестенозом (n=53) | Пациенты без рестеноза (n=73) | p |
|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------|
| Число стентов у одного пациента | 1,9±0,9 | 1,5±0,7 | 0,03 |
| Передняя нисходящая артерия | 36 (68%) | 41 (56%) | 0,20 |
| Огибающая артерия | 13 (25%) | 23 (32%) | 0,43 |
| Правая коронарная артерия | 25 (47%) | 31 (42%) | 0,72 |
| Бифуркационный стеноз | 0 (0) | 0 (0) | 1,00 |
| Окклюзия | 12 (23%) | 16 (22%) | 1,00 |
| Протяжённый стеноз >20 мм | 29 (55%) | 44 (60%) | 0,59 |
| Диаметр артерии ≤2,75 мм | 29 (55%) | 21 (29%) | 0,01 |

Примечание: данные приведены в абсолютных величинах (с % от общего числа в скобках). Число имплантированных стентов представлено как средняя ± стандартное отклонение.

вило $1,9\pm 0,9$ и было достоверно выше, чем у пациентов без рестеноза, у которых среднее число имплантированных стентов составило $1,5\pm 0,7$ ($p=0,03$). Пациенты обеих групп достоверно не отличались по частоте стентирования передней межжелудочковой ветви и огибающей ветви левой коронарной артерии, правой коронарной артерий, реканализации со стентированием окклюзий коронарных артерий и стентированию протяжённых (>20 мм) стенозов. В группе с рестенозом было достоверно больше пациентов, подвергшихся стентированию артерий малого диаметра ($\leq 2,75$ мм): 55% против 29% в группе пациентов без рестеноза ($p=0,01$).

Факторы риска развития рестеноза. Методом логистического регрессионного анализа из полученных клинических, лабораторных и ангиографических показателей были выделены наиболее значимые предикторы развития рестеноза в СЛП. Ими являлись наличие сахарного диабета 2 типа с ОШ =2,50 (95% ДИ 1,21-5,18, $p=0,013$), стентирование артерий малого диаметра (<2,75 мм) с ОШ =2,99 (95% ДИ 1,43-6,28, $p=0,004$), число одномоментно имплантированных стентов у одного пациента с ОШ =1,92 (95% ДИ 1,10-3,51, $p=0,03$) и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам с ОШ =1,5 (95% ДИ 1,2-1,8, $p=0,006$). Различия

в уровне вЧСРБ в крови пациентов с рестенозом и без рестеноза были статистически незначимыми. Важно отметить, что количество нейтрофилов и лимфоцитов, взятых по отдельности, не влияло на риск развития рестеноза. Однако сопоставление этих факторов в форме соотношения нейтрофилов к лимфоцитам позволило получить один из 4 наиболее значимых предикторов рестеноза в СЛП.

Логистическая модель и независимые предикторы рестеноза. Путём выбора лучшей комбинации независимых переменных с наивысшим предсказательным потенциалом, в логистическую модель было включено 4 параметра: количество имплантированных стентов у одного пациента с ОШ =1,48 ($p=0,032$), наличие сахарного диабета 2 типа с ОШ =2,42 ($p=0,036$), стентирование артерий малого диаметра (<2,75 мм) с ОШ =2,48 ($p=0,044$) и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам с ОШ =4,81 ($p<0,001$) (табл. 3). При этом, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам было преобразовано в бинарный признак, который равен 1 при значении больше 1,80 и равен 0 при значении меньше или равном 1,80. Этот порог определялся по медиане отношения уровня нейтрофилов к уровню лимфоцитов в популяции пациентов с ИБС, которая равнялась 1,80 ($n=126$).

Таблица 3

Независимые предикторы рестеноза в логистическом уравнении

| | b | SE | Вальд | p | ОШ | 95% ДИ для ОШ | |
|----|--------|-------|--------|-------|-------|---------------|---------|
| | | | | | | Нижняя | Верхняя |
| X1 | 0,394 | 0,184 | 4,574 | 0,032 | 1,483 | 1,033 | 2,127 |
| X2 | 0,883 | 0,421 | 4,408 | 0,036 | 2,418 | 1,060 | 5,514 |
| X3 | 0,906 | 0,450 | 4,060 | 0,044 | 2,475 | 1,025 | 5,976 |
| X4 | 1,574 | 0,438 | 12,911 | 0,000 | 4,825 | 2,045 | 11,386 |
| b0 | -2,598 | 0,552 | 22,188 | 0,000 | 0,074 | | |

Примечание: переменные: X1 — количество имплантированных стентов, X2 — наличие сахарного диабета, X3 — стентирование артерий малого диаметра, X4 — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам >1,80.

Сокращения: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, SE — среднеквадратичная ошибка.

Таблица 4

Значения баллов, соответствующие каждому независимому предиктору в шкале риска развития рестеноза

| | ОШ | b | Баллы |
|----|-----|------|-------|
| X1 | 1,5 | 0,39 | 1 |
| X2 | 2,4 | 0,88 | 2 |
| X3 | 2,5 | 0,91 | 2 |
| X4 | 4,8 | 1,57 | 3 |

Примечание: переменные: X1 — количество имплантированных стентов, X2 — наличие сахарного диабета, X3 — стентирование артерий малого диаметра, X4 — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам >1,80.

Сокращения: ОШ — отношение шансов, b — коэффициенты b1-b4 в уравнении логистической регрессии.

Таким образом, логистическое регрессионное уравнение для предсказания развития у пациента с ИБС рестеноза выглядело следующим образом:

$$Y = b_0 + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + b_3 \cdot X_3 + b_4 \cdot X_4,$$

где: X1 — количество имплантированных стентов; X2 — наличие сахарного диабета 2 типа; X3 — стентирование артерий малого диаметра; X4 — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Значения коэффициентов b0-b4 для переменных X1-X4, ОШ и ДИ для них приведены в таблице 3. Вероятность развития рестеноза для конкретного пациента с ИБС оценивается по следующей формуле: $p = \exp(Y) / (1 + \exp(Y))$.

Для указанной логистической модели мы построили ROC-кривую. Площадь под ROC-кривой (AUC) была равна 0,78 (95% ДИ 0,67-0,84; $p < 0,001$), что говорит о её высокой предсказательной значимости.

Шкала риска развития рестеноза. Использование в реальной клинической практике таких уравнений и формул хотя и возможно, но затруднительно ввиду относительной сложности. По этой причине на их базе мы построили шкалу, которая проста в использовании и интерпретации. Значения коэффициентов

Таблица 5

Шкала риска развития рестеноза

| Сумма баллов | p | Градации риска |
|--------------|------|----------------|
| 1 | 0,17 | низкий риск |
| 2 | 0,35 | |
| 3 | 0,60 | средний риск |
| 4 | 0,80 | |
| 5 | 0,92 | |
| 6 | 0,97 | высокий риск |
| 7 и более | 0,99 | |

Примечание: p — вероятность рестеноза.

b1-b4 являются весами, с которыми каждый независимый предиктор дает свой аддитивный вклад в логистическом регрессионном уравнении для предсказания развития у пациента с ИБС рестеноза. В соответствии с этими значениями, определялись баллы, соответствующие каждому независимому предиктору (табл. 4). Риск развития рестеноза, связанный с суммой баллов по любой комбинации имеющихся предикторов, определялся по вероятности рестеноза, вычисляемой с помощью полученного нами регрессионного уравнения. По сумме баллов наличия у конкретного пациента перечисленных в шкале предикторов его можно отнести к трем разным градациям риска: низкий, средний или высокий (табл. 5).

Обсуждение

В настоящее время описано большое количество показателей, предсказывающих развитие рестеноза после имплантации СЛП. Тем не менее, применение большинства показателей ограничено научными лабораториями, имеющими необходимые реактивы и инструменты для выполнения соответствующих исследований. Использование предикторов рестеноза в клинической практике может быть возможным в случае применения широко распространенных в клинике показателей, не требующих дополнительных исследований для их определения.

В наше исследование вошли 126 пациентов с хронической ИБС, у которых было определено более 35 показателей. Методом логистической регрессии 4 показателя были определены как наиболее значимые. К ним относятся количество одномоментно имплантированных стентов, наличие сахарного диабета 2 типа, стентирование артерий малого диаметра, повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам. Все эти показатели определяются при рутинном обследовании пациента.

Стентирование артерий малого диаметра и количество имплантированных стентов являются хорошо известными предикторами рестеноза в СЛП [3, 4]. Влияние ангиографических характеристик на развитие рестеноза связано как с большей общей протя-

женностью поверхности стентов при имплантации нескольких стентов, так и с большей вероятностью таких осложнений эндоваскулярного вмешательства, как недораскрытие или мальпозиция стентов [5].

Влияние сахарного диабета на формирование рестеноза в СЛП связано с комплексными патофизиологическими процессами, которые в настоящее время ещё недостаточно полно описаны. Для сахарного диабета характерны большая интенсивность и продолжительность локального сосудистого воспаления, дисфункция эндотелия, высокие концентрации конечных продуктов гликирования, активация тромбоцитов, нарушение межклеточного сигналинга, что непосредственно влияет на формирование неоинтимы [6, 7]. Резистентность к инсулину при сахарном диабете также может влиять на интенсификацию развития рестеноза путём стимуляции роста клеток неоинтимы [8].

Повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам характерно для воспалительных процессов. В последние годы в литературе появились данные, что повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности [9, 10], а также развития рестеноза в СЛП [11].

Заключение

Каждый из описанных показателей в отдельности имеет статистически значимую предсказатель-

ную силу. Однако при их комбинации в логистической модели предсказательная сила значительно возрастает. Для применения комбинации предложенных показателей в рутинной клинической практике мы построили шкалу, учитывающую вклад каждого из показателей в предсказание риска развития рестеноза СЛП. Эта шкала проста в использовании и может применяться непосредственно “у постели больного”, при этом она позволяет с большой точностью прогнозировать вероятность развития рестеноза.

Ограничения исследования. Это ретроспективное исследование. Повторная коронароангиография после имплантации стентов выполнялась в основном только пациентам, госпитализированным с рецидивом стенокардии напряжения.

В настоящее время известно большое количество показателей, ассоциированных с развитием рестеноза в СЛП, поэтому вероятно наличие иных факторов, не определявшихся в данном исследовании, которые также влияют на развитие рестеноза.

В исследование вошли пациенты, которым выполнялась имплантация СЛП как первого, так и второго поколения.

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

Литература

- Buccheri D, Piraino D, Andolina G, et al. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J Thorac Dis.* 2016 Oct;8(10):E1150-E1162. doi:10.21037/jtd.2016.10.93.
- Alraies MC, Darmoch F, Tummala R, et al. Diagnosis and management challenges of in-stent restenosis in coronary arteries. *World J Cardiol.* 2017 Aug 26;9(8):640-51. doi:10.4330/wjcv.v9.i8.640.
- Stolker JM, Kennedy KF, Lindsey JB, et al. Predicting restenosis of drug-eluting stents placed in real-world clinical practice: derivation and validation of a risk model from the EVENT registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010 Aug;3(4):327-34. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.946939.
- Stone GW, Parise H, Witzendichler B, et al. Selection criteria for drug-eluting versus bare-metal stents and the impact of routine angiographic follow-up: 2-year insights from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Nov 2;56(19):1597-604. doi:10.1016/j.jacc.2010.08.608.
- Looser PM, Kim LK, Feldman DN. In-Stent Restenosis: Pathophysiology and Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016 Feb;18(2):10. doi:10.1007/s11936-015-0433-7.
- Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol Clin.* 2014 Aug;32(3):439-55. doi:10.1016/j.ccl.2014.04.001.
- Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Jan 1;25(1):27-39. doi:10.5551/jat.RV17014.
- Uetani T, Amano T, Harada K, et al. Impact of insulin resistance on post-procedural myocardial injury and clinical outcomes in patients who underwent elective coronary interventions with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Nov;5(11):1159-67. doi:10.1016/j.jcin.2012.07.008.
- Papa A, Emdin M, Passino C, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2008;395:27-31. doi:10.1016/j.cca.2008.04.019.
- Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011 Feb 1;107(3):433-8. doi:10.1016/j.amjcard.2010.09.039.
- Chavarria N. Elevated Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with drug eluting stent restenosis. *JACC.* 2013 Mar 12;61(10):e181. doi:10.1007/s12471-016-0850-6.

РЕЗУЛЬТАТЫ КАЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, У БОЛЬНЫХ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Кокорин В. А.¹, Кочмарева Е. А.², Арефьев М. Н.², Гордеев И. Г.¹

Цель. Оценить диагностические характеристики качественных тестов для определения сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК) у больных, госпитализированных с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС), в зависимости от показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Материал и методы. Обследовано 465 пациентов, поступивших в стационар с направительным диагнозом ОКС в первые 24 ч. с момента возникновения клинических проявлений. Всем больным проводилось определение содержания сБСЖК в крови с помощью иммунохроматографических экспресс-тестов "КардиоБСЖК" (Новосибирск) и/или "КАРД-ИНФО" (Обнинск), а также уровня креатинина сыворотки крови с последующим расчетом СКФ. Оценка диагностических характеристик проводилась по показателям чувствительности, специфичности и диагностической точности, а также общего количества положительных и отрицательных результатов тестов в зависимости от уровня СКФ.

Результаты. Проведенный анализ не выявил достоверных различий в количестве положительных и отрицательных результатов определения сБСЖК с помощью тестов "КАРД-ИНФО" ($\chi^2=6,822$, $p=0,146$), "КардиоБСЖК" 10 нг/мл ($\chi^2=4,968$, $p=0,291$) и "КардиоБСЖК" 15 нг/мл ($\chi^2=8,673$, $p=0,07$) при сравнении во всех интервалах значений СКФ. При попарном сравнении диагностических характеристик тестов в группах пациентов с различной СКФ выявлены различия в показателе специфичности для теста "КАРД-ИНФО" (точный критерий Фишера =0,017, $p<0,05$) и точности для теста "КардиоБСЖК" (10 нг/мл) ($\chi^2=5,793$, $p=0,017$) у больных с уровнями СКФ 60-90 и 30-59 мл/мин/1,73 м². Для остальных показателей диагностической эффективности различий в зависимости от уровня СКФ выявлено не было. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²) результаты качественного определения сБСЖК дали ложноположительные результаты в 10 случаях из 11 (90,9%).

Заключение. У больных, госпитализированных с подозрением на ОКС, результаты и диагностические характеристики отечественных экспресс-тестов для качественного определения сБСЖК "КАРД-ИНФО" и "КардиоБСЖК" мало зависели от уровня СКФ при ее значениях ≥ 15 мл/мин/1,73 м². Небольшое количество пациентов с СКФ <15 мл/мин/1,73 м² не позволило получить достоверные данные об эффективности определения сБСЖК у этой группы больных, однако полученные данные требуют воздерживаться у них от проведения данной методики.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):28–32

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-28-32>

Ключевые слова: сердечный белок связывающий жирные кислоты, экспресс-тест, острый коронарный синдром, функция почек, скорость клубочковой фильтрации.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ ГКБ № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Кокорин В. А.* — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8614-6542, Кочмарева Е. А. — к.м.н., врач-кардиолог отделения анестезиологии и реанимации № 9, ORCID: 0000-0002-6614-6251, Арефьев М. Н. — зав. отделением анестезиологии и реанимации № 9, ORCID: 0000-0002-6675-5794, Гордеев И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3233-4369.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
valentinkokorin@yahoo.com

ИМ — инфаркт миокарда, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, ОКС — острый коронарный синдром, сБСЖК — сердечная фракция белка, связывающего жирные кислоты, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 09.07.2018

Рецензия получена 28.07.2018

Принята к публикации 09.08.2018

RESULTS OF QUALITATIVE TEST ON FATTY ACID BINDING CARDIAC PROTEIN IN SUSPECTED ACUTE CORONARY SYNDROME AND VARIOUS KIDNEY FUNCTION LEVEL

Kokorin V. A.¹, Kochmareva E. A.², Arefiev M. N.², Gordeev I. G.¹

Aim. To evaluate diagnostic properties of qualitative tests for cardiac fraction of the fatty acid binding protein (cFABP) in patients hospitalized with suspected acute coronary syndrome (ACS), depending on glomerular filtration rate (GFR) level.

Material and methods. Totally, 465 patients included, admitted with ACS within 24 hours from onset. All patients underwent cFABP test with immune chromatographic express tests "CardioFABP" (Novosibirsk, Russia) and/or "CARD-INFO" (Obninsk, Russia), as the levels of serum creatinine with further GFR calculation. Assessment of diagnostic characteristics was done by the values of specificity, sensitivity, and diagnostic correctness, as well as overall positive and negative test results according to GFR.

Results. The analysis did not reveal significant difference in the number of positive and negative results of cFABP with the "CARD-INFO" ($\chi^2=6,822$, $p=0,146$), "CardioFABP" 10 ng/mL ($\chi^2=4,968$, $p=0,291$) and "CardioFABP" 15 ng/mL ($\chi^2=8,673$, $p=0,07$) in comparison by GFR. With coupled comparison, in the groups of patients

by GFR there were differences in specificity for "CARD-INFO" (Fischer criteria =0,017, $p<0,05$) and precision for "CardioFABP" (10 ng/mL) ($\chi^2=5,793$, $p=0,017$) in patients by GFR levels 60-90 and 30-59 mL/min/1,73 m². For the other parameters of diagnostic efficacy there were no differences by GFR. In severe renal dysfunction (GFR <15 mL/min/1,73 m²) results of qualitative cFABP were false positive in 10 cases among 11 (90,9%).

Conclusion. In patients hospitalized for suspected ACS, the results and diagnostic characteristics of the express-tests for cFABP "CARD-INFO" and "CardioFABP" depended mildly on GFR level with its values ≥ 15 mL/min/1,73 m². Low number of patients with GFR <15 mL/min/1,73 m² made not possible to acquire significant data on cFABP in this category of patients, however the data available make it not to apply the test in this category of patients.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):28–32

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-28-32>

Key words: fatty acid binding cardiac protein, express-test, acute coronary syndrome, renal function, glomerular filtration rate.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ²Filatov O.M. City Clinical Hospital № 15 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia.

Kokorin V.A. ORCID: 0000-0001-8614-6542, Kochmareva E. A. ORCID: 0000-0002-6614-6251, Arefiev M. N. ORCID: 0000-0002-6675-5794, Gordeev I. G. ORCID: 0000-0002-3233-4369.

Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК), является перспективным ранним маркером некроза миокарда. Благодаря небольшой молекулярной массе (15 кДа) при повреждении кардиомиоцитов сБСЖК быстро попадает в системный кровоток, достигая диагностических значений уже через 1-2 ч. после возникновения клинических проявлений. Результаты ряда исследований свидетельствуют о высокой эффективности сБСЖК в ранней диагностике инфаркта миокарда (ИМ): превосходя в первые часы заболевания сердечные тропонины и МВ-фракцию креатинфосфокиназы (МВ-КФК) по чувствительности, он значительно превышает миоглобин по специфичности [1-3].

В 2007г эксперты Национальной академии клинической биохимии (США) включили сБСЖК в перечень рекомендованных биомаркеров некроза миокарда, а в 2011г специалисты Европейского общества кардиологов (ЕОК) отметили, что определение сБСЖК может улучшить раннюю диагностику острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST [4]. В рекомендациях ЕОК (2014г) сБСЖК указан в качестве прогностически важного маркера при тромбоэмболии легочной артерии [5]. Однако вплоть до настоящего времени среди специалистов нет единого мнения в отношении целесообразности определения данного биомаркера.

Количественное определение сБСЖК с помощью иммуноферментного анализа в ранние сроки ОКС представляется малополезным, поскольку требует специально оборудованной лаборатории, а также значительных временных и финансовых затрат. Большой практический интерес представляют экспресс-методы определения данного биомаркера, основанные на иммунохроматографическом методе, позволяющие получить результат уже через 5-20 мин. В РФ разработаны и применяются два таких теста для качественного определения сБСЖК в крови — “Кардио-БСЖК” (“Биотест”, Новосибирск), с порогами чувствительности к биомаркеру 10 и 15 нг/мл, и “КАРДИ-ИНФО” (“ОФК-КАРДИО”, Обнинск) с диагностическим порогом определения сБСЖК 7 нг/мл. В проведенных, как на стационарном, так и догоспитальном этапах, исследованиях, включивших более 3,5 тыс. больных, отмечена высокая чувствительность (от 66 до 100%) и специфичность (87-100%) данных тестов [6-9].

Несмотря на высокую специфичность уровень сБСЖК может повышаться при ряде заболеваний и состояний, не сопровождающихся значимым повреждением миокарда, к числу которых относятся выраженная почечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелая печеночно-клеточная недостаточность, массивные травмы и ожоги, анемия с уровнем гемоглобина <80 г/л, гипертриглицеридемия (>400 мг/мл), высокие физические нагрузки и концентрации антикоагулянтов в крови, превышающие терапевтические. При нарушении функции почек происходит замедление элиминации сБСЖК, что приводит к повышению его концентрации в крови даже в отсутствие некроза миокарда. Влияние почечной дисфункции на изменение метаболизма сБСЖК было изучено в нескольких зарубежных работах. Kleine AN, et al. (1992) отметили, что у пациентов с ИМ и тяжелой хронической почечной недостаточностью концентрация сБСЖК оставалась повышенной более длительное время после ИМ, по сравнению с больными ИМ и нормальной функцией почек [10]. Gorski J, et al. (1997) выявили, что уровень сБСЖК у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, превышает таковой у пациентов без нарушения функции почек в 21-25 раз, а Nayashida N, et al. (2001) отмечали более высокие концентрации сБСЖК у пациентов, прошедших аортокоронарное шунтирование, с клиренсом креатинина <40 мл/мин [11-12]. По данным Al-Nadi HA, et al. (2009) повышение уровня сБСЖК у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на диализе, наблюдалось в 100% случаев, а тропонин Т — в 50% [13]. Вместе с тем, следует отметить, что все эти работы выполнены на крайне небольших выборках, включавших от 7 до 26 больных, и затрагивали пациентов только с тяжелым нарушением функции почек. Влияние умеренной и выраженной почечной дисфункции на концентрацию сБСЖК в крови остается малоизученным.

Целью работы являлась оценка диагностических характеристик качественных тестов для определения сБСЖК у больных с подозрением на ОКС в зависимости от показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Материал и методы

В исследование было включено 465 пациентов, поступивших в стационар с направительным диагно-

Таблица 1

Клинико-anamnestические характеристики исследованных больных в зависимости от показателя скорости клубочковой фильтрации

| Характеристика | СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м ² | СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м ² | СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² | СКФ 15-30 мл/мин/1,73 м ² | СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ² |
|--|---|---|---|---|--|
| Длительность болевого синдрома, ч | 4,5 (2,0; 9,0) | 4,5 (2,5; 8,0) | 4,5 (2,6; 9,0) | 4,5 (2,5; 7,0) | 6,5 (6,0; 9,0) |
| Подтвержденный диагноз ИМ, n (%) | 46 (62,2%) | 141 (62,9%) | 88 (61,1%) | 12 (80%) | 0 |
| Элевация сегмента ST ЭКГ, n (%) | 44 (59,5%) | 123 (54,9%) | 82 (56,9%) | 6 (40%) | 0 |
| Пол мужской, n (%) | 59 (79,7%) | 164 (73,2%) | 73 (50,7%) | 0 | 3 (37,5%) |
| Возраст, лет | 53,4 \pm 10,3 | 61 (52; 68) | 71 (62; 78) | 76,1 \pm 7,3 | 64,5 (52; 76) |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 26,3 (24,5; 31,0) | 28,5 \pm 4,5 | 29,1 \pm 4,8 | 30,2 \pm 4 | 25,3 \pm 1,7 |
| ИМ в анамнезе, n (%) | 15 (20,3%) | 64 (28,6%) | 49 (34%) | 8 (53,3%) | 3 (37,5%) |
| Стенокардия напряжения, n (%) | 30 (40,5%) | 95 (42,4%) | 71 (49,3%) | 9 (60%) | 5 (62,5%) |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 57 (77%) | 193 (86,2%) | 132 (91,7%) | 14 (93,3%) | 7 (87,5%) |
| Чрескожные коронарные вмешательства в анамнезе, n (%) | 5 (6,8%) | 25 (11,2%) | 20 (13,9%) | 1 (6,7%) | 0 |
| Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, n (%) | 2 (2,7%) | 4 (1,8%) | 7 (4,9%) | 1 (6,7%) | 0 |
| Фибрилляция предсердий, n (%) | 8 (10,8%) | 20 (8,9%) | 40 (27,8%) | 7 (46,7%) | 2 (25%) |
| Активные куряльщики, n (%) | 51 (68,9%) | 89 (39,7%) | 27 (18,8%) | 0 | 1 (12,5%) |
| Сахарный диабет, n (%) | 11 (14,9%) | 28 (12,5%) | 38 (26,4%) | 7 (46,7%) | 1 (12,5%) |
| Атеросклероз периферических артерий, n (%) | 2 (2,7%) | 10 (4,5%) | 5 (3,5%) | 1 (6,7%) | 0 |
| Гиперхолестеринемия, n (%) | 17 (23%) | 56 (25%) | 36 (25%) | 6 (40%) | 4 (50%) |
| Инсульт или транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%) | 4 (5,4%) | 27 (12,1%) | 13 (9%) | 4 (26,7%) | 1 (12,5%) |
| Хронические бронхолегочные заболевания, n (%) | 14 (18,9%) | 25 (11,2%) | 12 (8,3%) | 0 | 0 |
| Хронические заболевания почек, n (%) | 6 (8,1%) | 21 (9,4%) | 27 (18,8%) | 6 (40%) | 7 (87,5%) |
| Анемия, n (%) | 2 (2,7%) | 5 (2,2%) | 7 (4,9%) | 1 (6,7%) | 6 (75%) |

зом ОКС в первые 1-24 ч. с момента возникновения болевого синдрома в грудной клетке, в том числе 299 мужчин (64,3%) и 166 (35,7%) женщин. Длительность клинических проявлений на момент проведения тестов у 153 больных (32,9%) составляла не более 3 ч., у 155 (33,3%) — от 3 до 6 ч. и у 157 (33,8%) — свыше 6 ч. На ЭКГ у 255 (54,8%) пациентов отмечалась элевация сегмента ST, у 91 (19,6%) — депрессия сегмента ST, у 21 (4,5%) — блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) или искусственный ритм, у 18 (3,9%) — впервые выявленный патологический зубец Q (без изменений сегмента ST и зубца T) и в 80 (17,2%) случаях изменения отсутствовали или носили неспецифичный характер в виде инверсии зубца T или незначительных смещений сегмента ST.

Окончательный диагноз устанавливался согласно Третьему универсальному определению инфаркта миокарда (2012г) по результатам серийного количественного или качественного определения уровня сердечных тропонинов в сочетании с клиническими и электрокардиографическими данными. При поступлении больным проводилось определение содержания сБСЖК в крови с помощью иммунохроматографических экспресс-тестов “КАРД-ИНФО” (с порогом определения сБСЖК 7 нг/мл, n=231) и/или “КардиоБСЖК” (с порогом определения биомаркера 10 нг/мл (n=195) или 15 нг/мл (n=234)), а также уровня креатинина сыворотки крови с последующим расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ (2009г). Оценка

диагностических характеристик проводилась по показателям чувствительности, специфичности и точности, а также общего количества положительных и отрицательных результатов тестов в зависимости от показателя СКФ. Больные были разделены на группы в зависимости от уровня СКФ в соответствии с классификацией хронической болезни почек (≥ 90 , 60-89, 30-59, 15-29 и < 15 мл/мин/1,73 м²). Основные клинико-anamnestические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Как видно, группы были сопоставимы по основным характеристикам ОКС (длительности болевого синдрома, ЭКГ-изменениям и частоте ИМ), но имели отличия по демографическим признакам (пол и возраст) и ряду сопутствующих заболеваний.

Статистический анализ проводился с помощью компьютерных пакетов Excel (2013г) и SPSS (версия 22). Для описания показателей, представленных в виде альтернативных переменных, приведены число наблюдений и доля (в процентах). Данные количественных показателей с нормальным распределением представлены в виде $M \pm \sigma$, с распределением отличным от нормального — как медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль) (Me [Q25; Q75]). Для определения различия частот, полученных диагностическими методами, использовался критерий согласия Хи-квадрат (χ^2) с проверкой точным двусторонним критерием Фишера в случае малых выборок. Зависимость качественных величин рассчитывалась с помощью коэффициента

Таблица 2

Диагностическая характеристика тестов “КАРД-ИНФО” и “КардиоБСЖК” в зависимости от показателя СКФ

| Диагностическая характеристика и вид теста на сБСЖК | СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м ² | СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м ² | СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² | СКФ 15-30 мл/мин/1,73 м ² | СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ² |
|---|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Чувствительность: | | | | | |
| тест “КАРД-ИНФО” (7 нг/мл) | 78,9% | 68,2% | 81,4% | 100% | - |
| тест “КардиоБСЖК” (10 нг/мл) | 81,8% | 94,6% | 88,2% | 100% | - |
| тест “КардиоБСЖК” (15 нг/мл) | 63% | 70,7% | 62,2% | 100% | - |
| Специфичность: | | | | | |
| тест “КАРД-ИНФО” (7 нг/мл) | 100% | 100% | 85,3%* | 100% | 0% |
| тест “КардиоБСЖК” (10 нг/мл) | 76,9% | 75% | 54,5% | 66,7% | 0% |
| тест “КардиоБСЖК” (15 нг/мл) | 90,9% | 95,3% | 86,4% | - | 20% |
| Точность: | | | | | |
| тест “КАРД-ИНФО” (7 нг/мл) | 88,9% | 80,2% | 83,1% | 100% | 0% |
| тест “КардиоБСЖК” (10 нг/мл) | 79,2% | 87% | 71,6%** | 88,9% | 0% |
| тест “КардиоБСЖК” (15 нг/мл) | 71,1% | 79,7% | 70,1% | 100% | 20% |

Примечание: * — $p_{2-3} < 0,05$, ** — $p_{2-3} = 0,017$.

взаимной сопряженности (K) Чупрова. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Независимыми этическими комитетами ГКБ № 15 им. О. М. Филатова г.Москвы и РНИМУ им. Н. И. Пирогова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

По результатам обследования у 287 (61,7%) пациентов был верифицирован ИМ, у 143 (30,8%) — нестабильная стенокардия, в 16 (3,4%) случаях причиной болевого синдрома в грудной клетке послужили другие заболевания сердца и у 19 (4,1%) пациентов симптоматика была обусловлена внесердечной патологией.

При оценке функции почек у 74 больных (15,9%) расчетная СКФ составила ≥ 90 мл/мин/1,73 м², у 224 (48,2%) — от 60 до 89 мл/мин/1,73 м², у 144 (31%) — от 30 до 59 мл/мин/1,73 м² (в том числе, у 106 (22,8%) — в пределах 45-59 мл/мин/1,73 м² и у 38 (8,2%) — от 30 до 44 мл/мин/1,73 м²), у 15 (3,2%) — от 15 до 29 мл/мин/1,73 м², и у 8 (1,7%) — < 15 мл/мин/1,73 м².

При проведении теста “КАРД-ИНФО” положительный результат отмечался в 109 случаях (их них истинно положительный — в 101 случае, ложноположительный — в 8), отрицательный — в 123 (истинно отрицательный — в 89, ложноотрицательный — в 34). Для тестов “КардиоБСЖК” с порогом 10 нг/мл эти показатели составили 129 (98 и 31) и 58 (47 и 9), а с порогом 15 нг/мл — 114 (104 и 10) и 120 (71 и 49) случаев, соответственно.

Проведенный анализ не выявил достоверных различий в количестве положительных и отрицательных результатов определения сБСЖК с помощью тестов

“КАРД-ИНФО” ($\chi^2 = 6,822$, $p = 0,146$), “КардиоБСЖК” 10 нг/мл ($\chi^2 = 4,968$, $p = 0,291$) и “КардиоБСЖК” 15 нг/мл ($\chi^2 = 8,673$, $p = 0,07$) при сравнении во всех интервалах значений СКФ. Анализ совместно по 3 экспресс-тестам также не показал значимых отличий у пациентов со значениями СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² ($\chi^2 = 2,243$, $p = 0,326$).

Показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности изученных тестов при разных значениях показателя СКФ представлены в таблице 2.

Учитывая малое количество наблюдений, пациенты с уровнем СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² были исключены из анализа показателей диагностической эффективности тестов, однако имеющиеся данные (лишь 1 правильный результат из 11 проведенных тестов), позволяет предположить низкую значимость определения сБСЖК у данной подгруппы больных.

При попарном сравнении изученных диагностических характеристик в группах пациентов с различной СКФ выявлены достоверные различия у больных с уровнями СКФ 60-90 и 30-59 мл/мин/1,73 м² в показателе специфичности для теста “КАРД-ИНФО” (точный критерий Фишера = 0,017, $p < 0,05$, K Чупрова = 0,292, сила связи средняя) и точности для теста “КардиоБСЖК” (10 нг/мл) ($\chi^2 = 5,793$, $p = 0,017$, K Чупрова = 0,191, сила связи слабая). Выявленные отличия, вероятно, могут быть обусловлены особенностями выборок (отсутствие ложноположительных результатов теста “КАРД-ИНФО” у пациентов с СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м² и небольшое количество больных (n=9) с СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м², у которых отмечались ложноположительные случаи теста “КардиоБСЖК” (10 нг/мл)). Для всех остальных показателей диагностической эффективности различий в зависимости от уровня СКФ выявлено не было. Следует также отметить, что у пациентов с более низкими значениями СКФ (15-29 мл/мин/1,73 м²) харак-

теристики тестов не отличались от таковых при более высоких уровнях СКФ.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ показал, что у больных, госпитализированных с подозрением на ОКС, результаты качественного определения сБСЖК тремя отечественными экспресс-тестами мало зависели от уровня СКФ при его значениях ≥ 15 мл/мин/1,73 м². Выявленные отличия в показателях специфичности (для теста “КАРД-ИНФО”) и диагностической точности (для теста “КардиоБСЖК”, 10 нг/мл) могут быть обусловлены малым количеством пациентов без ИМ с уровнем СКФ 30-59 мл/

мин/1,73 м² в нашей выборке, что требует дальнейшего изучения. Небольшое количество пациентов со СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² не позволило получить достоверные данные об эффективности определения сБСЖК у этой группы больных, однако высокая частота ложноположительных результатов позволяет предположить низкую диагностическую значимость оценки биомаркера у пациентов с тяжелым нарушением функции почек и воздержаться у них от проведения данной методики.

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

Литература

1. El Missiri A, Okasha N, Badr T. Heart-type fatty acid-binding protein detects more patients with non-ST segment elevation myocardial infarction compared to troponin-T. *Egypt Heart J.* 2016;68(1):11-6. doi:10.1016/j.ehj.2015.09.002.
2. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J.* 2008;29(23):2843-50. doi:10.1093/eurheartj/ehn363.
3. Pyati AK, Devaranavadagi BB, Sajjannar SL, et al. Heart-type fatty acid binding protein: a better cardiac biomarker than CK-MB and myoglobin in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(10):BC08-11. doi:10.7860/JCDR/2015/15132.6684.
4. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
5. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35:3033-80. doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
6. Kalinichenko RM, Kopylov FYu, Syrkin AL, et al. The results of application of the rapid quantitative assay for fatty acid-binding protein at the onset of acute coronary syndrome. *Klinicheskaya Meditsina.* 2013;1:32-7. (In Russ.) Калиниченко Р.М., Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л., и др. Результаты применения качественного экспресс-теста на белок, связывающий жирные кислоты, у пациентов в ранние сроки острого коронарного синдрома. *Клиническая медицина.* 2013;1:32-7.
7. Kokorin VA, Goncharov AP, Goncharova AY, et al. Effectiveness of the new qualitative express-test for evaluation of heart type fatty acid binding protein in the differential diagnosis of myocardial infarction. *Kazan medical school diary.* 2017;4(18):49-53. (In Russ.) Кокорин В.А., Гончаров А.П., Гончарова А.Я., и др. Эффективность нового качественного экспресс-теста для определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в дифференциальной диагностике инфаркта миокарда. *Дневник казанской медицинской школы.* 2017;4(18):49-53.
8. Martynov AI, Voevoda MI, Arutyunov GP, et al. Clinical effectiveness of early acute myocardial infarction diagnostics, based on the assessment of cardiac fatty acid binding protein levels. *Russ J Cardiol.* 2012;18(3):7-11. (In Russ.) Мартынов А.И., Воевода М.И., Арутюнов Г.П., и др. Клиническая эффективность ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты. *Российский кардиологический журнал.* 2012;18(3):7-11. doi:10.15829/1560-4071-2012-3-7-11.
9. Plavunov NF, Kadyshchev VA, Sokolov AY, et al. Approbation of the express-test “CardioFABP” in practice of the emergency medical service for the differential diagnosis of acute coronary syndrome. *Emergency medical care.* 2014;4:31-6. (In Russ.) Плавунов Н.Ф., Кадышев В.А., Соколов А.Ю., и др. Апробация теста “КардиоБСЖК” в практике скорой медицинской помощи при дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома. *Скорая медицинская помощь.* 2014;4:31-6. doi:10.24884/2072-6716-2014-15-4-31-36.
10. Kleine AH, Glatz JF, van Nieuwenhoven FA, et al. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem.* 1992;116:155-62. doi:10.1007/bf01270583.
11. Gorski J, Hermens WT, Borawski J, et al. Increased fatty acid-binding protein concentration in plasma of patients with chronic renal failure. *Clin Chem.* 1997;43(1):193-5.
12. Nayashida N, Chihara S, Tayama E, et al. Influence of renal function on serum and urinary heart fatty acid-binding protein levels. *J Cardiovasc Surg.* 2001;42(6):735-40.
13. Al-Hadi HA, William B, Fox KA. Serum level of heart-type fatty acid-binding protein in patients with chronic renal failure. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2009;9(3):311-4. doi:10.18295/squmj.

КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЕ БИОНЫ СПЕЦИФИЧНО ИНДУЦИРУЮТ ГИПЕРТРОФИЮ ПОВРЕЖДЕННОЙ ИНТИМЫ У КРЫС

Шишкова Д. К., Великанова Е. А., Кривкина Е. О., Миронов А. В., Кудрявцева Ю. А., Кутихин А. Г.

Цель. Изучить специфичность эндотелиотоксического действия кальций-фосфатных бионов (КФБ) *in vivo*.

Материал и методы. Токсичность кальций-фосфатных бионов и магний-фосфатных бионов (МФБ) по отношению к интиме брюшной аорты крыс линии Wistar оценивали путем их однократного внутривенного введения после баллонной ангиопластики с последующей эксплантацией аорт через пять недель. Биоптаты анализировали: 1) классическими гистологическими методами (окраской гематоксилин-эозином, ализариновым красным, по Вейгерту-ван Гизону и по Расселлу-Мовату) при помощи световой микроскопии; 2) иммунофлюоресцентным окрашиванием криосрезов (сочетанные окраски на маркер зрелых эндотелиальных клеток CD31 и маркер эндотелиальных прогениторных клеток CD34, на CD31 и маркер сосудистых гладкомышечных клеток α -гладкомышечный актин (α -ГМА), на маркер фибробластов виментин и α -ГМА, на маркер экстрацеллюлярного матрикса коллаген IV типа и α -ГМА, после всех окрасок проводили докрасивание ядерным красителем 4',6-диамидино-2-фенилиндолом) с дальнейшей конфокальной микроскопией. У всех животных забиралась кровь с последующим выделением сыворотки для определения молекул системного воспаления моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP-1/CCL2) и церулоплазмينا посредством иммуноферментного анализа.

Результаты. В отличие от КФБ, МФБ не вызывали гипертрофию интимы брюшной аорты крыс. Формирование неоинтимы в аорте связано с индуцированным КФБ повреждением эндотелия, что запускает сдвиг фенотипа клеток мезенхимального ряда (гладкомышечных клеток и фибробластов) с контрактильного (для гладкомышечных клеток) и неактивного (для фибробластов) на синтетический.

Заключение. Внутривенное введение МФБ не вызывало гипертрофии интимы, что доказывает специфичность эндотелиотоксического действия КФБ, которое характеризуется фенотипическим сдвигом клеток мезенхимального ряда в неоинтиму.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):33–38
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-33-38>

Ключевые слова: атеросклероз, бионы, наночастицы, токсичность, эндотелий, гипертрофия интимы.

Конфликт интересов: Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного проекта № 17-04-00570 "Оценка специфичности токсического действия кальций-фосфатных бионов на эндотелий".

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Шишкова Д. К.* — м.н.с. лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-1518-3888, Великанова Е. А. — к.б.н., н.с. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-1079-1956, Кривкина Е. О. — м.н.с. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-2500-2147, Миронов А. В. — м.н.с. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-8846-5077, Кудрявцева Ю. А. — д.б.н., зав. отделом экспериментальной и клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-6134-7468, Кутихин А. Г. — к.м.н., с.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8679-4857.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 shishkovadk@gmail.com

КФБ — кальций-фосфатные бионы, МФБ — магний-фосфатные бионы, α -ГМА — α -гладкомышечный актин, MCP-1/CCL2 — моноцитарный хемоаттрактантный белок.

Рукопись получена 06.03.2018
 Рецензия получена 23.03.2018
 Принята к публикации 04.04.2018

CALCIUM-PHOSPHATE BIONS DO SPECIFICALLY INDUCE HYPERTROPHY OF DAMAGED INTIMA IN RATS

Shishkova D. K., Velikanova E. A., Krivkina E. O., Mironov A. V., Kudryavtseva Yu. A., Kutikhin A. G.

Aim. To evaluate specificity of endothelial toxicity of calcium-phosphate bions (CPB) *in vivo*.

Material and methods. Toxicity of calcium-phosphate bions and magnesium-phosphate bions (MPB) in relation to intima of abdominal aorta of the Wistar rats, was assessed by single intravenous injection after balloon angioplastics with further explanting of aortas in five weeks. Bioplates were analyzed: 1) with classical histological methods (hematoxylin-eosine, alizarin red, van Gison, Russell-Movat) with light microscopy; 2) immune fluorescence coloring of cryoslices (combinational coloring for marker of mature endothelial cells CD31 and marker of progenitory CD34, for CD31 and marker of vascular smooth muscle cells α -smoothmuscle actin (α -SMA), for vimentin and α -SMA, for extracellular matrix marker collagen type IV and α -SMA, after all colorings there was additional nuclear 4',6-diamidino-2-phenylindol color) with further confocal microscopy. In all animals the blood was collected with serum extraction for systemic inflammation molecules analysis, as chemoattractant protein (MCP-1/CCL2) and ceruloplasmin via the immune enzyme analysis.

Results. With the difference from CPB, MPB did not lead to intimal hypertrophy in abdominal aorta in rats. Shaping of neointima in aorta is related with CPB-induced endothelium damage that induces a phenotype shift in mesenchymal cells (smooth muscle cells and fibroblasts) from contractile (for smooth muscle) and non-active (for fibroblasts) towards synthetizing.

Conclusion. Intravenous load of MPB did not lead to intimal hypertrophy that witness on specificity of endothelial toxicity of CPB, with phenotypical shift of the mesenchymal cells in neointima.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):33–38
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-33-38>

Key words: atherosclerosis, bions, nanoparticles, toxicity, endothelium, intimal hypertrophy.

Conflicts of Interest: funded by Russian Foundation for Fundamental Research, grant № 17-04-00570.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Shishkova D. K. ORCID: 0000-0002-1518-3888, Velikanova E. A. ORCID: 0000-0002-1079-1956, Krivkina E. O. ORCID: 0000-0002-2500-2147, Mironov A. V. ORCID: 0000-0002-8846-5077, Kudryavtseva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6134-7468, Kutikhin A. G. ORCID: 0000-0001-8679-4857.

Из клинических исследований известно, что перенасыщение крови ионами кальция и фосфора [1-5] ассоциировано с атеросклерозом и его клиническими проявлениями (ишемической болезнью сердца и острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу). Одним из физиологических механизмов поддержания минерального гомеостаза крови является образование кальций-фосфатных бионов (КФБ), которые представляют собой сферические частицы губчатой структуры диаметром ≤ 500 нм, состоящие из гидроксиапатита, карбонат-гидроксиапатита и ряда белков, включая ключевые ингибиторы кальцификации — альбумин и фетуин-А [6, 7]. В то же время, было обнаружено, что КФБ после своего формирования интернализируются эндотелиальными клетками, индуцируя секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 и интерлейкина-8), запуская процесс апоптоза по внутреннему пути и вызывая развитие гипертрофии интимы брюшной аорты крыс [6]. Кроме того, КФБ выделяются из 75% атеросклеротических бляшек крупных артерий человека [6] и также могут быть синтезированы искусственно для экспериментального моделирования эндотелиотоксичности [6, 7].

В то же время остается не известным, специфично ли эндотелиотоксическое действие только для КФБ или же это связано с общей для всех типов наночастиц корпускулярной природой. Для ответа на данный вопрос были искусственно синтезированы магний-фосфатные бионы (МФБ), идентичные КФБ по размерности, форме и органическому составу, однако имеющие другой минеральный состав. Важно отметить, что МФБ не образуются в организме человека, так как для их формирования в организме необходимо увеличить концентрацию магния в 10-20 раз, что несовместимо с жизнью [7]. Таким образом, можно предположить, что МФБ подходят для оценки специфичности токсического действия КФБ в эксперименте.

Целью данного исследования было изучить специфичность эндотелиотоксического действия КФБ *in vivo*.

Материал и методы

КФБ синтезированы путем последовательного добавления 9,9 мкл 0,5М CaCl_2 (Sigma-Aldrich) и 21,5 мкл 0,2М Na_2HPO_4 в 1319 мкл среды DMEM, содержащей 150 мкл (10% от общего объема) фетальной телячьей сыворотки. МФБ синтезированы при помощи последовательного добавления 100 мкл 0,2М MgCl_2 (Sigma-Aldrich) и 100 мкл 0,2М Na_2HPO_4 (Sigma-Aldrich) в 700 мкл среды Игла, модифицированной по Дульбекко (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM, Gibco), содержащей 100 мкл (10% от общего объема) фетальной телячьей сыворотки (fetal calf serum, Gibco). Контроль pH осуществляли

путем предварительного добавления 5 мл буфера HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфонокислота, N-2-hydroxyethylpiperazine-N-2-ethane sulfonic acid, Gibco) к 495 мл культуральной среды DMEM (финальная концентрация HEPES-буфера в среде — 1%).

После кратковременного перемешивания на вортексе пробирки объемом 1,5 мл (Eppendorf) с реагентами для синтеза бионов инкубировали при $+37^\circ\text{C}$, 5% CO_2 и 90% влажности (MCO-18AIC, Sanyo) в течение 24 часов с дальнейшим центрифугированием при 200,000 $\times g$ и 4°C в течение 1 часа (Optima MAX-XP, Beckman Coulter). С целью получения рабочей суспензии для инъекции в хвостовую вену крыс осадок КФБ растворяли в 300 мкл, а осадок МФБ — в 500 мкл 0,9% раствора NaCl , что позволяло достичь мутности суспензии в 0,5 стандарта МакФарланда (МкФ), эквивалентной оптической плотности на длине волны 650 нм 0,08-0,10. Данные значения соответствуют минимально измеримой и патофизиологически релевантной концентрации бионов в растворе. Все вышеуказанные процедуры проводились в стерильных условиях.

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Wistar ($n=30$) весом 200-300 г, используя модель ангиопластики брюшной аорты баллоном для коронарной ангиопластики [8]. После введения в анестезию 3% изофлураном, все животные получали ингаляционную анестезию 2% изофлураном в течение всего времени операции. Животное фиксировали в положении лежа на спине, состригали с поверхности брюшной стенки шерсть и обрабатывали операционное поле 70% этанолом. Затем выполняли полную срединную лапаротомию. После изолирования полости брюшины салфетками, петли кишечника отводили вправо и заворачивали в предварительно увлажненную и согретую салфетку. Вдоль корня брыжейки вскрывали задний листок брюшины и выделяли аорту от уровня почечных артерий до бифуркации. На аорту дистальнее почечных артерий и на уровне бифуркации аорты накладывали два сосудистых зажима типа “бульдог”. При этом одновременно пережимали аорту и нижнюю полую вену. На 3 мм проксимальнее бифуркации аорты аорту пунктировали в проксимальном направлении иглой 21G и в просвет сосуда заводили баллон для коронарной баллонной ангиопластики. Затем проводили ангиопластику давлением инфляции 6 атм в течение 30 с. После этого баллон извлекали, просвет аорты промывали 0,9% NaCl , накладывали П-образный шов (Prolene 8-0). Место повреждения эндотелия после проведения ангиопластики находилось на 4 мм проксимальнее П-образного шва. Петли кишечника укладывали в брюшную полость, переднюю брюшную стенку послойно ушивали непрерывным обвивным швом (Лавсан 4-0). Непосредственно перед ушиванием

брюшную полость заполняли подогретым до 37° С 0,9% NaCl. Для изучения токсического действия бионов на интиму аорты крыс суспензию КФБ или МФБ (900 мкл, 0,5 МкФ) или такой же объем стерильного 0,9% NaCl однократно вводили в хвостовую вену (по 10 животных на группу). Все процедуры проводились в стерильных условиях. После операции животных помещали в клетку на теплую подстилку. Осмотр крыс проводился ежедневно. Все процедуры осуществлялись в соответствии с руководством по уходу и использованию лабораторных животных [9].

Вывод животных из эксперимента после оперативного вмешательства проходил через пять недель с последующей эксплантацией поврежденного участка брюшной аорты, который разрезался на два равных сегмента — один фиксировался в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 ч при 4° С с последующей заливкой в парафин, а второй замораживался при -140° С. Для изучения эксплантированных аорт делали циркулярные срезы толщиной 8 мкм (12 серийных срезов, равномерно распределенных по всей длине соответствующего сегмента аорты, на стекло) и анализировали: 1) классическими гистологическими методами (окраской гематоксилин-эозином, ализариновым красным, по Вейгерту-ван Гизону и по Расселлу-Мовату) при помощи световой микроскопии (AxioImager.A1, Carl Zeiss); 2) иммунофлуоресцентным окрашиванием криосрезов (сочетанные окраски на маркер зрелых эндотелиальных клеток CD31 и маркер эндотелиальных прогениторных клеток CD34, на CD31 и маркер гладкомышечных клеток α -гладкомышечный актин (α -ГМА), на маркер фибробластов виментин и α -ГМА, на маркер экстрацеллюлярного матрикса коллаген IV типа и α -ГМА, после всех окрасок проводили докрасивание ядерным красителем 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI) с последующей конфокальной лазерной сканирующей микроскопией (LSM 700, Carl Zeiss). Оценивали наличие или отсутствие воспалительной инфильтрации и гипертрофии интимы, а также отношение наиболее толстого участка интимы к наиболее тонкому (для количественной оценки гипертрофии интимы) в программе ImageJ. Также у всех животных забирали кровь с последующим выделением сыворотки для определения концентрации провоспалительных молекул моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP-1/CCL2) и церулоплазмينا посредством иммуноферментного анализа (наборы ab100777 и ab108820).

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программы GraphPad Prism 6 (GraphPad Software). Межгрупповое сравнение проводили посредством однофакторного дисперсионного анализа, в случае выявления статистически значимых различий между группами осуществляли последующее попарное сравнение групп с использо-

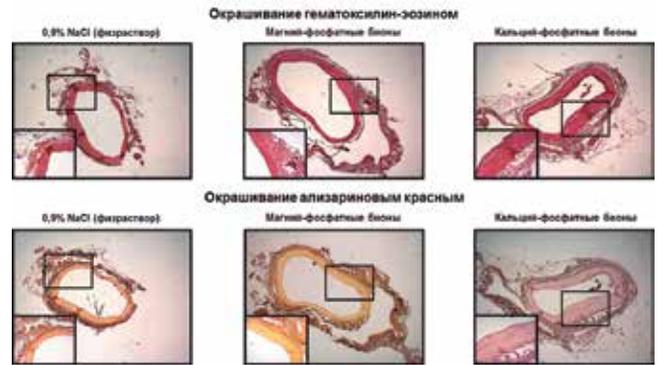


Рис. 1. Гистологическое окрашивание брюшных аорт крыс гематоксилин-эозином и ализариновым красным (увеличение $\times 50$, вставки в левом нижнем углу — $\times 200$).

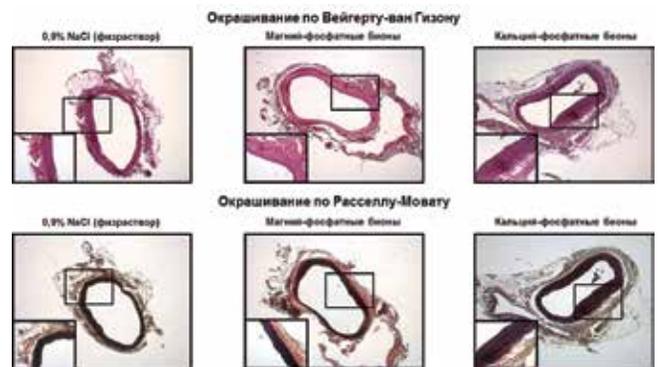


Рис. 2. Гистологическое окрашивание брюшных аорт крыс по Вейгерту-ван-Гизону и по Расселлу-Мовату (увеличение $\times 50$, вставки в левом нижнем углу — $\times 200$).

ванием критерия Тьюки. Различия между группами признавали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Результаты

Спустя 5 недель после введения бионов в хвостовую вену крыс в предварительно поврежденных баллоном участках брюшных аорт при окрашивании гематоксилин-эозином визуализировалась гипертрофия интимы в сочетании с воспалительной инфильтрацией в группе крыс, которым вводили КФБ. Экспозиция МФБ не оказывала значимого токсического действия, поскольку выраженное ремоделирование брюшной аорты у крыс отсутствовало (рис. 1). Окрашивание ализариновым красным показало полное отсутствие признаков кальцификации сосудистой ткани во всех образцах (рис. 1).

Окрашивание на коллаген и эластин (по Вейгерту-ван Гизону) позволило визуализировать внутреннюю эластическую мембрану, которая отделяет интиму от средней оболочки (медии). У крыс, которым внутривенно вводились КФБ, отчетливо детектировалась гипертрофия интимы брюшной аорты (рис. 2),

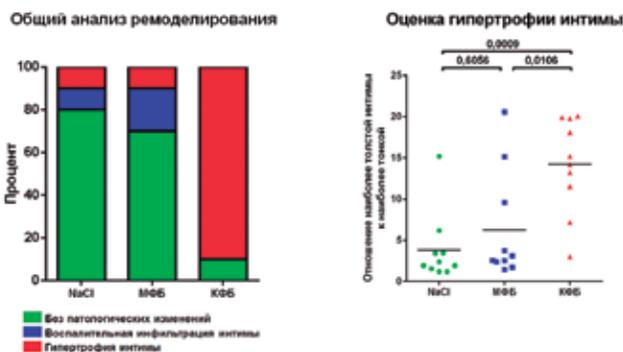


Рис. 3. Анализ степени ремоделирования сосудистой стенки брюшной аорты крыс.

Сокращения: NaCl — 0,9% раствор NaCl, МФБ — магний-фосфатные бионы, КФБ — кальций-фосфатные бионы.

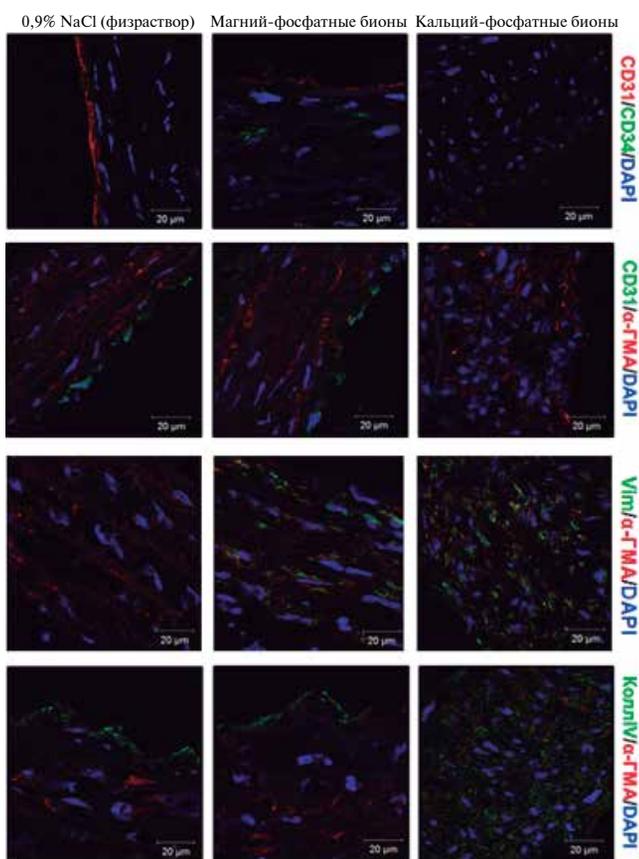


Рис. 4. Иммунофлуоресцентное окрашивание криосрезов брюшных аорт крыс.

Сокращения: CD31 — маркер зрелых эндотелиальных клеток, CD34 — маркер эндотелиальных прогениторных клеток, α-гладкомышечный актин (α-GMA) — маркер гладкомышечных клеток, виментин (Vim) — маркер фибробластов, коллаген IV типа (КоллIV) — маркер экстрацеллюлярного матрикса, DAPI — ядерный краситель 4',6-диамидино-2-фенилиндол.

в то время как введение МФБ не оказывало эндотелиотоксического действия. Пентахромное окрашивание на фибрин и все компоненты сосудистой ткани (коллаген, эластин, гладкую мышечную ткань и основное

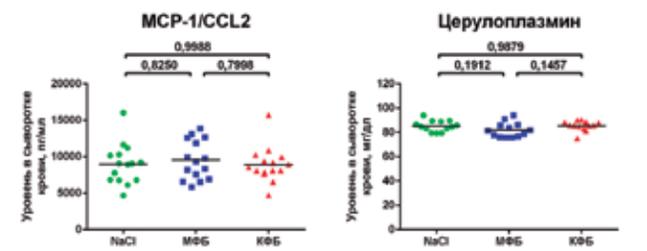


Рис. 5. Уровни провоспалительных молекул моноцитарного хемоаттрактантного/хемотаксического белка-1 (MCP-1/CCL2) и церулоплазмينا в сыворотке крови крыс при внутривенном введении МФБ и КФБ.

вещество) по Расселлу-Мовату позволило подтвердить локализацию внутренней эластической мембраны и оценить состояние всех компонентов сосудистой стенки в отдельности (рис. 2).

Качественная и количественная оценка гипертрофии интимы показала, что при внутривенном введении КФБ частота и выраженность патологического ремоделирования сосудистой стенки (в частности, гипертрофии интимы) брюшной аорты у животных, которым вводили КФБ, многократно и статистически значимо отличалась как от контрольной группы крыс, которым вводили физиологический раствор, так и от животных, которым вводили МФБ (рис. 3).

При сочетанной окраске на CD31 и CD34 был выявлен монослой CD31+CD34- клеток, указывающий на то, что реэндотелизация брюшной аорты после повреждения баллоном в ходе ангиопластики и последующей внутривенной инъекции бионов осуществляется по механизму миграции и пролиферации зрелых эндотелиальных клеток с неповрежденного эндотелия, а не по механизму адгезии и дифференцировки эндотелиальных прогениторных клеток из кровотока. Сочетанное окрашивание на CD31 и α-GMA выявило значительное количество CD31-α-GMA+ клеток, свидетельствующих о том, что гипертрофия интимы обусловлена миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток из меди, в то время как сочетанное окрашивание на виментин и α-GMA также показало присутствие миофиibroбластов (виментин+α-GMA+ клеток), предположительно образовавшихся в результате активации фибробластов базальной мембраны и мигрировавших фибробластов адвентиции. При сочетанном окрашивании на α-гладкомышечный актин и коллаген IV типа обнаружено, что неоинтима содержит большое количество коллагена IV типа, локализованного в экстрацеллюлярном матриксе вокруг клеток мезенхимального ряда (гладкомышечных клеток и миофиibroбластов), детектируя их синтетическую активность (рис. 4).

Измерение уровня провоспалительных молекул моноцитарного хемоаттрактантного/хемотаксического белка-1 (monocyte chemoattractant protein 1, monocyte chemotactic protein 1, MCP-1/CCL2) и церу-

лоплазмина в сыворотке крови прооперированных крыс методом иммуноферментного анализа выявило отсутствие повышения их концентрации при внутривенном введении бионов (рис. 5).

Обсуждение

Несмотря на то, что существует ряд исследований, показывающих как цитотоксическое [6, 10-12], так и эндотелиотоксическое [6] действие КФБ, природа их токсического действия остается неизвестной: неясно, специфично оно только для данного типа бионов или же для всех типов наночастиц корпускулярной природы. Ответ на данный вопрос позволит улучшить понимание механизмов триггерной роли КФБ в развитии атеросклероза, что может способствовать разработке новых средств антикальцифицирующей терапии, которая может быть применена в профилактике и лечении этой патологии [13, 14]. Для оценки специфичности эндотелиотоксического действия КФБ в качестве группы сравнения были искусственно синтезированы МФБ, имеющие аналогичные форму, диаметр, элементный состав (за исключением наличия магния и кратно более низкого содержания кальция), функциональные группы и органический состав, однако характеризующиеся другой химической формулой соединения (магния фосфат гидрат вместо гидроксиапатита) (собственные неопубликованные данные). В данном исследовании выявлено, что частота и выраженность гипертрофии интимы при внутривенном введении КФБ была многократно выше по сравнению с МФБ. Таким образом, внутривенное введение МФБ не вызывало существенных патологических изменений в аорте, что доказывает специфичность эндотелиотоксического действия КФБ *in vivo*.

Целостность и функциональная активность эндотелия играют ключевую роль в его устойчивости к атерогенезу [15-18]. Факторы сердечно-сосудистого риска инициируют повреждение эндотелия и каскад провоспалительных событий [15-18], что приводит к инфильтрации интимы липидами и моноцитами с их последующей дифференцировкой в макрофаги, формированию пенных клеток в результате поглощения липидов макрофагами и деградации базальной мембраны вследствие действия матриксдеградирующих ферментов. В результате этого происходит миграция гладкомышечных клеток из медиа и фибробластов из адвентиции в интиму с их дальнейшей пролиферацией и постепенным переходом на синтетический фенотип, сопровождающийся активным синтезом ими белков экстрацеллюлярного матрикса, что в конечном счете приводит к образованию неоинтимы [16-19]. Наибольший объем неоинтимы составляют именно белки экстрацеллюлярного матрикса [17-20]. Поскольку внутривенное введение КФБ после ангиопластики брюшной аорты вызывало

гипертрофию интимы, характеризующуюся большим количеством гладкомышечных клеток, миофибробластов и белка экстрацеллюлярного матрикса коллагена IV типа в неоинтиму, можно предположить, что воздействие КФБ запускает по меньшей мере некоторые характерные для атерогенеза процессы. Присутствие коллагена IV типа, локализованного вокруг множественных гладкомышечных клеток и миофибробластов в неоинтиму, указывало на их синтетический фенотип, характерный для ранних стадий развития атеросклероза.

В ряде исследований говорилось о прогениторных (CD34+) клетках, циркулирующих в крови и обладающих способностью адгезироваться к поврежденным участкам эндотелия, где они дифференцируются в зрелые эндотелиальные клетки, тем самым играя ведущую роль в регенерации функционально активного эндотелия после повреждения [21-24]. В то же время встречаются работы, показывающие, что процесс восстановления поврежденного эндотелия опосредован исключительно миграцией и пролиферацией зрелых (CD31+CD34-) эндотелиальных клеток с соседних участков здорового эндотелия [25, 26]. Выявленный нами монослой зрелых CD31+CD34- клеток свидетельствует в пользу того, что реэндотелизация брюшной аорты крыс после ангиопластики и экспозиции поврежденного сегмента КФБ проходит именно по такому механизму репарации. При этом неоинтима также подвергалась реэндотелизации зрелыми CD31+CD34- клетками.

Известно, что циркулирующие в периферической крови молекулы системного воспаления также способствуют нарушению эндотелиального гомеостаза и развитию дисфункции эндотелия [19, 27, 28]. При внутривенном введении КФБ и МФБ не было выявлено повышения концентраций молекул системного воспаления MCP-1/CCL2 и церулоплазмина в сыворотке крови прооперированных крыс. Данные наблюдения указывают на то, что токсические эффекты КФБ для эндотелия обусловлены их прямым воздействием на эндотелиальные клетки, а не опосредованы развитием системного воспалительного ответа и воздействием молекул воспаления из системного кровотока.

Клиническая значимость феномена образования КФБ в крови обусловлена повышенной склонностью сыворотки крови пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью и больных артериальной гипертензией к формированию КФБ в сравнении с условно здоровыми донорами крови [29]. Кроме того, повышенная склонность сыворотки крови к формированию КФБ ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у пациентов с хронической болезнью почек 3 и 4 стадий [30], а также у больных терминальной хронической почечной недостаточностью [31], включая перенесших трансплантацию

почки [32, 33]. При этом пациенты с увеличенной склонностью сыворотки крови к формированию КФБ характеризуются повышенным риском смерти как от всех, так и отдельно от сердечно-сосудистых причин [32, 33], а также повышенным риском развития инфаркта миокарда и заболеваний периферических артерий [31]. Поэтому как с позиции фундаментальной кардиологии, так и с клинической точки зрения представляется важным подробное изучение механизмов патогенного и, в частности, эндотелиотоксического действия КФБ.

Заключение

Внутривенное введение КФБ при индуцированном повреждении брюшной аорты вызывает

развитие гипертрофии интимы, свидетельствующей об их выраженной токсичности для эндотелия и являющейся характерным признаком атеросклероза. В то же время аналогичное внутривенное введение МФБ не вызывало подобных патологических изменений в аорте, что доказывает специфичность эндотелиотоксического действия КФБ *in vivo*.

Конфликт интересов. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного проекта № 17-04-00570 “Оценка специфичности токсического действия кальций-фосфатных бионов на эндотелий”.

Литература

- Lind L, Skarfors E, Berglund L, et al. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(8):967-73. doi:10.1016/S0895-4356(97)00104-2.
- Foley RN, Collins AJ, Ishani A, et al. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 2008;156(3):556-63. doi:10.1016/j.ahj.2008.05.016.
- Larsson TE, Olauson H, Hagström E, et al. Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):333-9. doi:10.1161/ATVBAHA.109.196675.
- Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(18):1477-82. doi:10.1001/jama.279.18.1477.
- Sun XL, Zie QY, Guo GL, et al. Serum fetuin-A levels in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:691540. doi:10.1155/2014/691540.
- Kutikhin AG, Velikanova EA, Mukhamdiyarov RA, et al. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. *Sci Rep.* 2016;6:27255. doi:10.1038/srep27255.
- Wu CY, Young L, Young D, et al. Bions: a family of biomimetic mineralo-organic complexes derived from biological fluids. *PLoS One.* 2013;8(9):e75501. doi:10.1371/journal.pone.0075501.
- Sin'kov MA, Filip'ev DE, Sevost'yanova VV, et al. Experimental model of rat aorta angioplasty with a paclitaxel releasing balloon catheter. *Bull Exp Biol Med.* 2013;156(9):392-5.
- Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th edition. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. doi:10.17226/12910.
- Aghagolzadeh P, Bachtler M, Bijarnia R, et al. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- α . *Atherosclerosis.* 2016;251:404-14. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.044.
- Smith ER, Hanssen E, McMahon LP, et al. Fetuin-A-containing calciprotein particles reduce mineral stress in the macrophage. *PLoS One.* 2013;8(4):e69094. doi:10.1371/journal.pone.0060904.
- Peng HH, Wu CY, Young D, et al. Physicochemical and biological properties of biomimetic mineralo-protein nanoparticles formed spontaneously in biological fluids. *Small.* 2013;9(13):2297-307. doi:10.1002/smll.201202270.
- Escobar E, Lamas GA, Mark DB, et al. The effect of an EDTA-based chelation regimen on patients with diabetes mellitus and prior myocardial infarction in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7(1):15-24. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000663.
- Peguro JG, Arenas I, Lamas GA. Chelation therapy and cardiovascular disease: connecting scientific silos to benefit cardiac patients. *Trends Cardiovasc Med.* 2014;24(6):232-40. doi:10.1016/j.tcm.2014.06.002.
- Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium — Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis.* 2016;248:97-109. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.
- Jensen HA, Mehta JL. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(9):1021-33. doi:10.1080/14779072.2016.1207527.
- Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-36. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
- Yurdagül A, Finney AC, Woolard MD, et al. The arterial microenvironment: the where and why of atherosclerosis. *Biochem J.* 2016;473(10):1281-95. doi:10.1042/BJ20150844.
- Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:508-19. doi:10.1038/nri1882.
- Xu J, Shi GP. Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(11):2106-19. doi:10.1016/j.bbdis.2014.07.008.
- Hristov M, Erl W, Linder S, et al. Apoptotic bodies from endothelial cells enhance the number and initiate the differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. *Blood.* 2004;104(9):2761-6. doi:10.1182/blood-2003-10-3614.
- Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation.* 2005;111(22):2981-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.504340.
- Banerjee S, Brilakis E, Zhang S, et al. Endothelial progenitor cell mobilization after percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis.* 2006;189(1):70-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.026.
- Zhao J, Mitrofan CG, Appleby SL, et al. Disrupted endothelial cell layer and exposed extracellular matrix proteins promote capture of late outgrowth endothelial progenitor cells. *Stem Cells Int.* 2016; 2016:1406304. doi:10.1155/2016/1406304.
- Hagensen MK, Shim J, Falk E, et al. Flanking recipient vasculature, not circulating progenitor cells, contributes to endothelium and smooth muscle in murine allograft vasculopathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:808-13. doi:10.1161/ATVBAHA.110.221184.
- Hagensen MK, Raarup MK, Mortensen MB, et al. Circulating endothelial progenitor cells do not contribute to regeneration of endothelium after murine arterial injury. *Cardiovasc Res.* 2012;93(2):211-2. doi:10.1093/cvr/cvr342.
- Moss JW, Ramji DP. Cytokines: roles in atherosclerosis disease progression and potential therapeutic targets. *Future Med Chem.* 2016;8(11):1317-30. doi:10.4155/fmc-2016-0072.
- Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(6):673-85. doi:10.1016/j.cytogfr.2015.04.003.
- Prujm M, Lu Y, Megdiche F, et al. Serum calcification propensity is associated with renal tissue oxygenation and resistive index in patients with arterial hypertension or chronic kidney disease. *J Hypertens.* 2017;35(10):2044-52. doi:10.1097/HJH.0000000000001406.
- Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, et al. Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(2):339-48. doi:10.1681/ASN.2013060635.
- Pasch A, Block GA, Bachtler M, et al. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(2):315-22. doi:10.2215/CJN.04720416.
- Keyzer CA, de Borst MH, van den Berg E, et al. Calcification Propensity and Survival among Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):239-48. doi:10.1681/ASN.2014070670.
- Dahle DO, Åsberg A, Hartmann A, et al. Serum Calcification Propensity Is a Strong and Independent Determinant of Cardiac and All-Cause Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2016;16(1):204-12. doi:10.1111/ajt.13443.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АХИЛЛОВЫХ СУХОЖИЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Генкель В. В., Колядич М. И., Лебедев Е. В., Кузнецова А. С., Портнова Р. Г., Шапошник И. И.

Цель. Изучить морфометрические показатели ахилловых сухожилий у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) и выявить факторы, ассоциирующиеся с увеличением их размеров.

Материал и методы. В исследование были включены 100 пациентов с тяжелой первичной гиперлипидемией, определяемой как повышение общего холестерина $\geq 7,5$ ммоль/л и/или холестерина липопротеинов низкой плотности $\geq 4,9$ ммоль/л. Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна. Ультразвуковое исследование ахилловых сухожилий проводили на ультразвуковом аппарате высокого/экспертного класса Samsung Medison EKO 7 (Япония) линейным датчиком с частотой 7-16 МГц. Толщину ахиллова сухожилия (передней-задний размер (ПЗР)) измеряли во время сканирования в продольном сечении, ширину (поперечный размер (ПР)) — при сканировании в поперечном сечении. Измерения проводили на 2 см проксимальнее пяточной кости.

Результаты. Определенный/вероятный диагноз СГХС имели 32 (32,0%) пациентов. У пациентов с определенным/вероятным диагнозом СГХС по шкале DLCN средние значения ПЗР были значимо выше в сравнении с пациентами, набравшими 5 и менее баллов — 5,50 (4,70-6,10) мм против 5,00 (4,50-5,40), соответственно ($p=0,04$). ПР ахилловых сухожилий среди данной категории пациентов также был статистически значимо выше в сравнении с остальными пациентами — 14,0 (12,9-15,4) мм и 13,2 (12,2-14,2) мм, соответственно ($p=0,04$). При проведении корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи между ростом пациентов и ПЗР ахилловых сухожилий ($r=0,34$; $p=0,001$), ПР ахилловых сухожилий ($r=0,28$; $p=0,01$), толщиной комплекса интима-медиа левой общей сонной артерии и ПР ахилловых сухожилий ($r=0,21$; $p=0,05$), количеством атеросклеротических бляшек и ПР ахилловых сухожилий ($r=0,26$; $p=0,01$), суммарным процентом стенозирования сонных артерий (СуммСтСА) и ПР ахилловых сухожилий ($r=0,27$; $p=0,01$), максимальным процентом стенозирования сонных артерий и ПР ахилловых сухожилий ($r=0,28$; $p=0,007$). По данным регрессионного анализа факторами, ассоциирующиеся с увеличением толщины ахилловых сухожилий более 75 перцентиля, являлись мужской пол, сахарный диабет, рост, инфаркт миокарда у родственников, СуммСтСА и холестерин липопротеинов высокой плотности.

Заключение. У пациентов с определенным/вероятным диагнозом СГХС средние значения ширины и толщины ахилловых сухожилий были значимо выше в сравнении с остальными пациентами. По данным регрессионного анализа факторами, ассоциирующиеся с увеличением толщины ахилловых сухожилий более 75 перцентиля, являлись мужской пол, сахарный диабет, рост, инфаркт

миокарда у родственников, СуммСтСА и холестерин липопротеинов высокой плотности.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):39–44
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-39-44>

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, ахилловы сухожилия, каротидный атеросклероз, сахарный диабет.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия.

Генкель В. В. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5902-3803, ResearcherID: O-3838-2018, Колядич М. И. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0168-1480, ResearcherID: O-4076-2018, Лебедев Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7954-2990, ResearcherID: O-3820-2018, Кузнецова А. С. — ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-0357-5702, ResearcherID: D-574-2015, Портнова Р. Г. — студент по специальности "Лечебное дело", ORCID: 0000-0003-1952-2215, ResearcherID: O-3822-2018, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730, ResearcherID: O-3864-2018.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): henkel-07@mail.ru

DLCN — Dutch Lipid Clinic Network, АСБ — атеросклеротическая бляшка, МаксСтСА — максимальный стеноз сонных артерий, ОХС — общий холестерин, ПЗР — передне-задний размер, ПР — поперечный размер, СуммСтСА — суммарный стеноз сонных артерий, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 08.12.2017

Рецензия получена 29.01.2018

Принята к публикации 02.02.2018

ULTRASOUND EXAMINATION OF ACHILLES TENDONS IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Genkel V. V., Kolyadich M. I., Lebedev E. V., Kuznetsova A. S., Portnova R. G., Shaposhnik I. I.

Aim. To assess the morphometric characteristics of Achilles tendons in patients with familial hypercholesterolemia (FH) and to identify factors associated with an increase in their size.

Material and methods. Totally, 100 patients included, with severe primary hyperlipidemia, defined as an increase in total cholesterol $\geq 7,5$ mM/L and/or low-density lipoprotein cholesterol $\geq 4,9$ mM/L. All patients underwent duplex scanning of carotid arteries. Ultrasound examination of the Achilles tendons was carried out on an expert class ultrasound equipment Samsung Medison EKO 7 (Japan) with a linear sensor, frequency of 7-16 MHz. Thickness of the Achilles tendon (anterior-posterior dimension (APD)) was measured during scanning in the longitudinal section, width (transverse dimension (TD)) — scanning in the cross section. The measurements were made 2 cm proximal to the calcaneus.

Results. Among the participants, 32 (32,0%) had definite/probable diagnosis of FH. In patients with definite/probable FH the mean values of APD were significantly higher in comparison with patients scored 5 or less points (DLCN) — 5,50 (4,70-6,10) mm vs.

5,00 (4,50-5,40), respectively ($p=0,04$). TD of Achilles tendons among this category of patients was also statistically significantly higher in comparison with the rest of patients — 14,0 (12,9-15,4) mm and 13,2 (12,2-14,2) mm, respectively ($p=0,04$). In correlation analysis, the relationship between the growth of patients and the APD of the Achilles tendons ($r=0,34$, $p=0,001$), the TD of the Achilles tendon ($r=0,28$, $p=0,009$), CIMT and TD of the Achilles tendons ($r=0,21$, $p=0,05$), amount of carotid plaques and TD of the Achilles tendon ($r=0,26$, $p=0,01$), total percentage of stenosis of the carotid arteries and the TD of the Achilles tendons ($r=0,27$, $p=0,01$), maximum percentage of stenosis of the carotid arteries and the TD of the Achilles tendons ($r=0,28$, $p=0,007$). According to regression analysis, factors associated with an increase in thickness of the Achilles tendons for more than 75 percentiles were male sex, diabetes mellitus, height, myocardial infarction in relatives, total percentage of stenosis of the carotid arteries and high-density lipoproteide cholesterol.

Conclusion. In patients with definite/probable FH, mean values of width and thickness of the Achilles tendons were significantly higher in comparison with the

rest of the patients. According to regression analysis, the factors associated with the increase in thickness of the Achilles tendons from more than 75 percentiles were male sex, diabetes mellitus, height, myocardial infarction in relatives, total percentage of stenosis of the carotid arteries and HDL high-density lipoprotein cholesterol.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):39–44

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-39-44>

Key words: familial hypercholesterolemia, Achilles tendons, carotid atherosclerosis, diabetes mellitus.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — одно из наиболее распространенных моногенных заболеваний, приводящее к увеличению уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и связанное с увеличением риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность СГХС в Российской Федерации по данным А. И. Ершовой и др. составляет один случай на 108 человек (0,92%), что существенно превышает встречаемость СГХС в европейской популяции — от 1:200 до 1:250 [1, 2].

На сегодняшний день, несмотря на прогресс в изучении наследственных нарушений липидного обмена, в большинстве случаев СГХС остается не диагностированной. Диагностика СГХС основана на анализе фенотипических проявлений и использовании клинических диагностических критериев — голландских (Dutch Lipid Clinic Network) и британских (Simon Broome Registry) [3]. Генетическое тестирование существенно облегчает постановку диагноза, однако, по целому ряду причин используется крайне редко во всем мире (за исключением Норвегии и Нидерландов) в реальной клинической практике [4]. Сложности постановки диагноза СГХС диктуют необходимость поиска и внедрения в клиническую практику альтернативных диагностических методик, которые бы позволили оптимизировать диагностику СГХС. Одним из таких методов является ультразвуковое сканирование ахилловых сухожилий, которое активно изучается в популяции лиц с СГХС.

Ультразвуковое исследование ахилловых сухожилий является ценным диагностическим методом в оценке их структуры и морфометрических показателей с хорошей внутри- и межоператорской воспроизводимостью [5]. В целом ряде исследований установлена возможность раннего выявления сухожильных ксантом с помощью ультразвукового исследования [6]. Помимо этого, было установлено, что пациенты с СГХС отличаются большими размерами ахилловых сухожилий даже в отсутствии сформированных сухожильных ксантом. Это способствовало разработке диагностических критериев СГХС, основанных на увеличении толщины ахилловых сухожилий. Так, например, в исследовании Junyent M, et al. увеличение толщины ахилловых сухожилий у мужчин старше 45 лет более 5,7 мм позволяло диагностировать

Conflicts of Interest: nothing to declare.

South-Ural State Medical University of the Ministry of Health, Chelyabinsk, Russia.

Genkel V.V. ORCID: 0000-0001-5902-3803, Kolyadich M.I. ORCID: 0000-0002-0168-1480, Lebedev E. V. ORCID: 0000-0002-7954-2990, Kuznetsova A. S. ORCID: 0000-0002-0357-5702, Portnova R. G. ORCID: 0000-0003-1952-2215, Shaposhnik I. I. ORCID: 0000-0002-7731-7730.

СГХС с чувствительностью 75% и специфичностью 89% [7]. В работе Michikura M, et al. увеличение толщины ахилловых сухожилий у женщин более 5,5 мм с чувствительностью 80% и специфичностью 81% позволяло установить диагноз СГХС [8]. В японских клинических рекомендациях утолщение ахилловых сухожилий по данным рентгенологического исследования в мягкой области спектра (soft X-ray) более 9,0 мм является диагностическим критерием СГХС.

Кроме того, в последние несколько лет были получены данные об изменениях ахилловых сухожилий при широком спектре метаболических нарушений и заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), гиперурикемия, ожирение, алкаптонурия и т.д. [9]. Таким образом, изменения ахилловых сухожилий по данным лучевых методов исследования являются перспективным неинвазивным маркером широкого спектра метаболических нарушений. Это делает необходимым проведение крупных многоцентровых исследований, направленных как на установление референсных значений морфометрических показателей ахилловых сухожилий в отечественной популяции, так и на изучение особенностей ультразвуковой морфологии ахилловых сухожилий в российской популяции лиц с нарушениями липидного обмена и другими метаболическими расстройствами.

Цель исследования: изучить морфометрические показатели ахилловых сухожилий у пациентов с СГХС и выявить факторы, ассоциирующиеся с увеличением их размеров в исследуемой когорте пациентов.

Материал и методы

В исследование были включены 100 пациентов с тяжелой первичной гиперхолестеринемией, определяемой как повышение общего холестерина (ОХС) $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критериями не включения являлись: вторичная гиперхолестеринемия (гипотиреоз, декомпенсированный СД, нефротический синдром, холестатические болезни печени и т.д.); снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²; онкологические заболевания с активностью процесса в предшествующие 5 лет; отказ от участия в исследовании; травматические повреждения ахилловых сухожилий в анамнезе; возраст

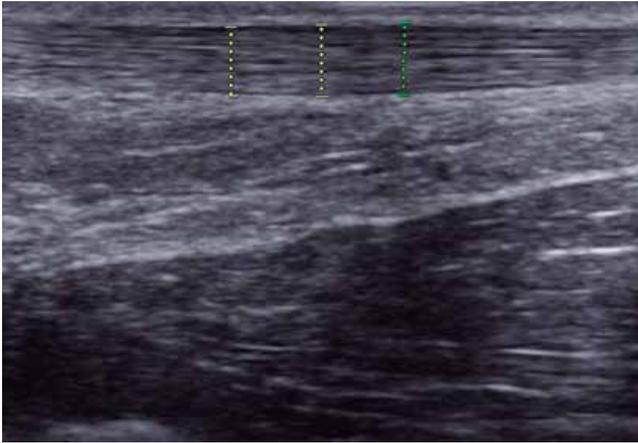


Рис. 1. Измерение ПЗР ахиллового сухожилия.



Рис. 2. Измерение ПР ахиллового сухожилия.

младше 18 лет. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Использовали методы общеклинического исследования: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальное исследование. В план лабораторного исследования входили ОХС, ХС ЛНП, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ).

Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна. Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: общие сонные артерии (ОСА) с бифуркацией ОСА, внутренние сонные артерии (ВСА), наружные сонные артерии из переднего и латерального доступа. Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) ОСА определяли в автоматическом режиме (функция AutoIMT) с обеих сторон в дистальной трети ОСА на 1 см проксимальнее бифуркации ОСА из переднего доступа. Среднюю ТКИМ ОСА (ТКИМ_{ср}) определяли по формуле:

$$\text{ТКИМ}_{\text{ср}} = (\text{ТКИМ ОСА}_{\text{слева}} + \text{ТКИМ ОСА}_{\text{справа}}) / 2.$$

Атеросклеротической бляшкой (АСБ) считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм или на 0,5 мм больше окружающей ТКИМ, либо на 50% больше ТКИМ прилежащих участков ОСА. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда. Процент стеноза определяли непосредственно в месте локализации АСБ, что соответствовало методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). В случае выявления АСБ, стенозирующих просвет сосудов, рассчитывали суммарное значение стенозирования сонных артерий (СуммСтСА), представляющее собой сумму процентов всех стено-

зов сонных артерий с обеих сторон, а также определяли максимальный процент стеноза у конкретного пациента (МаксСтСА).

Ультразвуковое исследование ахилловых сухожилий проводили на ультразвуковом аппарате высокого/экспертного класса Samsung Medison ЕКО 7 (Япония) линейным датчиком с частотой 7-16 МГц. Исследования выполнялись одним оператором. Пациент располагался в горизонтальном положении на животе так, чтобы стопы свободно свисали с края кушетки. Ахилловы сухожилия с обеих сторон осматривали в продольном и поперечном сечении от бугристости пяточной кости до места слияния икроножной и камбаловидной мышцы [10]. Датчик во время сканирования и проводимых измерений располагали строго под углом 90° к сухожилию. Толщину ахиллова сухожилия (передне-задний размер — ПЗР) измеряли во время сканирования в продольном сечении (три измерения с последующим выбором среднего значения), ширину (поперечный размер — ПР) — при сканировании в поперечном сечении. Измерения проводили на 2 см проксимальнее пяточной кости [7]. На рисунках 1 и 2 изображены измерения ПЗР и ПР ахилловых сухожилий.

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 22. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали следующими статистиками: средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (СО) в случае нормального распределения показателя, медианой (Ме) с указанием интерквартильного интервала (ИИ) в случае ненормального распределения переменных. Для проверки распределения на предмет соответ-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов обеих групп

| Признак | Пациенты (n=100) |
|---|------------------|
| Возраст, лет, Me (ИИ) | 55,0 (51,0-61,0) |
| Мужчины, n (%) | 39 (39,0) |
| Рост, см, Me (ИИ) | 165 (160-170) |
| Вес, кг, Me (ИИ) | 73,0 (66,7-84,2) |
| ИМТ, кг/м ² , Me (ИИ) | 26,8 (24,5-29,3) |
| ОТ, см, Me (ИИ) | 88,0 (80,0-99,2) |
| Абдоминальное ожирение, n (%) | 48 (48,0) |
| Курение, n (%) | 26 (26,0) |
| ИБС, n (%) | 28 (28,0) |
| ПИК, n (%) | 9 (9,00) |
| Реваскуляризация миокарда, n (%) | 7 (7,00) |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 66 (66,0) |
| ОНМК в анамнезе, n (%) | 11 (11,0) |
| Хроническая сердечная недостаточность, n (%) | 10 (10,0) |
| Сухожильные ксантомы, n (%) | 5 (5,00) |
| Определенный диагноз СГХС (DLCN >8 б.), n (%) | 9 (9,00) |
| Вероятный диагноз СГХС (DLCN 6-8 б.), n (%) | 23 (23,0) |
| Возможный диагноз СГХС (DLCN 3-5 б.), n (%) | 55 (55,0) |
| Маловероятный диагноз СГХС (DLCN 0-2 б.), n (%) | 13 (13,0) |
| Дезагреганты, n (%) | 41 (41,0) |
| Бета-адреноблокаторы, n (%) | 27 (27,0) |
| Ингибиторы АПФ/БРА, n (%) | 32 (32,0) |
| Статины, n (%) | 34 (34,0) |
| ОХС, ммоль/л, Me (ИИ) | 8,11 (7,72-8,78) |
| ХС ЛНП, ммоль/л, Me (ИИ) | 5,77 (5,22-6,34) |
| ХС ЛВП, ммоль/л, Me (ИИ) | 1,40 (1,11-1,70) |
| ТГ, ммоль/л, Me (ИИ) | 1,86 (1,40-2,59) |

Сокращения: DLCN — Dutch Lipid Clinic Network, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИИ — интерквартильный интервал, ОТ — объем талии, ПИК — постинфарктный кардиосклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, БРА — блокаторы рецептора ангиотензина II, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды, СГХС — семейная гиперхолестеринемия.

ствия нормальному закону использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена (для определения взаимосвязи качественных и количественных показателей) и Пирсона (с целью определения взаимного влияния между количественными показателями). Для оценки значимости различий между группами использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для определения факторов, ассоциированных с увеличением риска обнаружения утолщения ахилловых сухожилий, проводили пошаговую логистическую регрессию.

Результаты

Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 2

Данные инструментальных методов исследования

| Признак | Пациенты (n=100) |
|--|------------------|
| ТКИМ ЛОСА, мм, Me (ИИ) | 0,81 (0,70-0,92) |
| ТКИМ ПОСА, мм, Me (ИИ) | 0,80 (0,70-0,92) |
| ТКИМср ОСА, мм, Me (ИИ) | 0,82 (0,70-0,91) |
| АСБ в ОСА, n (%) | 74 (74,0) |
| Стеноз ЛОСА, %, М (СО) | 18,2 (17,0) |
| Стеноз ПОСА, %, М (СО) | 21,0 (19,2) |
| Стеноз ЛВСА, %, М (СО) | 16,1 (8,23) |
| Стеноз ПВСА, %, М (СО) | 19,5 (8,64) |
| МаксСтСА, %, Me (ИИ) | 29,0 (15,0-38,0) |
| СуммСтСА, %, Me (ИИ) | 38,0 (15,0-68,0) |
| ПЗР ахилловых сухожилий | |
| ПЗР ахилловых сухожилий слева, мм, Me (ИИ) | 5,20 (4,70-5,50) |
| ПЗР ахилловых сухожилий справа, мм, Me (ИИ) | 5,10 (4,60-5,60) |
| Средние значения ПЗР ахилловых сухожилий, мм, Me (ИИ) | 5,20 (4,60-5,50) |
| Средние значения ПЗР ахилловых сухожилий у мужчин, мм, Me (ИИ) | 5,40 (4,80-5,90) |
| Средние значения ПЗР ахилловых сухожилий у женщин, мм, Me (ИИ) | 5,00 (4,60-5,30) |
| ПР ахилловых сухожилий | |
| ПР ахилловых сухожилий слева, мм, Me (ИИ) | 13,2 (12,3-14,8) |
| ПР ахилловых сухожилий справа, мм, Me (ИИ) | 13,4 (12,5-14,2) |
| Средние значения ПР ахилловых сухожилий, мм, Me (ИИ) | 13,4 (12,3-14,4) |
| Средние значения ПР ахилловых сухожилий у мужчин, мм, Me (ИИ) | 13,9 (12,9-14,8) |
| Средние значения ПР ахилловых сухожилий у женщин, мм, Me (ИИ) | 13,2 (12,2-14,2) |

Сокращения: ИИ — интерквартильный интервал, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ОСА — общая сонная артерия, ЛОСА — левая общая сонная артерия, ПОСА — правая общая сонная артерия, ЛВСА — левая общая сонная артерия, ПВСА — правая общая сонная артерия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, МаксСтСА — максимальный стеноз сонных артерий, СуммСтСА — суммарный стеноз сонных артерий, ПЗР — передне-задний размер, ПР — поперечный размер.

Как следует из таблицы 1, определенный/вероятный диагноз СГХС имели 32,0% пациентов. Следует отметить невысокую частоту приема статинов пациентами на момент включения в исследование.

В таблице 2 представлены данные ультразвукового сканирования артерий каротидного бассейна и ахилловых сухожилий.

При анализе ультрасонографических размеров ахилловых сухожилий в исследуемой когорте пациентов необходимо отметить, что ПЗР ахиллова сухожилия был статистически значимо выше у лиц мужского пола в сравнении с женщинами ($p=0,01$), равно как и ПР ($p=0,04$).

У пациентов с определенным/вероятным диагнозом СГХС по шкале DLCN средние значения ПЗР были значимо выше в сравнении с пациентами, набравшими 5 и менее баллов — 5,50 (4,70-6,10) мм

Таблица 3

Факторы, ассоциирующиеся с увеличением толщины ахилловых сухожилий

| Признак | B | Отношение шансов | 95% ДИ | p |
|----------------------------------|-------|------------------|-----------|--------|
| Мужской пол | 1,85 | 6,42 | 2,47-16,6 | 0,0001 |
| Сахарный диабет | 1,71 | 5,57 | 1,05-29,4 | 0,04 |
| Инфаркт миокарда у родственников | 1,23 | 3,43 | 1,22-9,64 | 0,02 |
| Рост | 0,10 | 1,11 | 1,05-1,18 | 0,0001 |
| СуммСтСА | 0,01 | 1,01 | 1,00-1,02 | 0,04 |
| ХС ЛВП | -1,16 | 0,31 | 0,10-0,96 | 0,04 |

Сокращения: В — коэффициент логистической регрессии, 95% ДИ — 95% доверительный интервал, СуммСтСА — суммарный стеноз сонных артерий, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

против 5,00 (4,50-5,40), соответственно ($p=0,04$). ПР ахилловых сухожилий среди пациентов с определенным/вероятным диагнозом СГХС также был статистически значимо выше в сравнении с остальными пациентами — 14,0 (12,9-15,4) мм и 13,2 (12,2-14,2) мм, соответственно ($p=0,04$).

При проведении корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи между ростом пациентов и ПЗР ахилловых сухожилий ($r=0,34$; $p=0,001$), ПР ахилловых сухожилий ($r=0,28$; $p=0,009$), ТКИМ левой ОСА и ПР ахилловых сухожилий ($r=0,21$; $p=0,05$), количеством АСБ и ПР ахилловых сухожилий ($r=0,26$; $p=0,01$), степенью стенозирования левой внутренней сонной артерии и ПЗР ахилловых сухожилий ($r=0,22$; $p=0,04$), стенозированием правой внутренней сонной артерии и ПЗР ахилловых сухожилий ($r=0,32$; $p=0,002$), СуммСтСА и ПР ахилловых сухожилий ($r=0,27$; $p=0,01$), МаксСтСА и ПР ахилловых сухожилий ($r=0,28$; $p=0,007$). С целью выявления факторов, ассоциирующихся с увеличением ПЗР ахилловых сухожилий более 75 перцентиля, была проведена однофакторная логистическая регрессия, результаты которой отражены в таблице 3.

Обсуждение

Патогенез поражения ахилловых сухожилий у пациентов с СГХС сложен и изучение его продолжается. В настоящее время предполагается, что циркулирующие в системном кровотоке ЛНП аккумулируются в сухожилиях и подвергаются оксидации. Окисленные ЛНП содержат модифицированные фосфолипиды, изопростаны, лизофосфатидную кислоту и т.д. Данные вещества запускают каскад воспалительных реакций, нарушающих локальный тканевой гомеостаз сухожилия, что приводит к изменению метаболизма ткани сухожилия, а в дальнейшем — к изменению его структуры на микро- и макроскопическом уровнях [11].

В проведенном исследовании пациенты с определенным/вероятным диагнозом СГХС отличались большей толщиной и шириной ахилловых сухожилий

в сравнении с остальными пациентами. При этом увеличение ПР и ПЗР сухожилий прямо коррелировало с тяжестью каротидного атеросклероза. Полученные результаты согласуются с данными опубликованных исследований. В работе Simoni F, et al. пациенты с СГХС отличались большей толщиной ахилловых сухожилий в сравнении с группой контроля, а также были установлены корреляционные взаимосвязи между ТКИМ ОСА и толщиной сухожилий [12].

При проведении однофакторной логистической регрессии факторами, ассоциирующимися с увеличением толщины ахилловых сухожилий, были мужской пол, рост, СД, инфаркт миокарда у родственников, ХС ЛВП и СуммСтСА. В исследовании R. de Mello, et al., у женщин также были выявлены статистически значимо меньшие значения ПЗР и ПЗ ахиллова сухожилия в сравнении с мужчинами, при этом в других исследованиях также было обнаружено увеличение толщины ахилловых сухожилий у мужчин в сравнении с женщинами, а кроме того — прямые корреляционные взаимосвязи между толщиной сухожилий и ростом [13]. По данным экспериментальных исследований, богатая углеводами диета и гипергликемия способны существенно изменять метаболизм и регенеративные процессы ахилловых сухожилий, способствовать аккумуляции конечных продуктов гликозилирования в тканях сухожилия. Данные процессы ведут к изменениям структуры и биомеханики сухожилий у пациентов с СД [14]. В работе Ursini F, et al. толщина ахилловых сухожилий прямо коррелировала с уровнем глюкозы натощак [15]. Кроме того, среди пациентов с СД была обнаружена существенно большая частота выявления энтезопатий в сравнении с пациентами группы контроля.

По данным систематического обзора Tilley VJ, et al. среди пациентов с нарушениями структуры ахилловых сухожилий отмечались значимо большие значения ОХС, ХС ЛНП и ТГ, а также меньшие уровни ХС ЛВП в сравнении с контролем [12]. При этом в нескольких исследованиях были обнаружены зна-

чимые взаимосвязи между толщиной ахилловых сухожилий и показателями липидного обмена.

Заключение

У пациентов с определенным/вероятным диагнозом СГХС по шкале DLCN, набравшими более 5 баллов, средние значения ширины и толщины ахилловых сухожилий были значимо выше в сравнении с пациентами, набравшими 5 и менее баллов.

Выявлены взаимосвязи между увеличением размеров ахилловых сухожилий и ростом пациентов, ТКИМ

ОСА, количеством АСБ в сонных артериях, степенью стенозирования ВСА, СуммСтСА и МаксСтСА.

По данным регрессионного анализа, факторами, ассоциирующимися с увеличением толщины ахилловых сухожилий более 75 перцентиля, являлись мужской пол, СД, рост, инфаркт миокарда у родственников, СуммСтСА и ХС ЛВП.

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

Литература

- Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181148. doi:10.1371/journal.pone.0181148.
- Vallejo-Vaz AJ, Kondapally AA, Seshasai SR, et al. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration, Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolaemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: Rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration. *Atheroscler Suppl*. 2016;22:1-32. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.001.
- Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA, et al. Russian guidelines on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2016;4(25):21-9. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;4(25):21-9.
- Nordestgaard BG, Benn M. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? *Eur Heart J*. 2017;38(20):1580-3. doi:10.1093/eurheartj/ehx136.
- Johannsen F, Jensen S, Stallknecht SE, et al. Sonographic measurements of the achilles tendon, plantar fascia, and heel fat pad are reliable: A test-retest intra- and intertester study. *J Clin Ultrasound*. 2016;44(8):480-6. doi:10.1002/jcu.22365.
- Descamps OS, Leysen X, Van Leuven F, et al. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2001;157:514-8. doi:10.1016/S0021-9150(01)00533-0.
- Junyent M, Gilabert R, Zambón D, et al. The use of Achilles tendon sonography to distinguish familial hypercholesterolemia from other genetic dyslipidemias. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(10):2203-8. doi:10.1161/01.ATV.0000183888.48105.d1.
- Michikura M, Ogura M, Yamamoto M, et al. Achilles Tendon Ultrasonography for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia Among Japanese Subjects. *Circ J*. 2017;81(12):1879-85. doi:10.1253/circj.CJ-17-0041.
- Abate M, Schiavone C, Salini V, et al. Occurrence of tendon pathologies in metabolic disorders. *Rheumatology*. 2013;52(4):599-608. doi:10.1093/rheumatology/kes395.
- Dong Q, Fessell DP. Achilles Tendon Ultrasound Technique. *American Journal of Roentgenology*. 2009;193:173. doi:10.2214/AJR.09.3111.
- Tilley BJ, Cook JL, Docking SI et al. Is higher serum cholesterol associated with altered tendon structure or tendon pain? A systematic review. *Br J Sports Med*. 2015;49(23):1504-9. doi:10.1136/bjsports-2015-095100.
- Simoni F, Calabrò A, Vitturi N et al. Achilles Tendon Ultrasound in Familial Hypercholesterolemia — Diagnostic, prognostic and physiopathologic meaning. *Ultraschall in Med* 2013; 34-WS_SL16_01. doi:10.1055/s-0033-1354900.
- de Mello RAF, Marchiori E, dos Santos AA, et al. Morphometric evaluation of achilles tendon by ultrasound. *Radiol Bras*. 2006;39(3):161-5. doi:10.1590/S0100-39842006000300003.
- Couppé C, Svensson RB, Kongsgaard M, et al. Human Achilles tendon glycation and function in diabetes. *J Appl Physiol* (1985). 2016;120(2):130-7. doi:10.1152/jappphysiol.00547.2015.
- Ursini F, Arturi F, D'Angelo S, et al. High Prevalence of Achilles Tendon Enthesopathy Changes in Patients with Type 2 Diabetes Without Peripheral Neuropathy. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017;107(2):99-105. doi:10.7547/16-059.

РАДИАЦИОННОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНОЙ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Енисеева Е. С.^{1,2}, Протасов К. В.¹, Чернышева Н. Л.³, Багадаева Е. Ю.³, Стефаненкова А. А.⁴

Представлен клинический случай радиационного поражения сердца у 43-летней женщины спустя 15 лет после лучевой терапии лимфомы Ходжкина. В ходе клинического и инструментального обследования выявлен постлучевой констриктивный перикардит в сочетании с поражением аортального, митрального и трикуспидального клапанов. Проведено хирургическое лечение констриктивного перикардита. Получена его морфологическая верификация.

Российский кардиологический журнал. 2018;**23(9):45–47**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-45-47>

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, лучевая терапия, констриктивный перикардит, радиационное поражение сердца, перикардэктомия.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Иркутск; ²ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России,

Иркутск; ³ГБУЗ Иркутская ордена “Знак почёта” областная клиническая больница, Иркутск; ⁴ГБУЗ “Иркутское областное патологоанатомическое бюро, Иркутск, Россия.

Енисеева Е. С. — к.м.н., доцент, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-9069-3570, Протасов К. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Чернышева Н. Л. — врач-кардиолог консультативно-диагностической поликлиники, ORCID: 0000-0003-4725-8597, Багадаева Е. Ю. — к.м.н., врач-кардиолог кардиохирургического отделения, ORCID: 0000-0001-9038-149X, Стефаненкова А. А. — врач-патологоанатом, ORCID: 0000-0003-2492-3531.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
k.v.protasov@gmail.com

Рукопись получена 28.02.2018

Рецензия получена 23.03.2018

Принята к публикации 26.03.2018

RADIATION HEART DISEASE IN A PATIENT POST TREATMENT OF HODGKIN'S LYMPHOMA

Eniseeva E. S.^{1,2}, Protasov K. V.¹, Chernysheva N. L.³, Bagadaeva E. Yu.³, Stefanenkova A. A.⁴

A clinical case of radiation induced heart disease in 43 year old female patient after 15 years since radiation therapy of Hodgkin's lymphoma. During clinical and instrumental investigation, a post-radiation constrictive pericarditis was found, comorbid with lesion of aortic, mitral and tricuspid valves. Surgical treatment of pericarditis was applied. Morphology confirmed the diagnosis.

Russ J Cardiol. 2018;**23(9):45–47**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-45-47>

Key words: Hodgkin's lymphoma, radiation therapy, constrictive pericarditis, radiation induced heart damage, pericardectomy.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health, Irkutsk, Russia; ²Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health; ³Irkutsk Regional Clinical Hospital of the “Award of Honor”, Irkutsk; ⁴Irkutsk Regional Pathomorphology Bureau, Irkutsk, Russia.

Eniseeva E. S. ORCID: 0000-0002-9069-3570, Protasov K. V. ORCID: 0000-0002-6516-3180, Chernysheva N. L. ORCID: 0000-0003-4725-8597, Bagadaeva E. Yu. ORCID: 0000-0001-9038-149X, Stefanenkova A. A. ORCID: 0000-0003-2492-3531.

Радиационные поражения сердца являются наиболее частыми неопухолевыми причинами смерти пациентов, подвергавшихся облучению средостения, и включают поражения перикарда, миокарда, клапанов, коронарных артерий и проводящей системы сердца [1–5]. Острый перикардит развивается в раннем периоде, обычно разрешается спонтанно [2, 3, 5]. Другой формой является хронический констриктивный перикардит [1–3, 5]. Поражения миокарда связаны с нарушениями микроциркуляции, гипоксией миокарда, развитием фиброза с диастолической дисфункцией [1, 5]. Нарушение систолической функции развивается позднее [1]. Патология клапанов может быть в виде фиброзных изменений с кальцификацией клапанов без нарушения функции, клапанной дисфункции с отсутствием симптомов или клинически выраженных клапанных стенозов и недостаточ-

ности [2, 3, 5]. Чаще поражаются митральный и аортальный клапаны [1, 2]. При поражении аортального клапана обычно развивается его недостаточность, стеноз формируется позднее и выявляется реже [1, 4]. Длительный латентный период затрудняет выявление связи между облучением и развитием кардиальной патологии.

Мы представляем случай констриктивного перикардита и поражения митрального, аортального и трикуспидального клапанов у пациентки после лучевой терапии по поводу лимфомы Ходжкина.

Пациентка Я., 43 лет, обратилась к терапевту в апреле 2016г с жалобами на боль в грудной клетке, не связанную с физической нагрузкой, тахикардию, одышку при незначительной физической нагрузке.

15 лет назад установлен диагноз лимфомы Ходжкина, получала химиотерапию и лучевую терапию

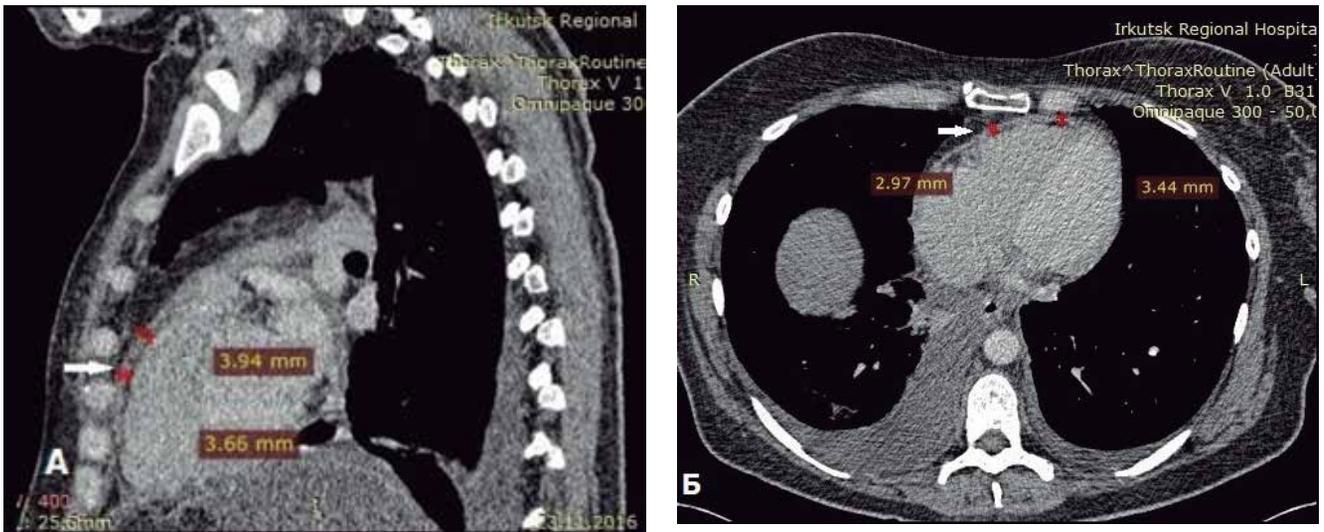


Рис. 1 (А, Б). Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки с внутривенным контрастированием пациентки Я. **А.** Сагиттальная реконструкция справа от грудины, утолщен перикард по передней стенке правого желудочка до 4,0 мм (указано стрелкой); **Б.** Аксиальный срез на уровне правого предсердия, правого и левого желудочка. Утолщен перикард по передней стенке обоих желудочков до 3,5 мм (указано стрелкой).

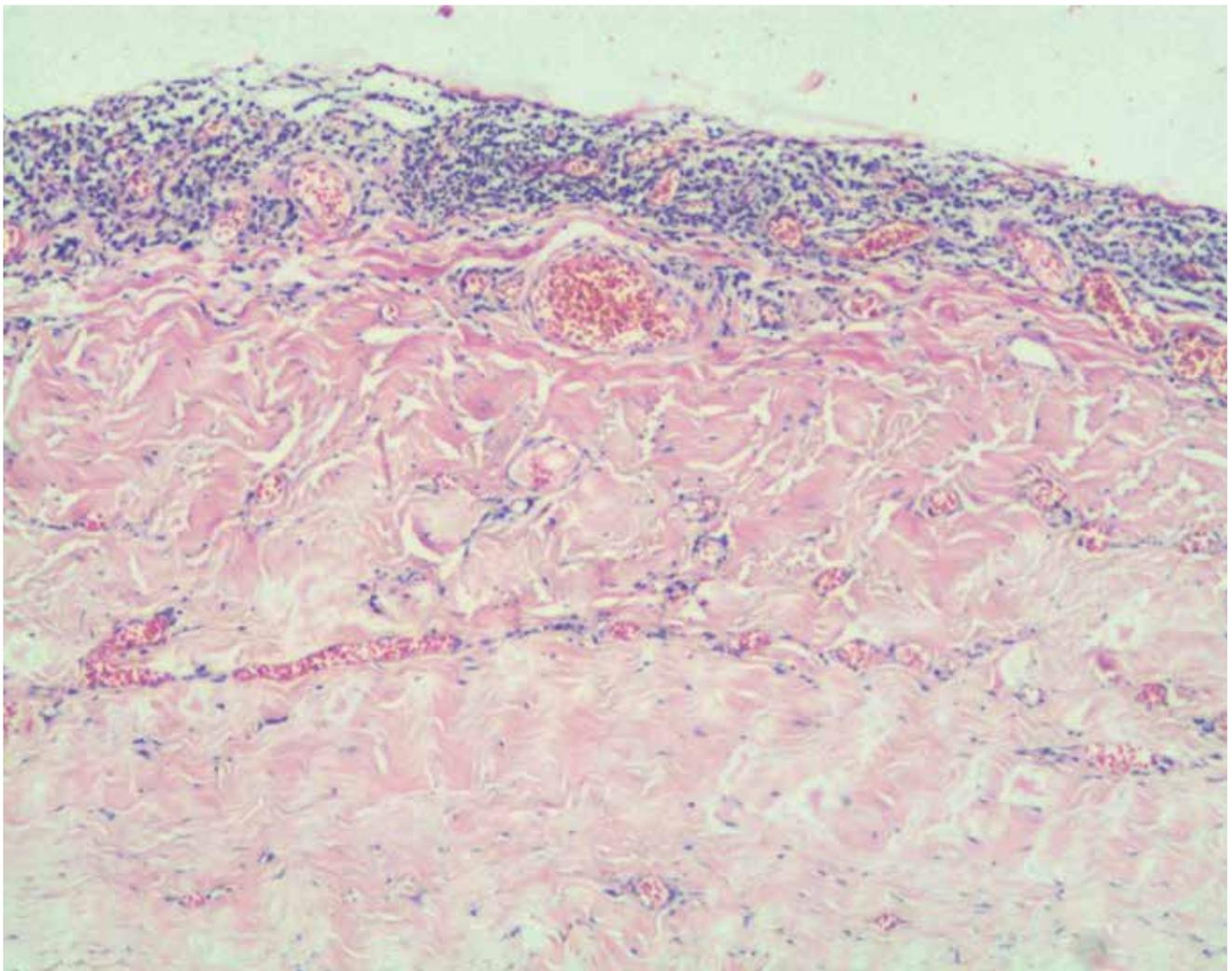


Рис. 2. Микрофотография фрагмента перикарда. Окраска гематоксилин-эозин, x100. Pariетальный листок перикарда с фиброзом, гиалинозом, очаговой лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией.

на шейно-надключичные, медиастинальные, подмышечные лимфоузлы. Достигнута полная ремиссия. До 2016г самочувствие было удовлетворительным.

При осмотре частота сердечных сокращений 112 в минуту. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Печень у края реберной дуги. Периферических отеков нет. На ЭКГ синусовая тахикардия, снижен вольтаж, нарушения реполяризации. При проведении эхокардиографии выявлена жидкость в полости перикарда (около 800 мл), регургитация на аортальном клапане. При ультразвуковом исследовании выявлены гепатомегалия, малый двусторонний гидроторакс.

Осмотрена онкологом. Данных за рецидив лимфомы Ходжкина не выявлено. Заключение: лимфома Ходжкина, лимфоидное истощение с поражением лимфоузлов (шейные, медиастинальные). IIВ стадия. Состояние после химиолучевого лечения (2002г). III клиническая группа.

С октября 2016г отмечала нарастание одышки, тахикардию. Осмотр кардиолога в ноябре 2016г: выраженное набухание шейных вен. Тахикардия. Перкуторно тупость справа от угла лопатки, дыхание не проводится. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см.

Эхокардиография от 17.11.2016г: створки аортального, митрального, трикуспидального клапанов уплотнены, регургитация на аортальном и митральном клапанах I степени, на трикуспидальном — 2 степени. Дилатации полостей не выявлено. Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. Жидкости в перикарде не выявлено. Выраженное снижение пика E трансмитрального диастолического потока во время вдоха. Нижняя полая вена не коллабирует во время вдоха. Заключение: признаки констриктивного перикардита. Дегенеративные изменения аортального, митрального, трикуспидального клапанов с незначительной регургитацией.

Ультразвуковое исследование — венозный застой в системе нижней полой вены, асцит, двусторонний

гидроторакс (справа до 6 см, слева — до 2 см). Плевральная пункция справа, удалено 1000 мл серозной жидкости. При цитологическом исследовании клеток опухоли не обнаружено.

При мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки от 23.11.2016г выявлено утолщение листков перикарда (рис. 1).

Больная госпитализирована в кардиохирургическое отделение областной клинической больницы с диагнозом Постлучевой констриктивный перикардит. 23.01.2017г произведена продольная стернотомия, перикардотомия. Перикард напряжен, каменистой плотности, с рубцовыми изменениями. Проведено удаление перикарда с правого предсердия, правого желудочка и передней поверхности верхней полой вены.

Протокол патолого-анатомического исследования операционного материала: 2 фрагмента перикарда 9,5 на 2,5 см и 9,0 на 6,0 см, утолщены до 1 см, с очаговым кальцинозом. Гистологически — перикард с фиброзом, гиалинозом, очаговой лимфоидной инфильтрацией, обызвествлением (рис. 2).

Выписана в удовлетворительном состоянии. Гемодинамический результат оперативного лечения хороший.

Заключение

Таким образом, данный клинический случай представляет пример отдаленных (проявившихся через 15 лет) последствий лучевой терапии лимфомы Ходжкина в виде констриктивного перикардита с клиникой застоя по большому кругу кровообращения и гиподистолии. Особенностью случая является вовлечение в процесс клапанов сердца с формированием радиационного фиброза и дисфункции аортального, митрального и трикуспидального клапанов.

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

Литература

1. Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, et al. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2016; 8(9):504-19. doi:10.4330/wjc.v8.i9.504.
2. Donnellan E, Phelan D, McCarthy CP, et al. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(12):914-22. doi:10.3949/ccjm.83a.15104.
3. Mousavi N, Nohria A. Radiation-induced cardiovascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2013;15(5):507-17. doi:10.1007/s11936-013-0259-0.
4. Raghunathan D, Khilji MI, Hassan SA, et al. Radiation-Induced Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(5):22. doi:10.1007/s11883-017-0658-x.
5. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, et al. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol.* 2015;5:39. doi:10.3389/fonc.2015.00039.

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: 6-ЛЕТНЯЯ ИСТОРИЯ НАБЛЮДЕНИЯ

Ковалевская Е. А.^{1,2}, Крылова Н. С.^{1,2}, Потешкина Н. Г.^{1,2}, Фетцер Д. В.², Ванюков А. Е.²

Представлен случай 6-летнего наблюдения пациента с апикальной формой гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и синдромом стенокардии напряжения. Обсуждаются трудности дифференциальной диагностики ГКМП и ишемической болезни сердца (ИБС) у больного с ангинозными болями и нарушениями реполяризации на ЭКГ. Особенностью данного наблюдения явилась гипердиагностика ИБС в дебюте заболевания у пациента с исходно интактными коронарными артериями. Через 6 лет наблюдения у больного развился стенозирующий коронарный атеросклероз, потребовавший стентирования передней межжелудочковой артерии. Присоединение ИБС в пожилом возрасте у больного с апикальной формой ГКМП усугубило клиническую картину заболевания и ещё раз продемонстрировало проблему сочетанной патологии ГКМП и ИБС.

клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия.

Ковалевская Е. А.* — врач-кардиолог, зав. 2 кардиологическим отделением, заочный аспирант кафедры общей терапии, ORCID: 0000-0002-0787-4347, Крылова Н. С. — к.м.н., доцент кафедры общей терапии, врач УЗ-диагностики, ORCID: 0000-0003-0310-0771, Потешкина Н. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей терапии, ORCID: 0000-0001-9803-2139, Фетцер Д. В. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-4143-8899, Ванюков А. Е. — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, зав. отделением, ORCID: 0000-0002-8478-2198.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tolyaaa@mail.ru

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):48–53

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-48-53>

Ключевые слова: апикальная форма гипертрофической кардиомиопатии, стенокардия напряжения, коронароангиография с вентрикулографией, атеросклероз коронарных артерий.

АГ — артериальная гипертензия, ВГ — вентрикулография, ВЭМ — велоэргометрия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография.

Конфликт интересов: не заявлен.

Рукопись получена 18.04.2018

Рецензия получена 03.05.2018

Принята к публикации 08.05.2018

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Городская

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY COMORBID WITH CORONARY HEART DISEASE: 6-YEAR FOLLOW-UP

Kovalevskaya E. A.^{1,2}, Krylova N. S.^{1,2}, Poteshkina N. G.^{1,2}, Fettser D. V.², Vanyukov A. E.²

A clinical case presented, of 6-year follow-up of a patient with apical hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and angina syndrome. The challenges discussed, of differential diagnostics of HCM and coronary heart disease (CHD) in patient with angina and repolarization disorder on ECG. Specifics of the case presented, was hyperdiagnostics of CHD at the onset of clinical presentation, and intact coronary arteries. In 6 years of follow-up this patient developed coronary lesions required the stenting of left anterior descending artery. Comorbid CHD in older age with apical CHD worsened clinical picture and underlined the issue of comorbidity in CHD and HCM.

Key words: apical hypertrophic cardiomyopathy, angina pectoris, coronary arteriography, ventriculography, coronary lesion.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ²City Clinical Hospital № 52 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):48–53

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-48-53>

Kovalevskaya E. A. ORCID: 0000-0002-0787-4347, Krylova N. S. ORCID: 0000-0003-0310-0771, Poteshkina N. G. ORCID: 0000-0001-9803-2139, Fettser D. V. ORCID: 0000-0002-4143-8899, Vanyukov A. E. ORCID: 0000-0002-8478-2198.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — заболевание, обусловленное мутациями в генах сократительных белков миокарда, поэтому ее нередко называют “болезнью саркомеров”. Выраженная асимметричная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), которую нельзя связать с увеличением нагрузки на миокард вследствие артериальной гипертензии (АГ) или пороков сердца, является основным морфологическим проявлением заболевания. Апикальная форма ГКМП — атипичный вариант болезни с утолщением верхушки ЛЖ. Данный тип гипертрофии

миокарда в сочетании с интрамиокардиальным фиброзом приводит к “псевдоинфарктным” изменениям ЭКГ с регистрацией гигантских отрицательных зубцов Т и депрессией сегмента ST в левых грудных отведениях. Стенокардия напряжения одно из частых клинических проявлений ГКМП даже при отсутствии коронарного атеросклероза. Наличие стенокардии напряжения с выраженными изменениями на ЭКГ зачастую приводит к ошибочной диагностике ИБС и перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) у больных ГКМП. В то же время, при такой клиниче-

ской картине у пациентов с ГКМП очень трудно распознать присоединение ИБС. Наличие сопутствующей ИБС у больных ГКМП не только утяжеляет течение заболевания, но и влияет на прогноз [1, 2]. В связи с вышеизложенным, интересным представляется случай больного Ц., 62 лет, который наблюдается в течение 6 лет от дебюта клинической картины заболевания.

Из анамнеза: 20 лет назад в 40-летнем возрасте у пациента ноющие боли за грудиной без четкой связи с физической нагрузкой. Артериальное давление повышалось максимально до 160/90 мм рт.ст. В возрасте 56 лет появились приступы сжимающих болей за грудиной при быстрой ходьбе. В это же время в связи с выявленными изменениями на ЭКГ (глубокие асимметричные отрицательные зубцы Т в I, aVL, V₂-V₆) госпитализирован с диагнозом ИМ (рис. 1).

Кардиоспецифические маркеры находились в пределах референсных значений.

При ЭхоКГ выявлена выраженная гипертрофия верхушки ЛЖ до 19 мм (рис. 2).

С учетом клинической картины, отсутствия повышения кардиоспецифических ферментов, отсутствия динамики на ЭКГ и изменений на эхокардиографии (ЭхоКГ), данных за острый коронарный синдром не получено. Обсуждался диагноз перенесенного ИМ. С целью верификации ишемии проведены нагрузочные тесты.

При велоэргометрии (ВЭМ) выявлена преходящая депрессия сегмента ST до 2 мм при нагрузке мощностью 125 Вт (рис. 3).

СтрессЭхоКГ с чреспищеводной стимуляцией выявила акинезию миокарда ЛЖ в области верхушки циркулярного характера в сочетании с усугублением депрессии сегмента ST. Данные изменения были расценены как наличие апикальной аневризмы ЛЖ вследствие перенесенного ИМ.

Результаты нагрузочных тестов показали высокую вероятность поражения коронарного русла. Паци-

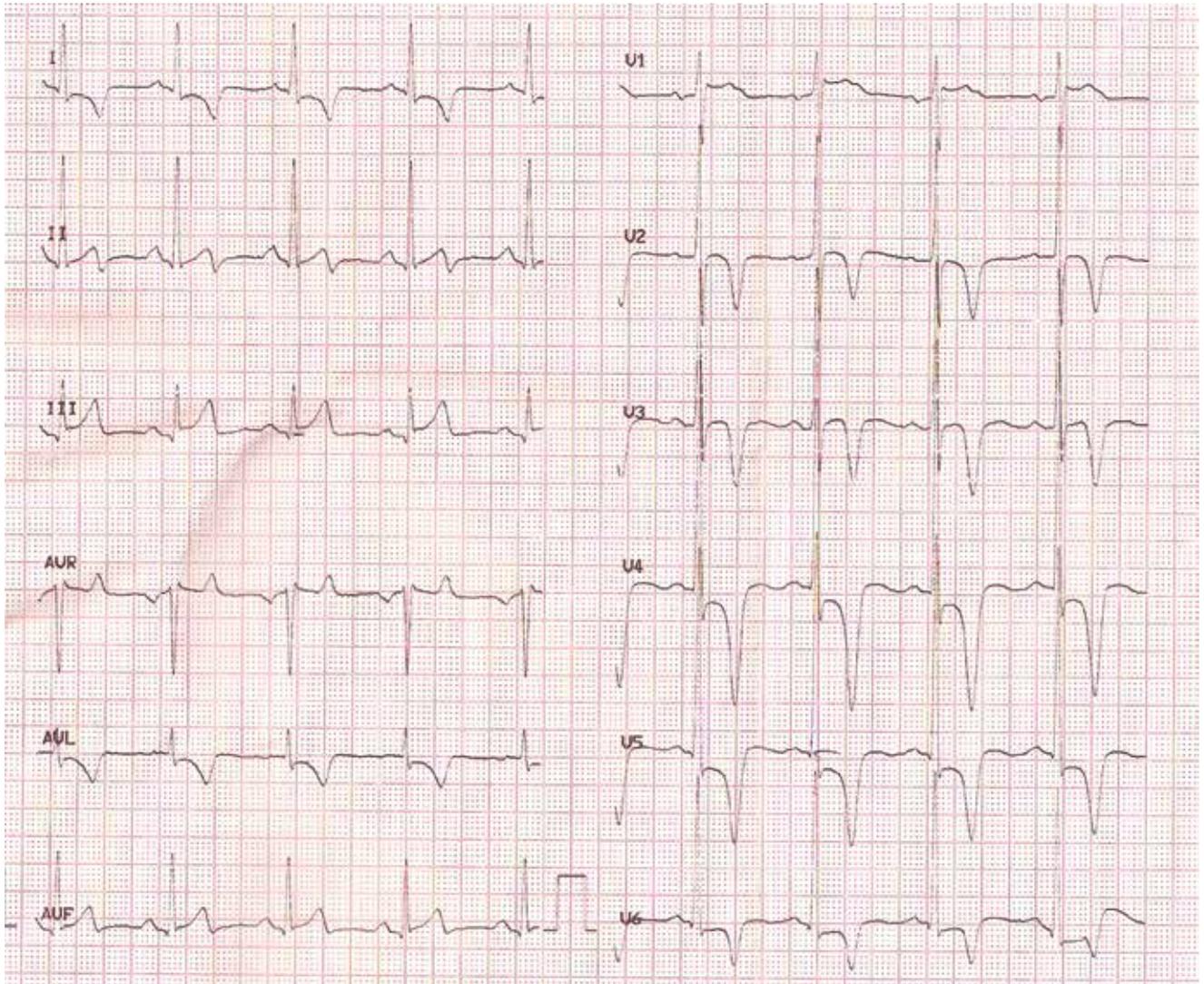


Рис. 1. ЭКГ больного Ц., 2011г.



Рис. 2. ЭхоКГ больного Ц., 2011г — апикальная 4-х камерная позиция. Стрелкой показана гипертрофированная верхушка ЛЖ.



Рис. 3 (А, Б). Велоэргометрия: ЭКГ больного Ц. 2011г в покое (А) и на пике нагрузки (Б). Депрессия сегмента ST до -2 мм.



Рис. 4. Коронарография (слева) и вентрикулография (справа) больного Ц., 2011г.

енту выполнена коронароангиография (КАГ) с вентрикулографией (ВГ) при которой не было выявлено стенотического поражения коронарных артерий (КА) (рис. 4). ВГ позволила визуализировать заострение полости ЛЖ в области верхушки (рис. 4).

Таким образом, клиническая картина заболевания в сочетании с данными ЭКГ, ЭхоКГ (гипертрофия верхушки до 19 мм) позволила поставить диагноз: ГКМП, апикальная форма. Синдром стенокардии напряжения. Артериальная гипертензия 2 степени, риск 3 ССО. В пользу ГКМП свидетельствовал и семейный анамнез больного. Отец пациента, не имеющий коронарный анамнез, умер внезапно в молодом возрасте во время умеренной физической нагрузки. С учетом данных КАГ диагноз ИБС был исключен.

Больному назначены бета-адреноблокаторы и иАПФ с положительным клиническим эффек-

том. Через 4 года пациент вновь отметил появление ангинозных болей, снижение толерантности к нагрузке. Поведена коррекция дозы бета-адреноблокаторов. С этого же времени по ХМ ЭКГ впервые зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий (ФП). К терапии дополнительно назначен дабигатран. Согласно рекомендациям ЕОК, всем пациентам с ГКМП при наличии у них ФП назначается антикоагулянтная терапия вне зависимости от риска по шкале CHA₂DS₂VASc [3, 4]. В течение последующих 2 лет боли за грудиной с постепенным учащением приступов до уровня III ФК. В феврале 2017г повторная госпитализация в связи со снижением толерантности к физической нагрузке.

При осмотре: Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожный покров обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет.

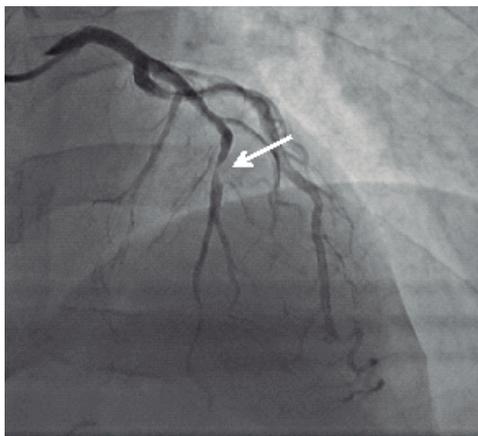


Рис. 5. Коронарография больного Ц., 2017, слева. Стрелкой показан стеноз средней трети ПМЖВ. Вентрикулография больного Ц., 2017г, справа.

При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 18 в мин. Верхушечный толчок усилен. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумы не выслушиваются. ЧСС 66 в мин. АД 130/70 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Почки не пальпируются. Дизурических расстройств нет.

Результаты клинико-диагностического обследования:

В клиническом анализе крови и общем анализе мочи без патологии. Уровень общего холестерина 4,2 ммоль/л; холестерин ЛПНП 2,9 ммоль/л, триглицериды 1,14 ммоль/л; креатинин 108,0 мкмоль/л; креатинфосфокиназа 102,3 Ед/л; аспартатаминотрансфераза 23,4 Ед/л; аланинаминотрансфераза 37,0 Ед/л; глюкоза 4,6 ммоль/л, калий 4,6 ммоль/л.

ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 60 в мин. Нормальное положение ЭОС. Признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Депрессия сегмента ST в I, aVL, V₄-V₆ максимально до 2 мм. Регистрируются гигантские асимметричные отрицательные зубцы T в I, aVL, V₂-V₆. По сравнению с ЭКГ от 2011г — без существенной динамики.

На ЭхоКГ — выраженная гипертрофия верхушки ЛЖ до 19 мм при умеренной гипертрофии межжелудочковой перегородки (15 мм) и нормальной толщине задней стенки ЛЖ (11 мм). Полость ЛЖ не увеличена (конечно-диастолический объем 73 мл). Глобальная систолическая функция ЛЖ в норме (ФВ 64%). Передне-задний размер левого предсердия 40 мм. Диастолическая дисфункция ЛЖ I тип. По сравнению с ЭхоКГ от 2011г — несколько выраженнее гипертрофия межжелудочковой перегородки 15 vs 13 мм.

Проведена ВЭМ для оценки толерантности к физической нагрузке.

Тест прекращен на 100 Вт в связи с приступом стенокардии в сочетании с депрессией сегмента ST



Рис. 6. Коронарография больного Ц., 2017г, после имплантации стента в ПМЖВ левой коронарной артерии.

до -1,8 мм в V₃-V₆. Толерантность к физической нагрузке средняя, реакция АД на физическую нагрузку нормотензивная (в 2011г депрессия сегмента ST составила 2 мм на мощности 125 Вт).

В связи с учащением болей за грудиной, а также результатов ВЭМ было принято решение о проведении повторной КАГ с ВГ. Если в 2011г по данным КАГ отмечалась лишь неровность контуров КА с умеренным замедлением антеградного их заполнения, то по данным 2017г выявлен стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) в средней трети до 95%. Остальные КА без признаков гемодинамиче-

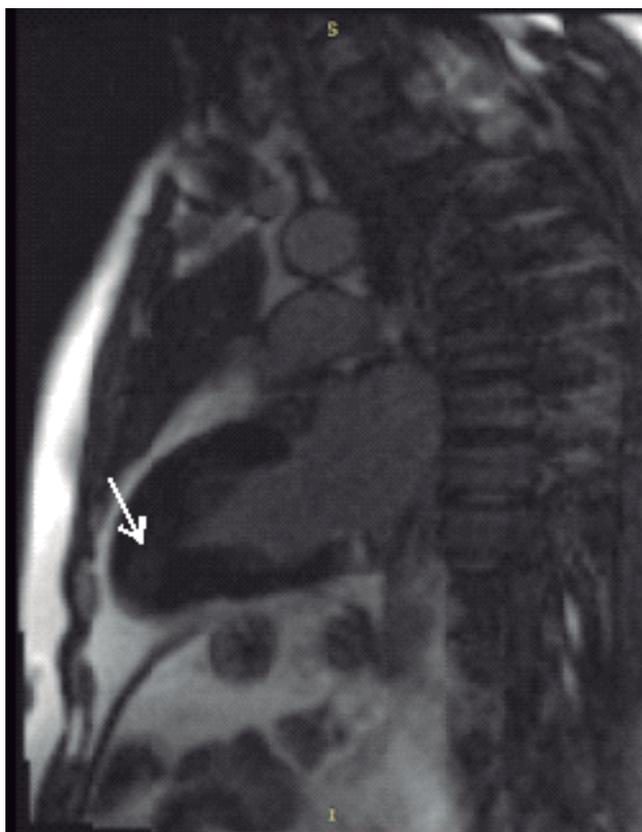


Рис. 7. МРТ сердца с гадолинием, 2017г. Слева стрелкой показано интрамиокардиальное накопление гадолиния.

ски значимых стенозов (рис. 5). По данным ВГ (2017г): тотальный гиперкинез базальных сегментов, гиперкинез переднелатерального и диафрагмальных сегментов, обструкция апикального сегмента ЛЖ с феноменом “песочных часов” и отсроченным смывом контрастного вещества из апикального сегмента ЛЖ (рис. 5).

Больному выполнена баллонная ангиопластика и имплантирован стент в среднюю треть ПМЖВ (рис. 6). Восстановлен кровоток ТИМ3.

После проведенной процедуры больной отметил улучшение самочувствия: исчезновение ангинозных болей и увеличение толерантности к физической нагрузке.

С учетом стенотического поражения коронарных артерий и изменений на ЭКГ, с целью исключения очагов перенесенного инфаркта миокард выполнена магнитно-резонансная томография сердца с гадолинием. Выявлена апикальная форма ГКМП с признаками интрамиокардиального фиброза. Отмечается асимметричная гипертрофия апикальных сегментов миокарда ЛЖ максимально до 18 мм. Миокард равномерно утолщается в систолу. ФВ 68%. После введения контрастного препарата в отсроченную фазу определяется его диффузное интрамиокардиальное накопление в наиболее гипертрофированных перед-

нем и латеральном сегментах, в также в среднем переднем сегменте миокарда ЛЖ (рис. 7).

В 2017г поставлен диагноз:

1. ИБС. Прогрессирующая стенокардия с исходом в стенокардию напряжения II ФК. Баллонная ангиопластика со стентированием ПМЖВ (16.02.2017).

2. Гипертрофическая кардиомиопатия, апикальная форма.

Фон: Гипертоническая болезнь 2 степени, риск 4 ССО.

Осложнения: Пароксизмальная фибрилляция предсердий. ХСН ФК II по NYHA.

Больному рекомендована тройная антитромботическая терапия (ацетилсалициловая кислота 75 мг, клопидогрел 75 мг, дабигатран 110 мг x 2 раз/день, с монотерапией дабигатраном через 1 год), бисопролол 5 мг/сут., аторвастатин 40 мг, периндоприл 2 мг, амиодарон 200 мг/сут.

Через месяц после выписки из стационара по дороге в поликлинику на плановый прием к терапевту у пациента отмечался дискомфорт за грудиной, потребовавший остановки. Несмотря на то, что на ЭКГ отсутствовала динамика, больной с подозрением на тромбоз стента госпитализирован в отделение кардиореанимации другого стационара. В рамках ОКС проведена повторная КАГ. Стент проходим,

данных за тромбоз не получено. Пациент выписан домой.

Обсуждение

Приведенный случай интересен тем, что иллюстрирует присоединение ИБС у больного с ГКМП через 6 лет. Изначально ГКМП дебютировала под маской ИБС и была распознана только через 2 года после обращения пациента к врачу. При этом ИБС была исключена по данным КАГ. Стенокардия была расценена как проявление ишемии в рамках ГКМП. Однако через 6 лет, несмотря на схожесть клинических и инструментальных данных, проведенная КАГ выявила гемодинамически значимый стеноз ПМЖВ.

В настоящее время в отечественных и зарубежных исследованиях продемонстрирована возможность сочетания ГКМП и ИБС. Среди больных ГКМП старше 45 лет ИБС как сопутствующее заболевание встречается примерно в 25% случаев, у больных старше 60 лет она уже достигает 50-75% [4]. Синдром стенокардии у больных ГКМП может иметь место и в отсутствии атеросклеротического поражения КА. Это обусловлено рядом причин: относительной коронарной недостаточностью вследствие снижения плотности капиллярного русла в гипертрофированном миокарде; поражением мелких КА с гипертрофией меди и сужением их просвета; нарушением диастолической функции ЛЖ, наличием “мышечных мостиков” над эпикардиальными КА, обструкцией выносящего тракта ЛЖ. Жалобы на боли за грудиной у пациентов с ГКМП в сочетании с изменениями на ЭКГ часто имитируют острую коронарную патологию, что приводит к гипердиагностике ИБС. ГКМП при этом остается нераспознанной, что и наблюдалось у данного пациента в 2011г. Другой стороной медали является то, что с возрастом присоединение атеросклеротического поражения КА у больных с установленным диагнозом ГКМП часто остается незамеченным.

Диагностика сопутствующей ИБС у больных ГКМП затруднена из-за ряда факторов: наличия изменений на нативной ЭКГ (отрицательные зубцы Т, депрессия сегмента ST, наличия зубцов Q и т.д.), малой информативностью нагрузочных проб (депрес-

сия сегмента ST не тождественна коронарной болезни сердца) и стресс-ЭхоКГ (трудность интерпретации движения гипертрофированных стенок ЛЖ) [5-7]. В связи с этим, современные рекомендации по ведению пациентов с ГКМП указывают на проведение КАГ у больных с высоким риском ИБС [3, 4, 8].

Наличие сопутствующей ИБС утяжеляет течение и прогноз у больных ГКМП. Так, например, Sorajja P, et al. [1] обследовано 433 пациента с ГКМП, у которых оценивали наличие и степень тяжести атеросклеротического поражения КА. Было отмечено, что у больных ГКМП, имеющих коронарную болезнь сердца, выявлено различие в снижении 10-летней общей выживаемости среди пациентов с тяжелым и умеренным атеросклеротическим поражением в сравнении с пациентами с интактными КА (77,1% vs 70,5% vs 46,1%, соответственно, $p=0,0006$). Кроме того, риск внезапной сердечной смерти (ВСС) также был выше среди пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий ($p=0,01$). Авторы показали, что у больных ГКМП наличие сопутствующего тяжелого поражения КА может быть дополнительным фактором риска общей смертности, в том числе, внезапной сердечной смерти [1].

В исследование Shin D, et al. [2] было включено 98 пациентов с апикальной ГКМП. Изучалось влияние коронарного атеросклероза на прогноз больных с апикальной формой ГКМП. Отмечено, что выживаемость была достоверно ниже в группе больных ГКМП с сочетанной ИБС ($p=0,008$). Исследователями был сделан вывод, что ИБС — независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий у больных апикальной ГКМП и приводит к ухудшению течения ГКМП. При этом апикальная ГКМП без ИБС имела доброкачественное течение [2].

Таким образом, в настоящее время показано, что сочетание ГКМП и ИБС возможно, а своевременное выявление сопутствующей ИБС у пациентов ГКМП имеет чрезвычайно важное значение, так как может повлиять на дальнейшую тактику ведения, течение заболевания и прогноз.

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

Литература

1. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108:2342-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000097110.55312.BF
2. Shin DG, Son JW, Park JY, et al. Impact of Coronary Artery Anatomy on Clinical Course and Prognosis in Apical Hypertrophic Cardiomyopathy: Analysis of Coronary Angiography and Computed Tomography. *Korean Circ J*. 2015 Jan;45(1):38-43. doi: 10.4070/kcj.2015.45.138.
3. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy *European Heart Journal*. 2014;35:2733-79.
4. Ageev FT, Gabrusenko SA, Postnov AY, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of cardiomyopathies (hypertrophic). *Eurasian Journal of Cardiology*. 2014;3:5-23. (In Russ.) Ageev Ф. Т., Габрусенко С. А., Постнов А. Ю. и др. Клинические рекоменда-
5. Belenkov YuN, Privalova EV, Kaplunova VYu. Hypertrophic cardiomyopathy. *M GOETAR-MEDIA*, 2011. p. 392 (In Russ.) Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Каплунова В. Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия. М: ГОЭТАР-МЕДИА, 2011, с. 392.
6. Maron BJ. The electrocardiogram as a diagnostic tool for hypertrophic cardiomyopathy: revisited. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2001;6:277-9.
7. Argulian E, Chaudhry FA. Stress testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012 May-Jun;54(6):477-82. doi: 10.1016/j.pcad.2012.04.001.
8. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124:783-831.

ТРАЕКТОРИЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ I СТЕПЕНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ИНТРАКРАНИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: КАРДИОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Горшков-Кантакузен В. А.^{1,2}

В настоящей работе сообщается о клиническом случае лечения молодой женщины с дисциркуляторной энцефалопатией I степени, ассоциированной с идиопатической интракраниальной гипертензией, на фоне лабильности артериального давления и ипохондрического синдрома. Уникальность данного случая заключается в мультидисциплинарности нарушений и сложности подбора соответствующей траектории лечения.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):54–57
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-54-57>

Ключевые слова: кардионеврология, дисциркуляторная энцефалопатия, идиопатическая интракраниальная гипертензия, лабильность.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Фонд изучения гипертензии, Папский Колледж св. Георгия, Роли; ²Американский институт клинических психотерапевтов, Франкфорт, США.

Горшков-Кантакузен В. А. — канд. богословия, д-р. канонич. права, д-р. мед. наук, проф. руководитель, исполнительный медицинский директор, ORCID: 0000-0002-4691-4719.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
hypfoundation@gmail.ru

АД — артериальное давление, ДЭП — дисциркуляторная энцефалопатия, УЗИ — ультразвуковое исследование, РЭГ — реоэнцефалография, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭЭГ — электрокардиография, ISH — International Society of Hypertension (Международное общество по изучению гипертензии), MMPI — Minnesota Multiphasic Personality Inventory (Миннесотский многоаспектный личностный опросник), MMSE — Mini-Mental State Examination (Краткая шкала оценки психического статуса), RMH — Research & Management of Hypertension (программа “Изучение и управление гипертензией”), WHL — World Hypertension League (Всемирная гипертензивная лига), WMA — World Medical Association (Всемирная медицинская ассоциация).

Рукопись получена 20.06.2018
 Рецензия получена 24.07.2018
 Принята к публикации 26.07.2018

MANAGEMENT TRAJECTORY FOR DYSIRCULATORY ENCEPHALOPATHY GRADE I, ASSOCIATED WITH IDIOPATHIC INTRACRANIAL HYPERTENSION: A CARDIONEUROLOGICAL CASE

Gorshkov-Cantacuzene V. A.^{1,2}

The article presents clinical case of a young woman with dyscirculatory encephalopathy grade I associated with idiopathic intracranial hypertension, with lability of arterial pressure and hypochondria. The uniqueness of the case presented, is in multidisciplinary of disorders and difficulty in patient management trajectory formulation.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):54–57
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-54-57>

Key words: cardioneurology, dyscirculatory encephalopathy, idiopathic intracranial hypertension, lability.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Hypertension Research Foundation, Pontifical Georgian College, Raleigh;
²American Institute of Clinical Therapeutics, Frankfort, USA.

Gorshkov-Cantacuzene V. A. ORCID: 0000-0002-4691-4719.

Развитие науки и техники выдвинуло в число приоритетных направлений мультидисциплинарный подход, что было отмечено в ст. 5 и 6 Декларации ЮНЕСКО (1998). Применительно к медицине, наибольшее развитие стали получать такие области, как трансляционная и персонифицированная. Развитие медицинской науки способствовало повышению качества лечения за счет ранней диагностики и алгоритмизации. Однако, на сегодняшний день, с одной стороны, остаются заболевания, трудно диагностируемые и не имеющие однозначных траекторий лечения, а с другой, — комбинации патологий, встречающиеся настолько редко, что добиться высокой доказательности лечения просто невозможно. На

сегодняшний день, к первой группе, например, относится гипертензия, являющаяся причиной приобретенной нетрудоспособности и смерти номер один в мире (по данным WHL и ISH), над изучением этиологии и разработкой траектории лечения которой работает огромное число ученых во всем мире; а ко второй, например, — та же гипертензия, но осложненная рядом других патологий, образом жизни и/или возрастом больного. Конечно, нельзя не отметить, что образ жизни пациента и его психоэмоциональное состояние является важным фактором развития многих патологий. Поэтому описание конкретных клинических случаев может служить хорошим подспорьем для специалиста, имеющего

дело с нестандартным и неалгоритмизированным заболеванием.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) — хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, характеризующаяся развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга. В отличие от инсульта, ДЭП характеризуется двумя основными особенностями: умеренным постепенным развитием (часто с длительным периодом клинически “скрытого” течения) и мультифокальностью поражения мозга. Сам термин “дисциркуляторная энцефалопатия” предложен Г.А. Маскудовым, Е.В. Шмидтом и В.М. Коганом в 1958г [1], хотя в МКБ-10 не значится и, видимо, подпадает под “цереброваскулярная болезнь неуточненная” или “другие уточненные поражения сосудов мозга”. ДЭП является серьезным фактором риска инсульта; она существенно ухудшает качество жизни и сильно снижает трудоспособность, поэтому проблема лечения этого заболевания имеет большое социальное и экономическое значение [2]. Согласно статистике, ДЭП имеют 5–6% населения России; она занимает первое место по частоте встречаемости в ряду так называемых сосудистых неврологических патологий.

Течение ДЭП принято подразделять на три этапа (по Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин) [3]:

I этап: приступы мигрени, головокружения, шум и тяжесть в голове, утомляемость, снижение внимания, неустойчивая ходьба, нарушение сна.

II этап (субкомпенсация): существенное снижение физических или умственных способностей (снижение памяти, замедленность всех психических процессов, нарушение внимания и мышления, способности контролировать действия), апатия, эмоциональная лабильность, депрессия, необоснованная раздражительность (иногда).

III этап (декомпенсация): симптомы II этапа, но с возрастающим инвалидизирующим влиянием.

Для постановки диагноза используют как рутинные методы, позволяющие выявлять патологии сердечнососудистой и цереброваскулярной систем, так и психометрические, которые входят в набор критерий О.С. Левина; иногда дополнительно используют шкалу В.С. Хачинского, тесты А.Л. Лурия, STAI (Ч.Д. Спилберга — Ю.Л. Ханина) и другие.

Клинический случай

Пациентка И., 27 лет. На начало участия в исследовательской программе Фонда изучения гипертензии “RMH” проходила безрезультатное лечение в провинциальной клинике, а затем в городской. Со слов пациентки, ее обследовали терапевт, два невролога и хирург, которые к единому диагнозу так и не пришли; назначенная терапия привела только к ухудшению состояния.

До заболевания профессионально занималась спортом (легкая атлетика).

Имеет жалобы на скачки артериального давления (АД), но отмечает преимущественно низкое АД; сильные головные боли (иногда мигрени), головокружения, шаткость, “мушки в глазах”, заложенность ушей, чувство нехватки воздуха, чувство “что пол плавает” (при положении стоя) и чувство “что плыву” (при положении лежа), слабость, сложность перехода из положения “сидя” в положение “лежа”. Данные симптомы отмечает на протяжении последних 5 месяцев.

До этого, за последние несколько лет, отмечает эпизодическое наличие подобных состояний (“приступов”), которые, однако, каждый раз были купированы введением этилметилгидроксипиридина сукцината внутривенно. При последнем приступе терапия имела слабый характер.

В анамнезе: заболевания желудочно-кишечного тракта.

Семейный анамнез не отягощен.

Объективно, неустойчивость в позе Ромберга, нарушения ходьбы, координации движений, когнитивные и эмоционально-волевые нарушения. Выраженный ипохондрический синдром (F45.2). Возможно наличие лабиринтной и психогенной атаксий.

По шкале Хачинского: 8 баллов (из 10).

По опроснику MMPI: выявлены ипохондрия (86/118), депрессия (75/154), истерия (86/129).

Тест Горбова-Шультце показал средние значения объема, распределения и переключения внимания.

Тест MMSE: 22 балла (из 30) — деменция легкой степени выраженности.

АД (правая рука): 100/60 мм рт.ст., АД (левая рука): 140/90 мм рт.ст. Полученные данные могут свидетельствовать о патологии периферических сосудов.

Общий анализ крови: норма, за исключением Hb = 156 г/л.

Биохимический анализ крови: норма.

Общий анализ мочи: норма.

ЭКГ: ритм синусовый. ЧСС = 56 уд./мин. ЭОС горизонтальная. Отмечается нарушение процессов реполяризации, признаки гипертрофии левого желудочка.

ЭКГ (холтеровское мониторирование): за период суточного мониторирования на фоне синусового ритма с ЧСС (средняя днем 98 уд./мин, средняя ночью 68 уд./мин), нарушения ритма и проводимости не зарегистрированы. Значимых изменений QT-интервала не выявлено. АД_{средн.} 99/66 мм рт.ст. (день) и 84/47 мм рт.ст. (ночь).

Эхо-КГ: без патологии, за исключением повышенной систолической функции левого желудочка.

РЭГ: пульсовое кровенаполнение в вертебральном бассейне справа и слева умеренно снижено.

Тонус артерий крупного калибра незначительно повышен во всех отделах, более значительно в вертебральных. Тонус артерий мелкого и среднего калибра умеренно повышен в каротидном отделе, резко повышен в вертебральном отделе. Эластичность артерий не изменена. Венозный отток умеренно затруднен в вертебральном отделе справа. Постуральная проба положительная. Признаки внутричерепной гипертензии.

Артериография головы: МРА картина асимметрии интракраниальных сегментов позвоночных артерий D<S, с признаками локального сужения в дистальных отделах левой позвоночной артерии. Вариант развития Виллизиевого круга в виде полной задней трифуркации правой ВСА. МРА данных за наличие артерио-венозных мальформаций, аневризматического расширения, интракраниальных артерий не выявлено.

МРТ (головной мозг): МР картина нерезкой наружной гидроцефалии. МР признаки воспалительных изменений слизистой правой гайморовой пазухи и передних отделов клеток решетчатых лабиринтов. Единичная киста правой верхнечелюстной пазухи.

МРТ (шейный мозг): МР картина дистрофических изменений шейного отдела позвоночника (остеохондроз). Дорсальные протрузии C4-C5, C5-C6 и C7-Th1 дисков. МР признаки асимметрии V2 сегментов позвоночных артерий на уровне визуализации D>S.

УЗИ: БЦА проходимы. Комплекс интима-медиа задней стенки общей сонной артерии не утолщен (0,6 мм), дифференцировка на слои отчетливая. Диаметр сосудов в норме. Анатомический ход сонных артерий не нарушен. Скоростные и спектральные характеристики кровотока по сонным артериям в пределах возрастной нормы. Проксимальные отделы подключичной артерии — кровоток магистральный. Устья позвоночных артерий чистые, аномалия хода левой позвоночной артерии (Q25.8): артерия высоко входит в костный канал на уровне C4-C5 с признаками экстравазальной компрессии артерии при входе в канал не резковыраженная. Правая позвоночная артерия входит в костный канал на уровне C6-C7, ЛСК в пределах нормы. Венозные магистрали без особенностей.

Стабилометрия: ОЦД отклонен назад и вправо. Выраженная атаксия смешанного генеза с преобладанием эфферентного компонента. Значительное усиление неустойчивости при зрительной депривации. Оптикокинетическая проба положительная.

ЭЭГ: легкие (негрубые) общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга регуляторного характера. Реактивность конвексимальной коры на внешние раздражители сохранена. Данных за пароксизмальные формы активности, фокальное замедление корковой проводимости не выявлено. Значимой межполушарной асимметрии не выявлено.

При обсуждении возможного диагноза разными специалистами (неврологами и хирургами) выдвигались следующие: ДЭП осложненная дорсопатией шейного отдела позвоночника, расстройства вегетативной нервной системы, аномалия хода левой позвоночной артерии, хроническая ишемия головного мозга за счет нарушения кровотока в вертебробазилярной системе, вертебробазилярная недостаточность с выраженной вестибулопатией, атаксия смешанного генеза, идиопатическая интракраниальная гипертензия. Однако, окончательно был поставлен диагноз ДЭП I степени, ассоциированная с идиопатической интракраниальной гипертензией, на фоне лабильности артериального давления и ипохондрического синдрома.

В качестве немедикаментозного лечения было предложено выполнение упражнений по укреплению вестибулярного аппарата.

В качестве первой траектории лечения были назначены: ацетазоламид 500 мг утром и диосмин 600 мг утром. Выбор ацетазоламида обусловлен стандартной траекторией лечения идиопатической интракраниальной гипертензии, описанной в [4].

Через два дня АД на обеих руках сравнялось в допустимом диапазоне (разница не более 5 мм рт.ст.) и составило 125/83 мм рт.ст. Пациентка отмечает уменьшение чувства сдавливания и тяжести в голове, но головокружения остались.

Далее, были добавлены бетагистина дигидрохлорид 8 мг, N-никотиноил-гамма-аминобутировая кислота 20 мг утро + 20 мг вечер, Гинкго билоба 40 мг, настойка пустырника. Помимо этого, были назначены курсы ЛФК. АД, в среднем, составляло 106/70 мм рт.ст, за исключением нескольких эпизодов незначительного повышения.

Далее, состояние пациентки ухудшилось, появились сильные головные боли, приступы тошноты и сильное головокружение; АД = 165/95 мм рт.ст. На этом этапе выясняется, что пациентка помимо назначенной терапии принимала спазмоанальгетики, объясняя это сильными головными болями, и ацетилсалициловую кислоту — “чтобы кровь разжижить, а то все проблемы, потому что кровь густая”.

Поскольку у пациентки появились признаки лабильной гипертензии, выраженные появлением пароксизмов (лабильность АД до этого отрицает, хотя не исключено, что пациентка не измеряла АД, а в те редкие разы измерения АД было нормальным), появилась возможность добавить к терапии винпоцетин 10 мг и альфадигидроэргокриптин мезилат 2 мг; дополнительно бетагистина дигидрохлорид 8 мг вечером. Также был скорректирован прием ацетазоламида — 500 мг утром, по схеме “2+1”, то есть после двух дней приема перерыв один день.

Через 4 часа после приема отмечает улучшение, АД = 130/91 мм рт.ст., еще через два часа АД =

105/81 мм рт.ст. В последующие дни пациентка отмечает улучшение самочувствия, однако, редко отмечаются эпизодические приступы головокружения и головной боли. Рекомендован строгий контроль АД, с целью исключения приема ацетазоламида при низких значениях АД. Состояние пациентки стабильно, имеется средне прогрессирующее улучшение.

Через неделю был добавлен толперизон 150 мг. Через две недели состояние стабильно, что позволило отменить медикаментозную терапию. По данным тестов MMSE и Горбова-Шульте обнаружено улучшение когнитивных функций: 26 баллов (преддементные когнитивные нарушения) и значения объема, распределения и переключения внимания выше среднего. Через 6 месяцев состояние хорошее.

Литература

1. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. In: Vascular diseases of the nervous system. M. 1975. 12-7. (In Russ.) Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. В кн.: Сосудистые заболевания нервной системы. М. 1975. 12-7.
2. Neretin VYa. Complex therapy of chronic cerebral ischemia. Almanac of Clinical Medicine. 2001;4:4-6. (In Russ.) Неретин В.Я. Комплексная терапия хронической ишемии мозга. Альманах клинической медицины. 2001;4:4-6.
3. Disturbances of blood circulation in the brain and spinal cord. In: Diseases of the nervous system. Guidelines for doctors. M. 2003: 231-302. (In Russ.) Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. М. 2003: 231-302.
4. Binder DK, Horton JC, Lawton MT, McDermott MW. Idiopathic Intracranial Hypertension. Neurosurgery. 2004;54:538-52.

Таким образом, данный клинический случай представляет собой комбинацию патологий (врожденных и приобретенных) и является наглядным примером заболевания, требующего совместной работы специалистов разных областей медицины.

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

Благодарность. Автор выражает искреннюю благодарность участнице настоящего исследования за ее неоценимый вклад в развитие медицинской науки. Имя не раскрывается в соответствии с положениями Женевской Декларации (1948) и Хельсинской Декларации (1964) Всемирной Медицинской Ассоциации.

СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ПОДТВЕРЖДЕННЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Шляхто Е. В.¹, Шестакова М. В.² от имени рабочей группы.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):58–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-58-64>

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, сахароснижающая терапия, эмпаглифлозин.

Конфликт интересов: не заявлен.

Председатели рабочей группы: Шляхто Е. В., Шестакова М. В.

Рабочая группа: Арутюнов Г. П., Бабенко А. Ю., Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Галстян Г. Р., Гринева Е. Н., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Карпов Ю. А., Козилова Н. А., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Мартынов А. И., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ратова Л. Г., Сухарева О. Ю., Терещенко С. Н., Халимов Ю. Ш.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия.

Шляхто Е. В.* ORCID: 0000-0003-2929-0980, Шестакова М. В. ORCID: 0000-0003-3893-9972, Арутюнов Г. П. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Бабенко А. Ю. ORCID: 0000-0002-0559-697X, Барбараш О. Л. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Бойцов С. А. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Галстян Г. Р. ORCID: 0000-0001-6581-4521, Гринева Е. Н. ORCID: 0000-0003-0042-7680, Драпкина О. М. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Дупляков Д. В. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Карпов Ю. А. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Козилова Н. А. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Конради А. О. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Лопатин Ю. М. ORCID: нет, Мартынов А. И. ORCID: нет, Недогода С. В. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Недошивин А. О. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Ратова Л. Г. ORCID: 0000-0002-3109-034X, Сухарева О. Ю. ORCID: 0000-0002-3443-7206, Терещенко С. Н. ORCID: нет, Халимов Ю. Ш. ORCID: 0000-0002-7755-7275.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e.shlyakhto@almazovcentre.ru

Рукопись получена 20.08.2018
 Рецензия получена 23.08.2018
 Принята к публикации 30.08.2018

CARDIOVASCULAR DEATH RISK REDUCTION IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS WITH CONFIRMED CARDIOVASCULAR DISEASES

Shlyakhto E. V.¹, Shestakova M. V.² on behalf of the workgroup.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):58–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-58-64>

Key words: cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, glucose lowering therapy, empagliflozin.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Chairs of the Workgroup: Shlyakhto E. V., Shestakova M. V.

Workgroup: Arutyunov G. P., Babenko A. Yu., Barbarash O. L., Boytsov S. A., Galstyan G. R., Grineva E. N., Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Karpov Yu. A.,

Koziova N. A., Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Martynov A. I., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Ratova L. G., Sukhareva O. Yu., Tereshchenko S. N., Khalimov Yu. Sh.

¹Almazov National Research Medical Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²National Medical Research Endocrinology Centre of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Shestakova M. V. ORCID: 0000-0003-3893-9972.

Истинная распространенность сахарного диабета 2 типа (СД 2) у взрослого населения Российской Федерации в два раза превышает зарегистрированную и составляет 5,4% по данным эпидемиологического исследования NATION, проведенного ФГБУ Эндокринологический научный центр за период 2013–2015гг [1]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, 10-летний риск развития СД 2 в российской популяции по критериям FINDRISC составил 5,3% (4,4% у мужчин и 5,7% у женщин) [2]. При этом сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у пациентов с СД 2 — наиболее частая причина летальных исходов и ранней инвалидизации [3]. Подавляющее число пациентов с СД 2 (до 75–80%) умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4, 5]. Например, ожидаемая

продолжительность жизни 60-летнего мужчины с СД 2 в отсутствие ССЗ на 12 лет меньше, чем у его сверстника, не страдающего сахарным диабетом, главным образом за счет увеличения риска сердечно-сосудистой смерти на 58% [6]. Поэтому для эффективного лечения пациентов и снижения риска ССО у пациентов с ССЗ и СД 2 необходим мультидисциплинарный подход и подбор лечения такому пациенту должна осуществлять команда, состоящая из кардиолога, эндокринолога и терапевта. Европейское общество кардиологов (ESC) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) в 2013г объединили усилия в работе над “Рекомендациями по диабету, пре-диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям” [7]. Совместная работа по ESC и EASD по созданию

таких рекомендаций необходима из-за тесной взаимосвязи между ССЗ и СД 2, т.к. часто эти заболевания развиваются параллельно и приводят к существенному увеличению риска ССО и смерти от них. Более половины связанной с СД 2 смертности и большая доля заболеваемости и инвалидизации опосредованы ССЗ, поэтому пациентам требуется совместная работа врачей кардиологов и эндокринологов.

За последние годы у пациентов с ССЗ и СД 2 улучшился контроль гликемии, артериального давления (АД) и показателей липидного профиля, что привело к значительному сокращению ССО и микрососудистых осложнений, повысило продолжительность жизни населения. Однако более 50% пациентов с СД 2 в настоящее время еще не достигают целевых уровней гликемии, что требует пересмотра тактики врача в поликлинике при лечении таких пациентов. Для улучшения качества лечения и достижения необходимых пациенту результатов лечения надо обеспечить возможность своевременного принятия решения о начале лечения пациента с ССЗ и СД 2, и рекомендуемых для снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) противодиабетических препаратов не только эндокринологом, но также кардиологом и/или терапевтом.

Лечение пациентов с ССЗ и СД 2 ставит перед врачом основные цели, неразрывно связанные между собой — достижение адекватного контроля гликемии, липидов крови, артериального давления и снижение риска ССО. Возможности хорошего контроля гликемии, особенно при использовании “старых” препаратов, у пациентов с СД 2 ограничены ухудша-

ющейся функцией β -клеток с постепенным снижением гликемического контроля, что часто приводит к осложнениям [8-12]. Даже раннее начало инсулинотерапии в таких случаях не позволяет достичь снижения риска ССО [13] и связано с большой частотой таких нежелательных побочных эффектов, как риск гипогликемии, увеличение массы тела [10, 11, 14], которые провоцируют рост числа острых сердечно-сосудистых событий. Наибольшее внимание врачей привлекают сахароснижающие препараты, реализующие концепцию многоцелевой монотерапии, которые позволяют адекватно контролировать уровень гликемии при минимальном риске развития гипогликемий и обладают внегликемическими эффектами в виде дополнительного снижения массы тела, АД и улучшения показателей липидного спектра. Приоритетными показателями при выборе сахароснижающих препаратов для лечения пациентов с ССЗ и СД 2 с учетом максимального снижения риска ССО являются эффективность и безопасность для пациента (как краткосрочной, так и отдаленной) и способность снижать риск ССО. В настоящее время только в нескольких больших рандомизированных клинических исследованиях удалось показать снижение риска ССО на фоне сахароснижающей терапии (табл. 1).

С этой точки зрения представляются перспективными ингибиторы натрий-глюкозных транспортеров 2 типа (ИНГЛТ-2, в англоязычной литературе SGLT2i) или глифлозины, которые, кроме умеренного снижения уровня глюкозы, обладают натрий- и диуретическими свойствами, снижают уровень АД (дополнительно к ингибиторам ангиотензин-превращающего

Таблица 1

Снижение риска ССО в крупных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с СД 2 вне зависимости от имеющихся ССЗ

| Группа ССР | РКИ | Дизайн | Результат |
|---|---------------------|---|-----------------------------|
| Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) | EXAMINE | Алоглиптин против плацебо n=5,400 | Нейтральный (2013) |
| | TECOS | Ситаглиптин против плацебо n=14,671 | Нейтральный (2015) |
| Агонисты рецепторов глюкогаionoподобного пептида — 1 | ELIXA | Ликсисенатид против плацебо n=6,068 | Нейтральный (2015) |
| | LEADER | Лираглутид против плацебо n=9,340 | Положительный (2016) |
| | SUSTAIN 6 | Семаглутид против плацебо n=3,297 | Положительный (2016) |
| | EXSCEL | Эксенатид-лонг против плацебо n=14,752 | Нейтральный (2017) |
| Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (глифлозины) | EMPA-REG OUTCOME | Эмпаглифлозин против плацебо n=7,300 | Положительный (2015) |
| | CANVAS | Канаглифлозин против плацебо n=4,300 | Положительный (2017) |
| | DECLARE | Дапаглифлозин против плацебо n=17,000 | Результаты ожидаются (2019) |

фермента или блокаторам рецепторов к ангиотензину 2), уменьшают массу тела и снижают риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), в том числе и у пациентов с СД 2 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Препараты класса ИНГЛТ-2 доказали свою способность хорошо контролировать уровень глюкозы, практически не вызывать гипогликемий и снижать риск ССО [15, 16]. Они легки и удобны в применении для пациента, т.к. выпускаются в виде таблеток и принимаются один раз в день в любое время дня независимо от приема пищи, что значительно повышает приверженность пациентов лечению.

Поскольку механизм действия одинаков для всех препаратов класса ИНГЛТ-2, их эффекты формально можно рассматривать в целом как “класс-эффект”. К класс-эффекту можно отнести способность глифлозинов снижать HbA_{1c} , а также умеренно снижать массу тела и АД. Однако оценить наличие или отсутствие класс-эффекта в отношении сердечно-сосудистой и общей смертности в настоящее время не представляется возможным, и тут мы можем руководствоваться исключительно данными закончившихся рандомизированных исследований. Исследования, оценивающие влияние дапаглифлозина на ССР еще не завершены, имеется только мета-анализ уже проведенных ранее исследований, который не может выступать в качестве полноценного доказательства. Для доказательства полноценного класс-эффекта по снижению ССР у пациентов с ССЗ и СД 2 нам необходимо дождаться результатов исследования DECLARE (с дапаглифлозином) и результатов субанализа этих трех больших рандомизированных исследований у подгруппы пациентов с высоким риском ССО. Поэтому сейчас мы можем сравнить влияние на ССР только двух препаратов этого класса, эмпаглифлозина и канаглифлозина. Оба исследования (EMPA-REG OUTCOME и CANVAS) были достаточно длительными, имели большой размер выборки, примерно одинаковый этнический состав (большинство пациентов европейцы), похожий дизайн (эмпаглифлозин, канаглифлозин или плацебо назначались в дополнение к стандартной сахароснижающей и любой другой терапии) и исходные характеристики включенных пациентов. В оба исследования включали пациентов с очень высоким ССР [15, 16]. Однако, практически все пациенты (99,5%) в исследовании EMPA-REG имели предшествующие сердечно-сосудистое событие по сравнению с CANVAS, где 34% пациентов не имели ССО, что повышало исходный ССР у пациентов, лечившихся эмпаглифлозином [15, 16]. В итоге канаглифлозин уменьшал риск комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75-0,97), практи-

чески идентично эмпаглифлозину (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74-0,99, $p=0,04$). Однако при оценке каждого из компонентов комбинированной первичной конечной точки было выявлено превосходство эмпаглифлозина в снижении сердечно-сосудистой смертности (на 38%). В то время как канаглифлозин продемонстрировал существенно более скромные результаты (на 13%). Этот факт не мог не повлиять на общую смертность, которую эмпаглифлозин снижал на 32%. При этом большинство пациентов в обоих исследованиях (EMPA-REG OUTCOME и CANVAS) получали ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (80% и 79%), статины (77% и 76,6%), аспирин (85% и 75,1%) и другие препараты, снижающие риск ССО и смерти от них еще до начала применения глифлозинов [17, 18]. Поэтому различия во влиянии эмпаглифлозина и канаглифлозина в этих исследованиях скорее всего связаны с разницей в критериях включения пациентов, и, соответственно, разной выборкой пациентов [15, 16]. Нельзя не отметить, что часть эффектов канаглифлозина по сравнению с плацебо в снижении риска ССО обусловлена большим снижением HbA_{1c} в группе канаглифлозина по сравнению с плацебо (на 0,58%). Гликемический эквивалент, определяемый как разница в HbA_{1c} , достигнутом между лекарственным препаратом и плацебо, не должен превышать 0,3% в конце исследования, что является доказательством отсутствия влияния снижения глюкокотоксичности на ССР [19]. Различия по уровню HbA_{1c} между эмпаглифлозином и плацебо составили 0,28%, что говорит о самостоятельном положительном эффекте эмпаглифлозина на ССР, независимом от уровня глюкозы крови. Вторым существенным отличием было время начала расхождения кривых комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки между глифлозином и плацебо. У эмпаглифлозина это время составило 3 месяца, в то время как канаглифлозин начал демонстрировать преимущество перед плацебо только через 1 год. Это также можно объяснить различиями в выборке пациентов: в исследовании EMPA-REG 100% включенных пациентов имели ССЗ, а в исследовании CANVAS только 66%, поэтому и суммарный эффект по снижению риска ССО на фоне лечения канаглифлозином наступал позже. В исследовании DECLARE с дапаглифлозином пациенты с высоким ССР составляют только 40,6%, поэтому можно ожидать еще более скромный эффект дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы, но это не означает отсутствия класс-эффекта на снижение ССР. Для решения вопроса о наличии или отсутствии класс-эффекта необходим субанализ основных исследований с препаратами группы ИНГЛТ-2, сравнение влияния на СС исходы в подгруппах пациентов, имеющих высокий риск ССЗ.

Для эмпаглифлозина в исследовании EMPA-REG OUTCOME также установлены статистически значи-

Для пациентов с СД2 и ССЗ[†], особенно с ИБС¹,
которые находятся на терапии **МЕТФОРМИНОМ**²

СРАЖАЙТЕСЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТЬЮ СЕЙЧАС КАК НИКОГДА!

38%

Относительное
снижение риска
сердечно-
сосудистой смерти
в дополнение
к стандартной
терапии^{3,§,¶}

[†]Сердечно-сосудистые заболевания включают ИБС, заболевания периферических артерий, ИМ или инсульт в анамнезе.
[§]OR=0,62 (95% ДИ: 0,49-0,77) p<0,001

[¶]Выполнялся оптимальный стандарт лечения пациентов согласно локальным руководствам, а именно проводилась терапевтическая коррекция факторов сердечно-сосудистого риска (включая дислипидемию и артериальную гипертензию) и фоновая сахароснижающая терапия.

СД 2 – сахарный диабет 2 типа; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС[®], ЛП-002735. **2.** American Diabetes Association. **8.** Джардинс[®] (эмпаглифлозин)
Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018 Jan;41(Suppl 1):S73-S85. **3.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС[®].

Регистрационное удостоверение: ЛП-002735. **Торговое наименование:** ДЖАРДИНС. **Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активное вещество: эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Гликогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** A10BX12. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение метформина которым считается нецелесообразным ввиду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гликогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения: общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности; сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); почечная недостаточность при стойкой СКФ <45 мл/мин/1,73 м²; беременность и период грудного вскармливания; возраст старше 85 лет; применение в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности); детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; возраст старше 75 лет; применение в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином; инфекции мочеполовой системы; диета с низким содержанием углеводов; диабетический кетоацидоз в анамнезе; низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы.** Монотерапия или комбинированная терапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозировкой 10 мг) 1 раз в день, внутрь. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозировкой 25 мг) 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. **Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата.** При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в 1 день. **Особые группы пациентов.** Пациентам с почечной недостаточностью с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² применять препарат не рекомендуется. Пациентам с СКФ более 45 мл/мин/1,73 м² коррекция дозы не требуется. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. **Побочное действие.** Общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, представленные с указанием их абсолютной частоты. Категории частоты определяются следующим образом: очень частые (≥1/10), частые (от ≥1/100 до <1/10), нечастые (от ≥1/1000 до <1/100). **Нарушения со стороны обмена веществ и питания:** гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином). **Частые. Инфекционные и паразитарные заболевания:** вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** зуд. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** учащенное мочеиспускание. **Общие расстройства:** жажда. **Нечастые. Сосудистые нарушения:** гиповолемия. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** дисурия. **Нарушения со стороны зрения:** дисурия. **Особые указания.** Препарат ДЖАРДИНС не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В препарате ДЖАРДИНС в дозировке 10 мг содержится 162,5 мг лактозы, а в дозировке 25 мг содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими редкими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. Применение эмпаглифлозина в дозе 25 мг не приводит к удлинению интервала QT. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Эмпаглифлозин не изучался в комбинации с аналогами ГПП-1. **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не следует принимать препарат по истечению срока годности. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

*Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний (или состояний): ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, стенокардия, ишемическая болезнь сердца), ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов; ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

мые преимущества в плане снижения риска для ключевых вторичных конечных точек — общей смертности на 32% (95% ДИ 0,57-0,82; $p < 0,001$), госпитализации по поводу СН на 35% (95% ДИ 0,50-0,85; $p < 0,001$) и комбинированной почечной конечной точки на 46% (95% ДИ 0,31-0,85; $p < 0,001$) [15]. Канаглифлозин в программе CANVAS не продемонстрировал таких преимуществ по сравнению с плацебо [16].

Частота развития нежелательных явлений была в целом сопоставима на фоне лечения обоими препаратами. Однако лечение канаглифлозином в любой дозе привело к почти двукратному повышению риска ампутации нижних конечностей (ОР 1,97, 95% ДИ 1,41-2,75, $p < 0,001$) [15], в отличие от эмпаглифлозина, где частота ампутаций была сопоставима с плацебо [16]. Риск ампутации нижних конечностей на фоне лечения канаглифлозином был выше, несмотря на то, что многие пациенты группы плацебо получали лечение инсулином, которое само по себе является фактором риска для ампутаций. Это может быть обусловлено большей гемоконцентрацией в результате большего осмотического диуреза на фоне терапии канаглифлозином, чем эмпаглифлозином (ОР 1,44 против 0,99, соответственно) [15, 16]. Терапия канаглифлозином также увеличила частоту переломов (преимущественно верхних конечностей и ребер) при незначительных травмах на 23% (ОР 1,23, 95% ДИ 0,99-1,52) [15]. В то время как частота переломов на фоне лечения эмпаглифлозином и плацебо не различалась (3,8% против 3,9%) [20]. Таким образом, безопасность лечения эмпаглифлозином выше, чем канаглифлозином. С учетом данных завершившихся исследований отсутствуют убедительные доказательства класс-эффекта в отношении положительного влияния на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ССЗ и СД 2 препаратов ИНГЛТ-2. Эмпаглифлозин улучшает сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ССЗ и СД 2, в то время как интенсификация сахароснижающей терапии до достижения целевого HbA_{1c} с использованием любого другого препарата не снижает риск развития ХСН, и не оказывает столь значимого влияния на риск сердечно-сосудистой смерти. Только эмпаглифлозин следует рассмотреть для назначения пациентам с СД 2 для предотвращения или замедления развития ХСН и продления жизни (IIa, B).

В 2017г были опубликованы данные исследования CVD-REAL по результатам лечения препаратами группы ИНГЛТ-2 пациентов с СД 2 в реальной клинической практике. В этом наблюдательном ретроспективном исследовании проводился анализ госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у анонимных пациентов из Дании, Германии, Норвегии, Швеции, Великобритании и США (анализ электронных историй болезни). В исследование включили 309 056 пациентов с СД 2, половина из которых

принимала ИНГЛТ-2 (дапаглифлозин 42%, канаглифлозин 53%, эмпаглифлозин 5%), а половина — любые другие сахароснижающие препараты, включая инсулин. У большинства включенных пациентов (87%) не имелось в анамнезе ССЗ, и несмотря на это было показано, что лечение ИНГЛТ-2 снижает частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 39% ($p < 0,001$) и общую смертность на 51% ($p < 0,001$) по сравнению с другими сахароснижающими препаратами, частоту событий комбинированной конечной точки госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смерти от любых причин снизила на 46% ($p < 0,001$) [21]. Таким образом, в исследовании CVD-REAL показана существенно большая эффективность в снижении риска ССО, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, чем в исследовании EMPA-REG OUTCOME даже у пациентов, не имевших высокого ССР. Несмотря на столь впечатляющие результаты исследования CVD-REAL, произошла переоценка эффективности препаратов с точки зрения усиления реального эффекта (в основном дапаглифлозина и канаглифлозина, т.к. их принимало подавляющее большинство пациентов), особенно в отношении способности снижения сердечно-сосудистой и общей смертности. Дизайн этого исследования был спланирован таким образом, что не учитывались предыдущее лечение сахарного диабета, которое несомненно влияло на последующее лечение и его результаты; образ жизни пациентов; врачи, которые назначали препараты класса ИНГЛТ-2 (они могли быть приверженцами использования наиболее новых препаратов); существенные различия смертности в разных странах. Смертность в исследовании CVD-REAL варьировалась от 3,1 на 1000 человек/год в США до 18,7 на 1000 человек/год в Дании, что никак не было оценено авторами исследования. Однако, такие различия в смертности могут отражать наличие неполной информации о пациентах в базе данных США, составляющей 50% всей когорты пациентов, что неизбежно привело к получению лучших результатов, чем они могли быть в реальности. При этом снижение риска смерти от всех причин на 50% в этом исследовании не согласуется с данными, полученными в недавних крупных рандомизированных исследованиях с эмпаглифлозином (снижение риска смерти на 32%) и канаглифлозином (на 13%). Поэтому исследование CVD-REAL не смогло дать ответа на вопрос, можно ли рассматривать снижение сердечно-сосудистой и общей смертности на фоне приема эмпаглифлозина на все препараты этого класса.

Появление препаратов ИНГЛТ-2 чрезвычайно важно как для эндокринологов, так и для кардиологов и терапевтов. В качестве первой линии сахароснижающей терапии эмпаглифлозин следует рассматривать у пациентов с СД 2 и подтвержденными

ССЗ (ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН, артериальная гипертензия, перенесенный инсульт, заболевания периферических артерий). Эти пациенты будут иметь максимальную пользу от лечения эмпаглифлозином как за счет безопасного и эффективного снижения уровня гликемии, так и от внегликемических эффектов препарата. Если пациент с высоким ССР уже получает сахароснижающую терапию, то с учетом результатов исследования EMPA-REG Outcome необходимо рассмотреть вопрос приоритетного включения эмпаглифлозина в состав комбинированной сахароснижающей терапии.

Среди пациентов с ССЗ и СД 2 особо выделяются больные с нарушением функции почек, которые встречаются часто. Большинство сахароснижающих препаратов не имеют внегликемических эффектов и их нефропротективное действие — следствие уменьшения гликемии. Эмпаглифлозин в исследованиях III фазы продемонстрировал потенциально значимые для нефропротекции эффекты: уменьшение гликемии, снижение АД, снижение массы тела, что привело к уменьшению альбуминурии и протеинурии, и предотвращало переход из нормоальбуминурии в альбуминурию и из альбуминурии в протеинурию [22-24]. В последующем в исследовании EMPA-REG Outcome эмпаглифлозин доказал способность тормозить развитие хронической болезни почек у пациентов с ССЗ и СД 2. Первичными почечными конечными точками этого исследования являлись: появление макроальбуминурии; удвоение концентрации креатинина сыворотки крови при одновременном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (по формуле MDRD) до 45 мл/мин/1,73 м² и менее; начало заместительной почечной терапии (ЗПТ); смерть от поражения почек [25]. Показано уменьшение частоты развития макроальбуминурии на 39% (p<0,001), снижение риска удвоения уровня креатинина на 44% (p<0,001), снижение вероятности начала ЗПТ на 55% (p=0,04). Лечение эмпаглифлозином снижало риск развития комбинированной “почечной точки” на 46% (p<0,001) [25]. Нефропротективный эффект эмпаглифлозина не зависел от возраста и пола пациентов, а также исходного состояния функции почек [26]. Нефропротективное действие эмпаглифлозина не может являться только вторичным эффектом по отношению к уменьшению уровня гликемии. Несомненно, положительные внегликемические эффекты в виде снижения АД и массы тела, а также внутривисцеральные эффекты (улучшение внутривисцеральной гемодинамики, увеличение натрийуреза, ингибирование синтеза воспалительных медиаторов и фиброгенных факторов в почках). Эмпаглифлозин первый и пока единственный сахароснижающий препарат с доказанным выраженным нефропротективным эффектом, не зависящим от его сахароснижающего действия (замедление прогресси-

рования альбуминурии и снижения СКФ). Информация о снижении общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с СД 2 и подтвержденными ССЗ, включая ХСН, при применении препарата Джардинс® (эмпаглифлозин) была внесена в Национальные эндокринологические клинические рекомендации 2017г “Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом”, под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова [27]. В этом документе эмпаглифлозин рассматривается как приоритетный препарат выбора при наличии у пациента ССЗ, включая сердечную недостаточность, и при хронической болезни почек (ХБП) С 1-3а (СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м²) [27]. Использование в качестве сахароснижающей терапии ингибитора НГЛТ-2 канаглифлозина может снижать ССР [27].

Лекарственный препарат Джардинс® (эмпаглифлозин), согласно инструкции по применению, показан к назначению пациентам с СД 2:

- в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение метформина которым невозможно ввиду непереносимости;

- в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля;

- пациентам с СД 2 и высоким ССР* в комбинации со стандартной терапией ССЗ с целью снижения:

- общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности;

- сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Следует особо отметить, что Джардинс® (эмпаглифлозин) является на настоящий момент единственным препаратом класса ИНГЛТ-2, для которого доказано, что у лиц с подтвержденными ССЗ происходит снижение:

- смертности от ССЗ на 38%,
- общей смертности на 32%,
- количества госпитализаций по поводу ХСН на 35%,
- развития нарушения функции почек на 39%,
- частоты впервые выявленной макроальбуминурии на 38%,
- частоты случаев удвоения уровня сывороточного креатинина на 46%,

* Высокий ССР определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

— частоты начала заместительной почечной терапии на 55%.

Подобные результаты при применении сахароснижающих препаратов получены впервые и сопоставимы с эффектами применения антиагрегантов, ингибиторов АПФ и статинов.

Настоящий Консенсус необходим для привлечения внимания врачей кардиологов и терапевтов к проблеме лечения пациентов с ССЗ и СД 2. При наличии столь значимых результатов больших рандомизированных исследований необходимо их ускоренное включение в национальные и международные клинические рекомендации для улучшения результатов лечения пациентов с ССЗ и СД 2 для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Использование экспертных советов для обновления рекомендаций позволит всем нам быстрее применять наиболее эффективные препараты для лечения тех или иных групп пациентов в реальной клинической практике

Литература

- Dedov II, Shestakova MV, Benedetti MM, et al. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016;115:90-5.
- Evstifeeva SE, Shalnova SA, Deev AD, et al. Diabetes risk and associations with demographic and behavioral factors in Russian population: data from the ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(9):13-20. (In Russ.) Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Риск сахарного диабета и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(9):13-20. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-13-20.
- DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019.
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991;151:1141-7.
- Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, Kuller L. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. *Ann Epidemiol*. 1993;3:493-9.
- Rao Kondapally Seshasai S, Thompson A, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829-41.
- Ryden L, Grant PJ, Zamorano JL, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;3:7-61. (In Russ.) Ryden L, Grant PJ, Zamorano JL, et al. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. *EASD/ESC. Российский кардиологический журнал* 2014;3:7-61. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-7-61.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al., for the American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustments of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
- Wajchenberg BL. β -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev*. 2007; 28:187-218. doi: 10.1210/er.2006-0038.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65 (published correction appears in *Lancet* 1998;352:1558).
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al., for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43 (published correction appears in *N Engl J Med* 2007; 29: 356). doi: 10.1056/NEJMoa066224.
- Davis TM, Cull CA, Holman RR, for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). *Diabetes Care* 2001;24:1167-74.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al., for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, for the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine of human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3080-86.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
- Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:102. doi.org/10.1186/1475-2840-13-102.
- Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study–Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2017;19(3):387-93. doi:10.1111/dom.12829.
- Hirschberg B, Katz A. Insights from cardiovascular outcome trials with novel anti-diabetic agents: what have we learned? An industry perspective. *Curr Diabetes Rep*. 2015;15:87. doi:10.1007/s11892-015-0663-9.
- European Medicines Agency (2014) Summary of the risk management plan (RMP) for Jardiance (empagliflozin). http://www.fimea.fi/download/27456_Jardiance_RMP_summary-EN.pdf. Accessed 26 Jun 2017.
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study. *Circulation*. 2017;136:249-59.
- Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3396-404. doi:10.2337/dc12-2673.
- Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(5):369-84. doi:10.1016/s2213-8587(13)70208-0.
- Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1860-70. doi:10.1007/s00125-016-4008-2.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920.
- D'Emden M, Bergenstal R, Lutomirsky MM, Wanner C. Effect of Empagliflozin On Nephropathy in Subgroups by Age: Results From Empa-Reg Outcome. *Nephrology*. 2016;21:59.
- Dedov II, Shestakova MV, Majorova AYU. Clinical guidelines. Algorithms of special medical assistance for diabetes patients. Eds. Sakharny Diabet. 2017;20(1S):1-112. (In Russ.) Клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом", под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. *Сахарный диабет* 2017; 20(1S):1-112.

и быстро реагировать на непрерывно изменяющиеся возможности лечения пациентов. В настоящее время концепция многоцелевой монотерапии активно пришла в нашу жизнь и принята медицинским сообществом. Поэтому широкое использование современных удобных для приема препаратов, позволяющих безопасно и эффективно контролировать уровень гликемии, дополнительно снижать общую смертность, сердечно-сосудистую смертность и риск ССО с учетом индивидуальных характеристик пациента, является выбором, основанным на принципах ценностной медицины, и позволяет специалистам быть уверенными в эффективном контроле гликемии, снижении веса при ожирении, минимальном риске гипогликемий, и уменьшении риска развития ССО.

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

ТИКАГРЕЛОР И ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА. ЧТО ИЗМЕНИТСЯ ПОСЛЕ ИССЛЕДОВАНИЯ TREAT?

Аверков О. В., Вечорко В. И.

Первичное ЧКВ считается предпочтительным методом реперфузии у больных с ИМпСТ. В случае невозможности своевременного первичного ЧКВ, рекомендуется фармакоинвазивный подход, включающий немедленный системный тромболитик. Несмотря на широкое применение тикагрелора у больных с ИМ, безопасность его использования в сочетании с тромболитиком (в первые 24 часа от начала ИМпСТ) до 2018 года оставалась неизвестной. В исследовании TREAT больные от 18 до 75 лет с ИМпСТ (с началом симптомов в пределах 24 часов), получившие тромболитик, рандомизированы к лечению тикагрелором или клопидогрелом. Через 30 дней после рандомизации показано, что геморрагическая безопасность тикагрелора, оцененная на уровне частоты крупных кровотечений, была не хуже, чем у клопидогрела. Таким образом результаты исследования TREAT, вместе с ранее полученными результатами исследования PLATO, позволяют распространить показания к применению тикагрелора (или переходу на его прием с приема клопидогрела) в пределах первых 24 часов от начала ИМ у больных, получивших в качестве начальной реперфузии тромболитическую терапию.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):65–70
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-65-70>

Ключевые слова: тромболитик, реперфузионная терапия, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, тикагрелор.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ГКБ № 15 им. О. М. Филатова, Москва; ²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Аверков О. В.* — д.м.н., заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра, профессор кафедры Госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3010-755X, Вечорко В. И. — к.м.н., главный врач, доцент кафедры Госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3568-5065.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 oleg.averkov@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, РФ — Российская Федерация, ЧКВ — чрезкожное коронарное вмешательство, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Рукопись получена 16.07.2018

Рецензия получена 27.07.2018

Принята к публикации 03.08.2018

TICAGRELOR AND THROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION: WHAT DOES THE TREAT STUDY CHANGE?

Averkov O. V., Vechorko V. I.

Primary percutaneous intervention (PCI) is a preferable reperfusion method in patients with STEMI. If on-time PCI is not possible, pharmacoinvasive approach is recommended that includes urgent systemic thrombolysis. Regardless the broad usage of ticagrelor in MI patients, its safety in combination with thrombolysis (first 24 hours from STEMI onset) before the year 2018 was unknown. In the TREAT study the patients 18-75 year old with STEMI (symptom onset within 24 hours), received thrombolytic drug, were randomized to ticagrelor or clopidogrel group. In 30 days from randomization it was shown that hemorrhagic safety of ticagrelor, at the level of major bleedings, was non-inferior than of clopidogrel. Therefore the TREAT study results, together with PLATO, make it to widen the indications for ticagrelor (and shift from clopidogrel) within first 24 hours of MI onset in patients received thrombolysis as a method of primary reperfusion.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):65–70
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-65-70>

Key words: thrombolysis, reperfusion therapy, ST elevation myocardial infarction, ticagrelor.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹O. M. Filatov City Clinical Hospital №15, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Averkov O. V. ORCID: 0000-0002-3010-755X, Vechorko V. I. ORCID: 0000-0003-3568-5065

Главным в лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) является неотложная реперфузионная терапия. Современные рекомендации по ведению больных с ИМпСТ в качестве оптимального метода реперфузии рассматривают первичное чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [1, 2]. У больных ИМпСТ с невозможностью получить своевременное первичное ЧКВ, достаточно эффективная реперфузия может быть достигнута при системном тромболитике [3–6]. Задержка с выполне-

нием первичного ЧКВ больше чем на 2 часа (относительно возможного начала лечения тромболитиком) фактически отменяет приоритетное положение первичного ЧКВ, т.к. смертность больных при двух обсуждаемых стратегиях реперфузии оказывается сходной [7, 8]. В последние годы своеобразным компромиссом в противостоянии первичного ЧКВ и тромболитика при ИМ считается фармакоинвазивное лечение: если первичное ЧКВ не может быть выполнено в пределах 2 часов после первого меди-

цинского контакта, проводится немедленная тромболитическая терапия с последующей слегка отсроченной коронарной ангиографией/ЧКВ или со спасительным ЧКВ (при отсутствии признаков реперфузии) [1, 2]. Успешность комбинированного (фармакоинвазивного) подхода подтверждена результатами исследования STREAM [1]: суммарная частота смертельных исходов, случаев кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности или повторного инфаркта миокарда в течение 30 дней была одинаковой в группах первичного ЧКВ и фармакоинвазивного подхода. В обеих группах при наблюдении до 1 года отмечены сходная общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин [9].

В условиях реальной клинической практики доступность первичного ЧКВ может быть сильно ограниченной. Нередко учреждения, призванные выполнять первичные ЧКВ, не работают в режиме “24 часа/7 дней в неделю”, в том числе и в достаточно развитых Европейских странах [10]. При транспортировке больных из дома на большие расстояния или в условиях тяжелой дорожной ситуации, например, пробок, а также при переводе из стационара без возможностей для выполнения ЧКВ, задержка с выполнением процедуры может быть очень существенной [8].

В результате потребность в тромболитической терапии при инфаркте миокарда остается достаточно высокой, даже в странах с неплохой организацией помощи таким больным [10, 11].

Антитромбоцитарная терапия во время и после реперфузии

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) сочетанием аспирина и клопидогрела (антагониста P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов) используется для поддержки реперфузии в виде тромболитической терапии [1, 2] на основании результатов исследований CLARITY-TIMI 28 (NCT00714961) и COMMIT-CCS2 (NCT00222573) [12, 13]. В исследовании CLARITY больные в пределах 12 часов от появления симптомов ИМпСТ были рандомизированы к приему клопидогрела (300 мг нагрузочная доза, затем 75 мг в день) или к приему плацебо. Все они получили тромболитическую терапию, а через 2-8 дней большинство из них прошло ангиографическое обследование. По сравнению с плацебо лечение клопидогрелом приводило к 36% снижению риска развития совокупности событий в виде окклюзии артерии, кровоснабжающей зону инфаркта миокарда, смерти или рецидива инфаркта миокарда к моменту выполнения коронарографии [13]. В исследовании COMMIT больные уже в пределах 24 часов от начала ИМпСТ были рандомизированы к приему клопидогрела (75 мг в день без нагрузочной дозы) или к приему плацебо; около половины боль-

ных получили тромболитическую терапию. Лечение клопидогрелом (по сравнению с плацебо) в этом исследовании приводило к статистически значимому снижению суммы событий, определенных как первичная конечная точка (смертность, рецидив инфаркта или инсульт в течение периода лечения (медиана у выживших — 15 дней) [12]. В группе клопидогрела не отмечено заметного увеличения риска смертельных кровотечений, внутричерепных кровотечений или кровотечений, требующих переливания препаратов крови [12].

Возможность успешной замены клопидогрела на более мощный современный блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов тикагрелор у широкого спектра больных с острым коронарным синдромом показана в исследовании PLATO (NCT00391872) [14]. Выяснилось, что назначение его в пределах 24 часов от начала симптомов острого коронарного синдрома снижает суммарный риск ишемических событий (ИМ, инсульта или смерти от сосудистых причин): отношение рисков — 0,84, 95% доверительный интервал 0,77-0,92, p<0,001) и сопровождается снижением риска смерти от всех причин за 12 месяцев наблюдения [14]. Преимущество тикагрелора наблюдалось и в подгруппе больных с ИМпСТ [14, 15]. Использование тикагрелора не увеличивало суммарный риск крупных кровотечений (по сравнению с использованием клопидогрела), но его применение было связано с большей частотой т.н. спонтанных крупных кровотечений (крупных кровотечений, не связанных с операцией шунтирования коронарных артерий), включая фатальные внутричерепные кровотечения [14].

Результаты исследования PLATO, применительно к больным ИМпСТ, касаются исключительно больных с планируемым первичным ЧКВ. Больные, получившие фибринолитическую терапию в пределах 24 часов до рандомизации, согласно протоколу исследования PLATO, не включались в исследование [14]. Результатом подобной селекции стал пробел в доказательствах возможности безопасного раннего применения тикагрелора у больных, получивших фибринолитическую терапию. Несмотря на это, действующая инструкция к тикагрелору допускает возможность его использования в первые 24 часа после введения тромболитика в связи с ИМпСТ, но призывает действовать с осторожностью [16]. Европейские рекомендации по ведению больных ИМпСТ выпуска 2017 года предлагают использовать клопидогрел перед, во время и сразу после тромболитика; а переход на более мощные блокаторы P2Y₁₂ допускают только после своеобразного периода безопасности, ограниченного 48 часами (после введения тромболитика) [2]. Действительно, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики рекомендуемых тромболитиков не дают оснований ожидать, что

более мощный блокатор P2Y₁₂ повысит риск кровотечения после прекращения действия тромболитика. С другой стороны, также нет поводов сомневаться, что тикагрелор сможет показать клинически значимое преимущество, экстраполируемое из результатов исследования PLATO. Таким образом, для больных, которые получают тромболитик и впоследствии подвергаются ЧКВ (фармакоинвазивный подход), в действующих рекомендациях допускается переход от клопидогрела к прасугрелу или тикагрелору только через 48 часов после начала тромболитизиса.

Исследование TREAT

Замысел и методология. Исследование TREAT (NCT02298088) было задумано, чтобы оценить геморрагическую безопасность тикагрелора (в сравнении с клопидогрелом) у больных ИМпСТ, получавших тромболитик [17, 18]. Номинально исследование TREAT — международное исследование III фазы, инициированное исследовательским институтом больницы de Coação (Сан-Паулу, Бразилия). Оно было начато в августе 2015г и в итоге включало 3799 больных из лечебных учреждений, расположенных в Аргентине, Австралии, Бразилии, Канаде, Китае, Колумбии, Новой Зеландии, Перу, России и Украине.

Больные в возрасте от 18 до 75 лет с ИМпСТ, с появлением симптомов в ближайшие 24 часа, получившие тромболитик, были рандомизированы к лечению тикагрелором или клопидогрелом. Выбор временной границы в 24 часа (после начала симптомов) был сознательным: требовалось ликвидировать обозначенный выше пробел в доказательной базе тикагрелора, обусловленный тем, что больные, получившие фибринолитическую терапию в пределах 24 часов, не включались в исследование PLATO.

В исследовании TREAT включенные в него пациенты на этапе рандомизации получали нагрузочную дозу исследуемого препарата (тикагрелор: 180 мг, клопидогрел: 300 мг) как можно раньше после индексного события и не позднее, чем через 24 часа после начала симптомов (так же, как это было в исследовании PLATO), с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (тикагрелор: 90 мг дважды ежедневно, клопидогрел: 75 мг один раз в день). Фармакоинвазивный подход (первоначальное введение тромболитика с дальнейшим выполнением процедуры ЧКВ) использовался у 56,7% пациентов, получивших тикагрелор, и у 55,6% — клопидогрел. Временные точки для сравнения частоты событий в данном исследовании были определены как выписка из стационара или седьмой день в стационаре (что наступало раньше), а затем 30 дней, 6 месяцев и 12 месяцев после рандомизации.

Основным результатом исследования TREAT, согласно его первоначальному замыслу, является сравнение частоты крупных кровотечений, определенных

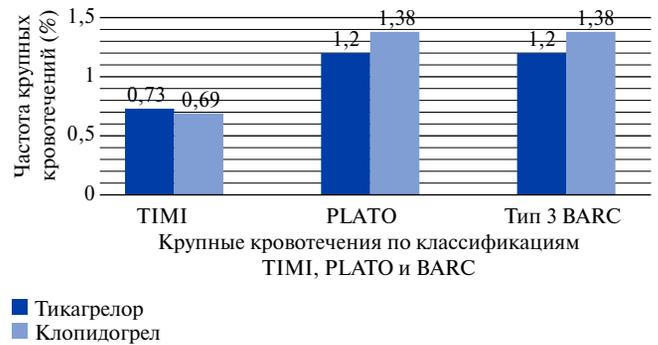


Рис. 1. Частота крупных кровотечений за 30 дней наблюдения при сравнении тикагрелора и клопидогрела в исследовании TREAT [18].

по критериям группы TIMI. Вторичные конечные точки при оценке геморрагической безопасности — кровотечения в соответствии с критериями TIMI, PLATO и Bleeding Academic Research Consortium (BARC). Кроме этого, сравнивали суммарную частоту рецидивов инфаркта миокарда, случаев инсульта или смерти от сосудистых причин, а также сумму этих событий, дополненных случаями повторной ишемии миокарда, транзиторной ишемической атаки или других артериальных тромботических событий. Эти же события были проанализированы отдельно, так же как и смертность от всех причин.

Результаты исследования TREAT. Итоги наблюдения в течение 30 дней опубликованы весной 2018г [18]. Среднее время между введением тромболитика и рандомизацией к лечению тикагрелором или клопидогрелом составило 11,4 часа (в группе тикагрелора: 11,4 часа, в группе клопидогрела — 11,5 часа). Абсолютное большинство больных (89,4%) до рандомизации успели получить клопидогрел, как правило — в рамках лечения, сопровождающего тромболитизис. Доля больных, получавших различные тромболитики, составила 39,6% для тенектеплазы, 19,7% для альтеплазы, 16,8% для ретеплазы, 7,0% для проурокиназы, 6,9% для урокиназы, 5,7% для стрептокиназы и 4,2% для других тромболитиков, среди которых была и стафилокиназа.

Основной результат исследования: показано, что терапия тикагрелором на уровне первичной конечной точки исследования по сравнению с терапией клопидогрелом у пациентов с ИМпСТ, получивших тромболитическую терапию, сопоставима по безопасности и не сопровождалась увеличением частоты развития крупных кровотечений. Частота крупных кровотечений по критериям группы TIMI за 30 дней наблюдения в сравниваемых группах была очень близкой: 0,73% больных, получавших тикагрелор, и 0,69% больных, получавших клопидогрел (абсолютная разница 0,04%; 95% доверительный интервал: -0,49-0,58, $p < 0,001$ для не-превосходства) (рис. 1). Отсутствие различий по частоте крупных кровоте-

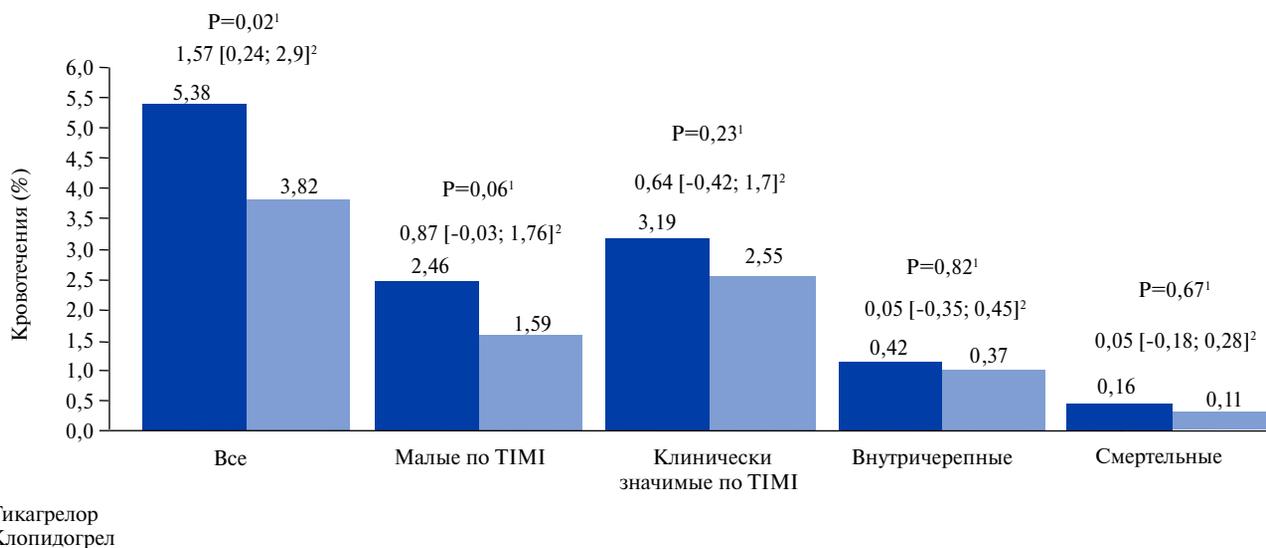


Рис. 2. Частота кровотечений за 30 дней наблюдения при сравнении тикагрелора и клопидогрела в исследовании TREAT [18].
Примечание: ¹ — P — статистическая значимость различий, ² — абсолютная разница (%) и 95%-ный доверительный интервал.

ний отмечено и при сравнении частоты кровотечений с использованием других критериев (PLATO и для кровотечений 3-го типа по классификации BARC) (рис. 1).

У больных в группах тикагрелора и клопидогрела отмечена сходная частота фатальных (0,16% против 0,11%, соответственно, $p=0,67$) и внутричерепных кровотечений (0,42% против 0,37%, соответственно, $p=0,82$) (рис. 2). Тем не менее, ожидаемо большее подавление активности тромбоцитов при применении тикагрелора, привело к явно большей, чем при использовании клопидогрела, частоте всех зарегистрированных кровотечений (по критериям TIMI — 5,38% против 3,82%, соответственно, $p=0,02$) и большей частоте мелких кровотечений по критериям PLATO (3,24% против 2,01%, соответственно, $p=0,02$) (рис. 2).

Обсуждая клиническую эффективность сравниваемых в TREAT подходов, следует подчеркнуть, что исследование по своему размеру и замыслу не предназначалось для оценки преимущества тикагрелора в сравнении с клопидогрелом в снижении повторных атеротромботических событий, что было ранее продемонстрировано в исследовании PLATO. В исследовании TREAT совокупная частота смертей от сосудистых причин, ИМ или инсультов к 30 дню в группах тикагрелора и клопидогрела была сопоставимой (4,0% против 4,3% соответственно, $p=0,57$). Результаты годичного наблюдения в исследовании TREAT ожидаются только весной 2019г.

Значение результатов исследования TREAT для практики. Неоспоримое преимущество тикагрелора при сравнении его с клопидогрелом, было продемонстрировано в исследовании PLATO, в том числе у больных, подвергнутых первичному ЧКВ. Сопоста-

вимая геморрагическая безопасность тикагрелора была продемонстрирована в исследовании TREAT, когда тикагрелор был применен в первые 24 часа с момента развития симптомов ИМпСТ. Учитывая вышесказанное, длительность периода, в течение которого рекомендуется воздерживаться от применения тикагрелора у больных ИМпСТ, получивших тромболитик (48 часов, согласно действующим европейским рекомендациям [2]), должна быть пересмотрена. В исследовании TREAT достаточно убедительно показана возможность очень раннего безопасного назначения тикагрелора или перехода с клопидогрела на тикагрелор у больных, получавших тромболитик в связи с ИМпСТ.

Следует отметить два значимых аспекта в исходном замысле исследования TREAT. Во-первых, применение исследуемых препаратов (тикагрелора и клопидогрела) происходило не в момент введения тромболитика и не сразу после него. Медиана времени от начала тромболитизиса до рандомизации составила около 11,4 часов. В этот временной промежуток у большинства больных (89,4%) в качестве стартового сопровождения тромболитизиса открыто (вне исследуемого сравнения) был применен клопидогрел [18]. Для больных, которые получали клопидогрел с тромболитиком, впоследствии рандомизированных к приему клопидогрела, протокол исследования TREAT допускал применение повторной нагрузочной дозы 300 мг (на усмотрение лечащего врача). Важно, что даже в подгруппе пациентов, которые были рандомизированы в пределах 4 часов после тромболитизиса, не было обнаружено существенной разницы между тикагрелором и клопидогрелом в частоте крупных кровотечений по шкалам TIMI и PLATO, а также в частоте кровотечений 3-5 типа



ДЛЯ ПАЦИЕНТА
С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
ПРЕВОСХОДСТВО
БРИЛИНТЫ
НАД КЛОПИДОГРЕЛОМ
ЭТО
ВОПРОС
ЖИЗНИ



Брилинта® снижает относительный риск сердечно-сосудистой смерти на 21% по сравнению с клопидогрелом к 12 месяцу¹ (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69-0,91; p=0,0013)

**НОВЫЕ
ДАННЫЕ!**

По результатам исследования TREAT Брилинта® обладает схожей безопасностью с клопидогрелом в отношении развития больших кровотечений* у пациентов с ИМнСТ после тромболиза²

**СПАСАЕМ БОЛЬШЕ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА**

БРИЛИНТА®
тикагрелор таблетки

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения БРИЛИНТА® 90 мг (тикагрелор). Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI)), включая больных, получающих лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ)). ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата. Активное патологическое кровотечение. Внутречерепное кровоизлияние в анамнезе. Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СУР3А4 (например, кетоназолом, кларитромицином, нефазодолом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечения (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени, обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию. Тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»), в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта® рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамил и хинидин), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушадь и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, 1/10), нечасто (≥1/1000, 1/100), редко (≥1/10000, 1/1000). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. Метаболизм и питание: редко — гиперурикемия. Нервная система: нечасто — внутречерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко — парестезия, спутанность сознания. Органы зрения: нечасто — кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные). Органы слуха: редко — кровоизлияние в ухо, вертиго. Дыхательная система: часто — одышка, носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье. Лицеварительная система: часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — рвота с кровью, кровотечения из язвы ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко — ретроперитонеальное кровотечение, запор. Кожа и подкожные ткани: часто — поджожные или кожные геморрагии, синяки; нечасто — сыпь, зуд. Опорно-двигательная система: редко — гемартроз. Мочевыводящая система: нечасто — кровотечения из мочевыводящих путей. Репродуктивная система: нечасто — вагинальные кровотечения (включая метроррагии). Отклонения лабораторных показателей: редко — увеличение концентрации креатинина в крови. Прочие: часто — кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто — кровотечение после процедуры; редко — кровотечение из раны, травматическое кровотечение. Постмаркетинговое применение. Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Дата утверждения — 01.12.2016. Подробную информацию разделов смотрите в полном варианте инструкции

ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. * Большие кровотечения по классификации TIMI
1. Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057; 2. Berwanger O, et al. Ticagrelor vs Clopidogrel After Fibrinolytic Therapy in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2018. doi:10.1001/jamacardio.2018.0612. Assessed Mar 18th, 2018.

Материал предназначен для работников здравоохранения. Дальнейшая информация предоставляется по требованию:
ООО «АстраЗенка Фармасьюткалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru
BRI RU-4011 27/04/2018

AstraZeneca

по шкале BARC [18]. Во-вторых, сравнение частоты событий, характеризующих эффективность двух блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, носило только поисковый характер и исходно не имело цели подтвердить доказанные ранее в исследовании PLATO преимущества тикагрелора в сравнении с клопидогрелом в снижении риска развития повторных атеротромботических событий. Замысел исследования TREAT не предполагал достаточной статистической мощности для проведения такого рода сравнения (сравнительно небольшое число включенных больных, краткосрочное наблюдение).

Заключение

Учитывая, что в мире и в РФ сохраняется большое число больных, для которых своевременное лечение с помощью первичного ЧКВ остается недоступным, потребность в улучшении клинических результатов тромболитической терапии остается предельно важной [11]. Результаты исследования TREAT обозначают возможность такого улучшения. Широкий гео-

графический охват и разнородность популяции больных в исследовании TREAT, без предпочтительного использования конкретного фибринолитика, с разными последующими тактиками ведения (инвазивная или консервативная) применявшимися исходя из локальной доступности и освоенности, позволяет говорить о широкой применимости результатов исследования.

Результаты исследования TREAT представляют собой очевидный шаг вперед в оптимизации лечения больных ИМпСТ. Принимая во внимание результаты исследований PLATO и TREAT, начало приема или переход с клопидогрела на лечение тикагрелором в пределах 24 часов с момента развития симптомов ИМпСТ у больных, получавших тромболитик, можно рассматривать как подход, нуждающийся в скорейшем внедрении.

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

Литература

- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362-425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
- 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.
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368:1379-87. doi:10.1056/NEJMoa1301092.
- Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348:771-5. doi:10.1016/S0140-6736(96)02514-7.
- Roule V, Ardouin P, Blanchart K, et al. Prehospital fibrinolysis versus primary percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016;20:359. doi:10.1186/s13054-016-1530-z.
- Vora AN, Holmes DN, Rokos I, et al. Fibrinolysis use among patients requiring interhospital transfer for ST-segment elevation myocardial infarction care: a report from the US National Cardiovascular Data Registry. *JAMA Intern Med*. 2015;175:207-15. doi:10.1001/jamainternmed.2014.6573.
- Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011;124:2512-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018549.
- Boersma E, Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. 2006;27:779-88. doi:10.1093/eurheartj/ehi810.
- Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, et al. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation*. 2014;130:1139-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570.
- Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*. 2014;35:1957-70. doi:10.1093/eurheartj/ehx529.
- Rossello X, Huo Y, Pocock S, et al. Global geographical variations in ST-segment elevation myocardial infarction management and post-discharge mortality. *Int J Cardiol*. 2017;245:27-34. doi:10.1016/j.ijcard.2017.07.039.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-21. doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-89. doi:10.1056/NEJMoa050522.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
- Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122:2131-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927582.
- European Medicines Agency: Summary of product characteristics. 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf. Accessed Feb 2, 2018.
- Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: rationale and design of the Ticagrelor in pAtients with ST elevation myocardial infarction treated with Thrombolysis (TREAT) trial. *American Heart Journal*. 2018 Mar 3;202:89-96. doi:10.1001/jamacardio.2018.0612.
- Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, et al. Ticagrelor vs clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018 May 1;3(5):391-9. doi:10.1001/jamacardio.2018.0612. doi: 10.1016/j.ahj.2018.02.017.

МИОКАРДИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Григорян С. В.^{1,2}, Азарпетян Л. Г.^{1,2}, Адамян К. Г.^{1,2}

Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной аритмией и имеет склонность к прогрессированию. Любые структурные заболевания сердца могут вызвать прогрессирующее структурное его ремоделирование, характеризующееся повышенным отложением соединительной ткани и фиброзом. Преобладание синтеза коллагена I и III типов над его расщеплением приводит к аккумуляции избытка волокон и фиброзу. Увеличение предсердного фиброза наблюдается при биопсии и аутопсии. Выявлена взаимосвязь между объемом предсердного фиброза и появлением послеоперационной фибрилляции предсердий. Механизмы, участвующие в структурном ремоделировании и прогрессировании предсердного фиброза, не достаточно изучены, но известна роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, трансформирующего фактора роста, воспаления и матриксных металлопротеиназ. В качестве альтернативы следует рассматривать неинвазивные методы диагностики: магнитно-резонансную томографию сердца и определение концентрации биомаркеров фиброза миокарда в крови. Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует структурному ремоделированию сердца и прогрессированию предсердного фиброза. Гиперэкспрессия трансформирующего фактора роста приводит к избирательному фиброзу предсердий, гетерогенности проводимости возбуждения и развитию мерцания. Матриксные металлопротеиназы являются маркером внеклеточного расщепления. Изучение биомаркеров фиброза позволит существенно повысить эффективность прогнозирования течения фибрилляции предсердий.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):71–76
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-71-76>

MYOCARDIAL FIBROSIS AND ATRIAL FIBRILLATION

Grigoryan S. V.^{1,2}, Azarapetyan L. G.^{1,2}, Adamyan K. G.^{1,2}

Atrial fibrillation is the most prevalent arrhythmia, and tends to progress. Any structural changes in the heart may lead to its progressive remodelling with increased deposition of connective tissue and fibrosis. Predominance of collagen types I and III synthesis over its degradation leads to accumulation of fibers and to fibrosis. Increase of atrial fibrosis is usually found on autopsy and biopsy. There is relation revealed, of atrial fibrosis grade and postsurgery atrial fibrillation. The mechanisms participating in the structural remodelling and progression of atrial fibrosis are not studied well enough, but there is known role of renin-angiotensin-aldosterone system, transforming growth factor, inflammation and matrix metalloproteases. As an alternative, one should consider non-invasive diagnostic methods: magnetic resonance imaging of the heart and biomarkers level measurement. Hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system facilitates structural remodelling of the heart and progression of atrial fibrosis. Hyperexpression of the transforming growth factor leads to selective atrial fibrosis, heterogeneity of excitation conduction and fibrillation onset. Matrix metalloproteases are the marker of extracellular degradation. Study of fibrosis biomarkers makes it to increase significantly the efficacy of atrial fibrillation course prediction.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение ритма сердца, распространенность которого увеличивается с возрастом и, как любое прогрессирующее заболевание, часто приводит к неблагоприятным клиническим исходам, в основном сердечной недостаточности и тромбоэмболическим осложнениям. ФП характеризуется как аритмия с гетерогенными клиническими проявлениями, часто встречается в клинической практике

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, миокардиальный фиброз, воспаление.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Ереванский государственный медицинский университет (ЕГМУ) им. М. Гераци, Ереван; ²Научно-исследовательский институт кардиологии им. Л. А. Оганесяна, Ереван, Армения.

Григорян С. В.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии, зав. отд. аритмологии, ORCID: 0000-0001-9628-106X, Азарпетян Л. Г. — д.м.н., доцент кафедры кардиологии, н.с., ORCID: 0000-0003-1811-5108, Адамян К. Г. — д.м.н., профессор, академик, зав. кафедрой кардиологии, научный руководитель, ORCID: 0000-0003-4965-4593.

AT II — ангиотензин II, ВКМ — внеклеточный матрикс, КМЦ — кардиомиоциты, ЛП — левое предсердие, ММП — матриксные металлопротеазы, МРТ — магнитно-резонансная томография, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, ТФР-β — трансформирующий фактор роста бета, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 17.04.2018

Рецензия получена 02.05.2018

Принята к публикации 23.07.2018

Russ J Cardiol. 2018;23(9):71–76

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-71-76>

Key words: atrial fibrillation, renin-angiotensin-aldosterone system, myocardial fibrosis, inflammation.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹ M. Geratsi Erevan State Medical University (ESMU), Erevan; ² L.A.Oganesyanyan SRI of Cardiology, Erevan, Armenia.

Grigoryan S. V. ORCID: 0000-0001-9628-106X, Azarapetyan L. G. ORCID: 0000-0003-1811-5108, Adamyan K. G. ORCID: 0000-0003-4965-4593.

и является причиной трети госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. ФП обуславливает 6-кратное увеличение риска тромбоэмболических осложнений и инсульта, а также 2-кратное увеличение смертности по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. В основе рецидивирования ФП лежит процесс ремоделирования предсердий, который является следствием ее существования и формирует “порочный круг”, обуславливающий все больше трудностей

лечения ФП с течением времени. Этот процесс затрагивает все функции предсердий: электрическую, сократительную, структурную, что приводит в конечном счете к морфологическим изменениям в предсердиях. Различные патофизиологические процессы потенциально могут быть вовлечены в аритмогенез ФП, включая миокардиальное ремоделирование и ишемию, фиброз, нейрогуморальную активацию, электролитный и гормональный дисбаланс, каналопатии. В основе всех перечисленных состояний могут лежать воспалительные процессы, в том числе, с аутоиммунным компонентом [1-3]. Механизмы, лежащие в основе структурно-функционального ремоделирования — многофакторные и достаточно сложные для того, чтобы точно определить их индивидуальный вклад. Любые структурные заболевания сердца, такие как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца могут вызвать медленное, но прогрессирующее структурное ремоделирование желудочков и предсердий, причем этот процесс характеризуется пролиферацией и переходом фибробластов в миофибробласты, повышенным отложением соединительной ткани и фиброзом [4, 5]. В настоящее время ФП признается в качестве неоднородной клинической и электрофизиологической единицы с различными механизмами, триггерами и субстратами возникновения и поддержания аритмии. Под ремоделированием понимают комплекс молекулярных, метаболических и ультраструктурных изменений кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса, обуславливающих нарушение электрофизиологических свойств, что приводит к структурным изменениям миокарда [6, 7]. Выявленные структурные изменения являются важной особенностью субстрата ФП, вызывая фиброз, который изменяет состав и функцию предсердной ткани. Следовательно, кардиальный фиброз, т.е. формирование рубцовой ткани в ответ на повреждение, является важным элементом в развитии и рецидивировании ФП. Так как развитие фиброза способствует структурному ремоделированию миокарда, то можно считать, что он играет одну из важных ролей в патогенезе аритмии и ФП в частности. Многие исследователи считают, что предсердный фиброз — это многофакторный процесс, возникающий в результате сложных взаимодействий нейрогормональных и клеточных медиаторов [8, 9]. Фиброз является результатом накопления фрагментов фибриллярного коллагена, который способствует интерстициальному растяжению [10]. У больных с ФП фибротические изменения в предсердиях выявлены как на уровне кардиомиоцитов, так и внеклеточной ткани. Профибротические механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании предсердного фиброза, недостаточно изучены, но уже известна роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), трансформирую-

щего фактора роста (ТФР- β 1), воспаления и профибротическое влияние матриксных металлопротеиназ. Структурное ремоделирование в предсердиях изменяет электрическую проводимость и возбудимость, тем самым обеспечивая основу для поддержания ФП. Этот процесс приводит к появлению множественных мелких очагов циркуляции возбуждения (re-entry), которые благоприятствуют закреплению и сохранению ФП. Электрическое ремоделирование благоприятствует повышению стабильности ФП в течение первых дней после ее начала, при этом наблюдается подавление входящего тока ионов кальция через каналы L-типа и укорочение рефрактерного периода. Изменения электрических и сократительных свойств миокарда предсердий приводят к изменению объема и состава внеклеточного матрикса и как следствие к развитию миокардиального фиброза, что в свою очередь обеспечивают соответствующие условия для возникновения и поддержания ФП, снижения эластических свойств миокарда, ухудшения сократимости и коронарного кровотока и в конечном счете к формированию сердечной недостаточности (СН) [11-13]. Более того, у больных с ФП патогенетически выявлена гемодинамическая нагрузка и перегрузка предсердий, что способствует увеличению внутрипредсердного давления, истончению предсердной стенки миокарда, снижению количества сократительных клеток и развитию диффузного фиброза предсердий. Этот процесс приводит к замедлению проведения импульса, к клеточной неоднородности и гетерогенности миокарда, т.е. к изменению его электрофизиологических свойств [14]. Удельный вес фиброзной ткани таких предсердий обычно выше нормального. По данным магнитно-резонансной томографии увеличение внеклеточного объема соединительной ткани в миокарде на 3% способствует увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 50% [15].

Все вышесказанное позволяет считать, что возникновение и прогрессирование ФП в конечном счете приводит к развитию в той или иной степени СН. Известно, что причиной развития СН может быть гиперактивация РААС и симпатoadренальной системы. При этом активируется синтез ангиотензина-II, причем на тканевом уровне он в основном синтезируется фибробластами, а на долю кардиомиоцитов (КМЦ) приходится всего лишь 10% общей активности рецепторов ангиотензина. Указанные процессы способствуют увеличению конечно-диастолического напряжения стенки левого желудочка, повышению жесткости и снижению податливости его стенки во время диастолы, что также способствует появлению СН.

Выявлено, что развитие фиброза происходит вследствие следующих механизмов: 1) гиперактивация РААС с отрицательными эффектами избыточ-

ного образования ангиотензина и альдостерона; 2) перенесенный воспалительный процесс (миокардит); 3) повышение концентрации некоторых биологически активных агентов, способных индуцировать фиброз, например, галектина-3.

Появление и увеличение интерстициального фиброза у больных с ФП было выявлено при биопсии и аутопсии, причем эндомиоциальный фиброз, т.е. когда каждое мышечное волокно окружено коллагеном, более выражен в предсердиях, в отличие от перимиоциального, когда группы мышечных волокон окружены коллагеном, что более часто наблюдается в желудочках [16, 17].

Считается, что распространенность ФП увеличивается с возрастом. Goette A, et al. (2002) методом регрессионного анализа изучили взаимоотношения между возрастом и объемом фиброза: получена четкая значимая линейная зависимость этих показателей ($r=0,17$; $p<0,01$). Клиницистами было выявлено также частое развитие ФП после операций на сердце. При этом исследовалась взаимосвязь между объемом предсердного фиброза и появлением послеоперационной ФП: так, при объеме фиброза до 15% у 16% пациентов в послеоперационном периоде развилась ФП; при объеме фиброза от 15 до 23% — у 21% больных, а при объеме фиброза больше 23 — у 32% [18]. Следовательно, развитие фиброза миокарда можно считать одним из механизмов, способствующих развитию СН в старшей возрастной популяции [19]. Стратификация факторов риска рецидивов ФП (возраст, пол, артериальная гипертензия, СН, сахарный диабет, пороки сердца, увеличение объема левого предсердия, воспаление, тип ФП) показала, что основным предиктором рецидива ФП является исходное количество фиброза. Увеличение фиброза на 1% повышает риск рецидива ФП на 6,3%, а эффективность и частота рецидивов ФП после радиочастотной абляции прямо зависят от объема предсердного фиброза. Для изучения объема фиброза до абляции, применяя метод магнито-резонансной томографии (МРТ), была предложена следующая классификация фиброза левого предсердия: I стадия — менее 5% фиброза; II стадия — от 5 до 20% фиброза; III стадия — от 20 до 35% фиброза; IV стадия — более 35% фиброза в левом предсердии (ЛП) [20].

Хотя стандартом верификации объема фиброза является эндомиокардиальная биопсия с применением гистопатологического анализа миокарда, вследствие неравномерного распределения коллагена в миокарде возможны ошибки при заборе материала. Более того, технические возможности проведения предсердной биопсии в клинической практике ограничены, так как требуют значительного мастерства и часто приводят к осложнениям. Поэтому в качестве альтернативы эндомиокардиальной биопсии, применяются неинвазивные методы диагностики, в част-

ности, МРТ сердца с исследованием интерстициального пространства миокарда посредством измерения его внеклеточного объема с помощью T1-взвешенных изображений [21].

Хотя у экспериментальных животных наблюдается диффузный характер фиброза в предсердиях, у больных с ФП методом МРТ выявлен локальный характер фиброза. Локализация фиброза в задней стенке встречается у 100% пациентов с ФП и составляет 57% общего объема фиброза [22]. Совершенствование технологии МРТ сердца с контрастированием позволяет визуализировать предсердный миокард как у пациентов с впервые выявленной ФП, так и у лиц, перенесших инвазивные вмешательства.

В настоящее время особый интерес представляет выявление биомаркеров фиброза миокарда, которые доступны для определения в циркулирующей крови. Причем эти биомаркеры должны отражать как наличие и степень выраженности фиброза, так и представлять ценность для стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. А также для определения подходов к рациональной терапии этих заболеваний.

Особый интерес представляет изучение РААС и её механизмов, способствующих переходу профибротических компонентов в предсердный фиброз. Выявлено, что ангиотензин II как профибротический белок играет центральную роль в выработке коллагена. Повышенная активность РААС способствует структурному ремоделированию и прогрессированию предсердного фиброза. Ангиотензин II (АП II) действует, связываясь с рецепторами 2 различных подтипов: ангиотензиновыми рецепторами I типа и II типа, эффекты которых подчас различны. Так, через ангиотензиновые рецепторы I типа реализуются фиброгенные эффекты АП II за счет стимуляции пролиферации фибробластов, гипертрофии и апоптоза КМЦ. Активация ангиотензиновых рецепторов II типа стимулирует процессы накопления белков внеклеточного матрикса (ВКМ), служит предиктором образования фиброза и способствует его развитию при различных заболеваниях сердца. Доказано, что, чем больше коллагена, тем выше жесткость не только сосудистой стенки, но и стенки миокарда. Следовательно, как последствия фиброза, так и последствия активации РААС идентичны: это СН, ишемическая болезнь сердца и внезапная сердечная смерть [23, 24].

Влияние АП II на состав ВКМ и активность синтеза коллагена частично связано с локальным синтезом цитокина ТФР- β 1, который вместе с другими профибротическими факторами такими как соединительнотканый и тромбоцитарный факторы роста, служит главным посредником в фибротических процессах. Цитокин ТФР- β 1 является многофункциональным профибротическим протеином, который

секретируется как фибробластами, так и КМЦ и достаточно активно влияет на синтез и состав ВКМ. Основными кардиальными эффектами ТФР- β 1 являются: гипертрофия, фиброз и апоптоз. Избыточный синтез цитокина ТФР- β 1 способствует усилению синтеза внеклеточного субстрата и прогрессированию фиброза. Следовательно, ТФР- β 1 принимает участие в образовании рубцовой ткани после инфаркта миокарда, после перенесенного миокардита, при формировании гипертрофии миокарда и стабилизации атеросклеротической бляшки. Известно, что уровень ТФР- β 1 у пациентов с ФП выше, чем у пациентов с синусовым ритмом. Некоторые авторы [24] считают, что гиперсекреция активного ТФР- β 1 приводит к избирательному фиброзу предсердий, гетерогенности проводимости возбуждения, что способствует возникновению и прогрессированию ФП. Более того, активация ТФР- β 1 рецепторов приводит к активации фактора роста соединительной ткани, что также стимулирует синтез белков внеклеточного субстрата. В итоге можно считать, что активация синтеза фибриллярного и нефибриллярного коллагена приводит к увеличению предсердного фиброза и способствует прогрессированию ФП, т.е. приводит либо к её рецидиву, либо переходу в постоянную форму.

Значительный интерес представляет тесная взаимосвязь между уровнем цитокина ТФР- β 1 и активностью РААС. Так, АГП стимулирует синтез цитокина ТФР- β 1, который является мощным стимулятором активности фибробластов. И, наоборот, активность цитокина ТФР- β 1 усиливает синтез АГ II. Авторы считают, что таким образом формируется цикл прямой связи между профибротическим цитокином и РААС [25].

В процесс ремоделирования предсердного матрикса вовлечены также эндогенные энзимы, одни из которых — матриксные металлопротеазы (ММП), субстрат которых является одним из видов коллагена. Поэтому многие авторы считают, что сывороточный уровень ММП, в особенности ММП-9, можно считать маркером внеклеточной деградации коллагена [26, 27]. Выявлено также повышение уровня ММП-9 у пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой, а также связь ММП-9 с развитием и прогрессированием ФП. Авторы обнаружили постепенное повышение уровня ММП-9 при прогрессировании ФП: от пароксизмальной, персистирующей к хронической форме ФП [28]. Однако, некоторые авторы считают, что основной причиной прогрессирования ФП является ремоделирование ионных каналов [29]. Показано, что молекулярной основой предсердного фиброза у больных с ФП является селективное повышение регуляции ММП1 и ММП9, а также снижение регуляции тканевых ингибиторов ММП в предсердии, что в свою очередь проявляется повышенным синтезом коллагена, особенно, I типа. Хотя счита-

ется, что более высокие уровни ММП не являются независимыми предикторами заболеваемости ФП, у пациентов с постоянной ФП их концентрация значительно увеличена [30].

Представляют интерес данные о взаимосвязи фиброза предсердий со значимым увеличением концентрации предсердных натрийуретических пептидов в крови [31]. Продемонстрирована также связь между увеличением объема эпикардальной жировой ткани и объемом фиброза предсердий, причем у этих пациентов указанная взаимосвязь не зависит от объема ЛП, индекса массы тела и других факторов риска развития ФП [32]. Выявлено, что эпикардальная жировая ткань обладает профибротической активностью, которая предположительно реализуется влиянием адипофибрикинов — тромбоспондина-1, активина А, принадлежащего к суперсемейству цитокина ТФР- β 1 и участвующего в патогенезе фиброза легких, почек и печени. Авторы подчеркивают, что секреция осуществляется адипоцитами, а также фибробластами эпикардального, а не подкожного жирового депо [33].

В настоящее время имеются данные об участии окислительного стресса и воспаления в патогенезе предсердного фиброза. У больных с ФП нарастает уровень воспалительных маркеров, а воспалительно-клеточная инфильтрация и перегрузка кальцием способствует окислительному повреждению ткани предсердий, что стимулирует формирование предсердного фиброза и поддержание ФП. Более того, активные формы кислорода косвенно активизируют РААС. Некоторые наблюдения позволяют предположить связь между растяжением (ремоделированием предсердий) и воспалением. На модели с перегрузкой давлением была показана роль тучных клеток в возникновении предсердного фиброза и развитием ФП [34, 35]. В ряде исследований были предприняты попытки изучить гистопатологический субстрат при различных формах ФП [36, 37]. Авторы выявили признаки хронического воспаления миокарда при разных формах ФП, причем более выраженный интерстициальный фиброз наблюдался при перманентной ФП, что подтверждает предположения о фиброзе как основном субстрате аритмии [38, 39].

На сегодняшний день имеются также данные об участии серотонина в патогенезе предсердного фиброза. В ряде работ показано активное участие серотонина в процессах пролиферации эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, что является неотъемлемым звеном патогенеза атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемии, ФП, СН [40]. Так как фиброз представляет собой избыточное отложение протеинов внутриклеточного матрикса как за счет повышения синтеза коллагена, так и уменьшения разрушения коллагена в результате механической перегрузки или повреждения тканей, можно

считать, что сочетание нормальных и пораженных предсердных волокон вызывает неоднородные локальные нарушения проводимости. Следовательно, фиброз предсердной ткани может способствовать развитию эктопических водителей ритма и поздних потенциалов в результате неоднородного проведения импульсов, а также может способствовать колебаниям мембранного потенциала. Таким образом, фиброз предсердий способствует переходу однородной активности предсердий в неоднородную, гетерогенную, фрагментированную. Интерстициальный фиброз создает задержку проведения, в результате чего электрический импульс распространяется через альтернативные пути и, в конечном итоге, достигает тканей, в которых возбудимость восстановилась, что вызывает их повторную активацию и дальнейшее возбуждение механизма re-entry.

Клиническое подтверждение важности выявления фиброза было получено в исследовании, в котором использовали ДЕНМРТ для стратификации риска у пациентов с ФП, основываясь на наличии преабляционного фиброза [41]. Авторами сделан вывод о том, что окружные антральные рубцы определяли успех абляции при легком фиброзе ЛП, в то время как задние и перегородочные рубцы необходимо учитывать при умеренном фиброзе. Это может помочь выбрать правильную стратегию и пациентов для катетерной абляции ФП. Возможно, миокардиальный фиброз предсердий может быть причиной как ФП, так и неудовлетворительных результатов абляции [42].

Участки фиброза считаются не только аритмогенными, способствующими замедлению скорости проведения импульсов в ткани ушка ЛП, но и тромбогенными [43]. Была выявлена взаимосвязь эффек-

тивности инвазивного лечения и выраженности фиброза ЛП [44, 45], вследствие чего было предложено выполнять абляцию ФП, опираясь на данные о локализации и распространенности предсердного фиброза [46]. Но поскольку МРТ-исследование является трудоемким и дорогостоящим, появились исследования, предлагающие вольтажное картирование как альтернативу для оценки фиброза ЛП [47]. Оказалось, что пациенты с увеличенным объемом ЛП имеют более высокий риск рецидива ФП после катетерной абляции. По данным мультицентрового исследования DАСААF, проведенного в 15 центрах США, Европы и Австралии, существует четкая взаимосвязь между степенью фиброза ЛП и эффективностью катетерной абляции. Полученные результаты указывают на взаимосвязь длительности ФП и степени фиброза. Авторы также указывают на преимущественную локализацию предсердного фиброза на задней стенке ЛП, что заставляет в некоторых случаях пересмотреть объем и стратегию вмешательства при ФП [48].

В заключение следует отметить, что в настоящее время наблюдается неуклонный рост сердечно-сосудистых заболеваний с последующим развитием СН и, большинстве случаев, фиброз миокарда является основой неблагоприятного течения этих заболеваний. В рамках этой концепции верификация фиброза, изучение скорости его прогрессирования, оценка антифибротической эффективности проводимой терапии представляют несомненную научную и практическую ценность. Дальнейшее изучение биомаркеров фиброза позволит существенно повысить возможности прогнозирования развития и прогрессирования ФП, а также эффективность оптимальной лечебной тактики ведения пациентов с ФП.

Литература

- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- Bassand J-P, Accetta G, Camm AJ, et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *European Heart Journal*. 2016; 37(38):2882-9. doi:10.1093/eurheartj/ehw233.
- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114:1453-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, et al. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: The AFFIRM Trial. *Int J Cardiol*. 2014;170:303-8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.002.
- Golbaeva AZ, Tabina AE, Goluxova EZ. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: in the search for an "ideal" marker. *Creative cardiology*. 2015;2:40-53. (In Russ.) Жолбаева АЗ, Табина АЕ, Голухова ЕЗ. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске "идеального" маркера Креативная кардиология. 2015;2:40-53. doi:10.15275/kreatkard.2015.02.04.
- Prabhu S, McLellan AJ, Walters TE, et al. Atrial structure and function and its implications for current and emerging treatments for atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58:152-67. doi:10.1002/ejhf.645.
- Wang W, Zhang H, Yang X. Effect of matrix metalloproteinase and their inhibitors on atrial myocardial structural remodeling. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14:4:265-69. doi:10.3892/mmr.2017.7415.
- Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, et al. Cardiac fibrosis in with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:943-59. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1313.
- López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(22):2449-56. doi:10.1002/ejhf.696.
- Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis J, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131:1247-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
- Dai Z, Aoki T, Fukumoto Y, et al. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure. *Journal of Cardiology*. 2012;60:416-21. doi:10.1007/s00441-016-2431-9.
- 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. *Circulation journal*. 2011;75:2605-13. doi:10.1253/circj.CJ-11-0568.
- Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:2414-21. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.018.
- Wong TC, Piehler K, Meier CG, et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*. 2012;126:1206-16. doi:10.1093/eurheartj/ehf193.

16. Drapkina OM, Emelyanov AV. Atrial fibrosis is the morphological basis of atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(4):417-22. (In Russ.) Драпкина ОМ, Емельянов АВ. Предсердный фиброз — морфологическая основа фибрилляций предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(4):417-22. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-4-417-41.
17. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation—a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91(1):265-325. doi:10.1152/physrev.00031.2009.
18. Goette A, Juenemann G, Peters B, et al. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovascular Research*. 2002;54:390-6. doi:10.1016/S0008-6363(02)00251-1.
19. Dutta D, Calvani R, Bernabei R, et al. Contribution of impaired mitochondrial autophagy to cardiac aging: mechanisms and therapeutic opportunities. *Circulation Research*. 2012;110:1125-38. doi:10.1161/CIRCRESANA.111.246108.
20. Карпенко Ю. Фиброз миокардия и аритмия: predicting the effect of catheter ablation. *Health of Kazakhstan*. 2015;6(37):8-13. (In Russ.) Карпенко Ю.И. Фиброз миокарда и аритмии: прогнозирование эффекта катетерной абляции. *Здоровье Казахстана*. 2015;6(37):8-13.
21. Treibel TA, White SK, Moon JC. Myocardial tissue characterization: histological and pathophysiological correlation. *Current Cardiovascular Imaging Reports*. 2014;7:9254. doi:10.1007/s12410-013-9254-9.
22. Апарина ОП, Стукалова ОВ, Терновaya СК. Magnetic resonance imaging with delayed contrast in atrial fibrillation: first achievements and perspectives. *Medical imaging*. 2017;4:47-57. (In Russ.) Апарина ОП, Стукалова ОВ, Терновой СК Магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием при фибрилляции предсердий: первые достижения и перспективы. *Медицинская визуализация*. 2017;4:47-57. doi:10.24835/1607-0763-2017-4-47-57.
23. Drapkina OM. Fibrosis and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arterial Hypertension*. 2012;18(5):1-10. (In Russ.) Драпкина ОМ. Фиброз и активация ренин-ангиотензиновой-альдостероной системы. *Артериальная Гипертензия*. 2012;18(5):1-10.
24. Drapkina OM, Cherkunov EV. Evaluation of violations of atrial contractility and fibrosis as predictors of chronic heart failure. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10(2):231-7. (In Russ.) Драпкина ОМ, Черкунов ЕВ. Оценка нарушений сократительной функции предсердий и фиброза как предикторов развития хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):231-7.
25. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;51:802-9. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.064.
26. Veidal SS, Nielsen MJ, Leeming DJ, et al. Phosphodiesterase inhibition mediates matrix metalloproteinase activity and the level of collagen degradation fragments in a liver fibrosis ex vivo rat model. *BMC Res. Notes*. 2012;5:686. doi:10.1186/1756-0500-5-686.
27. Fan D, Takawale A, Lee J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5:15. doi:10.1186/1755-1536-5-15
28. Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2012;5:632-9. doi:10.1161/CIRCEP.112.970749.
29. Morishima M, Iwata E, Nakada C, et al. Atrial fibrillation-mediated upregulation of miR-30d regulates myocardial electrical remodeling of the G-protein-gated K(±) channel, IK.Ach. *Circ. J*. 2016;25:80(6):1346-55. doi:10.1253/circj.CJ-15-1276.
30. Kalogeropoulos A, Tsioufas S, Rigopoulos A, et al. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;28:11-77. doi:10.1186/1471-2261-11-77.
31. Ichiki T, Huntley BK, Sangaralingham SJ, et al. Atrium fibrosis and inflammation: impaired atrial natriuretic peptide system in experimental heart failure. *Circulation*. 2014;130:A1265. doi:10.1016/j.jchf.2015.03.015.
32. Rabbat MG, Sayegh B, Stiff A, et al. Epicardial adipose tissue volume predicts extent of left atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130:A16860.
33. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *European Heart Journal*. 2013;36:795-805. doi:10.1093/eurheartj/ehd099.
34. Grigoryan SV, Hazarapetyan LG, Stepanyan AA. Association between inflammation markers, recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion and outcome of advanced heart failure. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2015;4:224:89-90.
35. Grigoryan SV, Hazarapetyan LG, Adamyan KG. Paroxysmal atrial fibrillation and inflammatory markers. *European Heart Journal, Acute Cardiovascular Care*. 2016;5:373:785.
36. Reil J, Hohl M, Oberhofer M, et al. Cardiac Rac1 overexpression in mice creates a substrate for atrial arrhythmias characterized by structural remodeling. *Cardiovasc. Res*. 2010;87:485-93. doi:10.1093/cvr/cvq079.
37. Nguyen BL, Fishbein MC. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*. 2009;6(4):454-60. doi:10.1016/j.hrthm.2009.01.010.
38. Krenning G, Zeisberg EM, Kalluri R. The Origin of Fibroblasts and Mechanism of Cardiac Fibrosis. *J Cell Physiol*. 2010;225(3):631-7. doi:10.1002/jcp.22322.
39. Митрофанова ЛБ, Лебедев ДС, Антонова ИВ, и др. Сравнительное морфометрическое исследование различных отделов предсердий при их пароксизмальной и постоянной фибрилляции. *Вестник аритмологии*. 2010;62:32-6.
40. Nigmatullina RR, Mirolubov LM, Mustafin AA. Serotonergic system in the pathogenesis of the formation of pulmonary arterial hypertension in children with congenital heart defects. *Kazan Medical Journal*. 2013;3:309-13. (In Russ.) Нигматуллина РР, Миролюбов ЛМ, Мустафин АА. Серотонинергическая система в патогенезе формирования легочной артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца. *Казанский Медицинский Журнал*. 2013;3:309-13.
41. Vergara E. DE4MRI to determine the degree of fibrosis in the left atrial myocardial tissue of AF patients before radiofrequency ablation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2011;8:54-62.
42. ElMaghawry M, Romeih S. DECAAF: Emphasizing the importance of MRI in AF ablation. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2015;8. doi:10.5339/gcsp.2015.8.eCollection 2015.
43. Krul SP, Berger WR, Smit NW, et al. Atrial fibrosis and conduction slowing in the left atrial appendage of patients undergoing thoracoscopic surgical pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2015;8(2):288-95. doi:10.1161/CIRCEP.114.001752.
44. Goldberger JJ, Arora R, Green D, et al. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. *Circulation*. 2015;132(4):278-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016795.
45. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm*. 2015 Nov;12(11):2207-12. doi:10.1016/j.hrthm.2015.07.003.
46. Letsas KP, Efremidis M, Sgouros NP, et al. Catheter ablation of persistent atrial fibrillation: The importance of substrate modification. *World J. Cardiol*. 2015;7(3):111-8. doi:10.4330/wjcv.7.i3.111.
47. Zimmerman SL, Philips B, Marine JE, et al. The association of left atrial low-voltage regions on electroanatomic mapping with low attenuation regions on cardiac computed tomography perfusion imaging in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12(5):857-64. doi:10.1016/j.hrthm.
48. Akoum N, Wilber D, Hindricks G, et al. MRI Assessment of Ablation-Induced Scarring in Atrial Fibrillation: Analysis from the DECAAF Study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2015;26(5):473-80. doi:10.1111/jce.12650.

ГИПЕРСИМПАТИКОТОНΙΑ В РАЗВИТИИ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ВОЗМОЖНОСТИ БЕТА-БЛОКАТОРОВ ДЛЯ РЕГРЕССА

Остроумова О. Д.^{1,2}, Кочетков А. И.¹, Лопухина М. В.³, Павлеева Е. Е.¹

В обзоре рассматривается клиническая значимость гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) — проявление поражения сердца как органа-мишени артериальной гипертонии (АГ). Представлены многообразные механизмы развития ГЛЖ, особое внимание уделено роли симпатической нервной системы и активации β -адренорецепторов в её патогенезе. Описаны основополагающие современные методы диагностики ГЛЖ, дана их сравнительная характеристика. С позиций актуальных международных рекомендаций детально изложены эхокардиографические принципы выявления и классификации данного состояния. Приведена эпидемиологическая характеристика распространённости ГЛЖ. С учетом имеющейся на сегодняшний день научной базы подробно рассмотрена прогностическая значимость ГЛЖ как фактора, увеличивающего риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений у больных с АГ. Представлены результаты исследований, свидетельствующие о регрессе ГЛЖ на фоне лечения высоко-селективным β_1 -блокатором бисопрололом. Обсуждаются патофизиологические механизмы регресса ГЛЖ на фоне применения β_1 -блокаторов.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):77–88
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-77-88>

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертония, прогноз, эхокардиография, гиперсимпатикотония, бета-блокаторы, бисопролол.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ГБУЗ Городская клиническая больница им. Е. О. Мухина ДЗМ, Москва, Россия.

HIGH SYMPATHETIC TONE IN DEVELOPMENT OF THE LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY AND BETA-BLOCKERS FOR REGRESSION

Ostroumova O. D.^{1,2}, Kochetkov A. I.¹, Lopukhina M. V.³, Pavleeva E. E.¹

The review is focused on clinical significance of the left ventricle hypertrophy (LVH) — presentation of heart lesion as a target organ for systemic hypertension (SH). Various LVH development mechanisms are presented, and special attention is paid to sympathetic nervous system and β -adrenoreceptors in pathogenesis. Fundamental methods of diagnostics are described for LVH, in comparison. The pathology is classified from the perspective of recent guidelines on echocardiographic diagnostics. Epidemiology provided. Taken current evidence, the prognostic role of LVH is described as a factor increasing the risk of fatal and non-fatal cardiovascular, cerebrovascular and renal complications in SH patients. Trials data presented that points on LVH regression with highly selective β_1 -blocker bisoprolol treatment. Pathophysiology of LVH regression is discussed for β_1 -blocker treatment.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):77–88
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-77-88>

На определённом этапе своего развития артериальная гипертония (АГ) приводит к поражению жизненно важных органов и систем. Одним из таких органов-мишеней АГ является сердце, а весь ком-

Остроумова О. Д.* — профессор, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Кочетков А. И. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней, ORCID: 0000-0001-5801-3742, Лопухина М. В. — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-0229-5055, Павлеева Е. Е. — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-2923-6450.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ostroumova.olga@mail.ru

β -АР — бета-адренорецепторы, АГ — артериальная гипертония, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТ — индекс относительной толщины, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, КМЦ — кардиомиоциты, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ППТ — площадь поверхности тела, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СНС — симпатическая нервная система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССС — сердечно-сосудистые события, ТЗС — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 08.08.2018

Рецензия получена 14.08.2018

Принята к публикации 21.08.2018

Key words: left ventricle hypertrophy, arterial hypertension, prognosis, echocardiography, high sympathetic tone, beta-blockers, bisoprolol.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health (Sechenov University), Moscow; ³E. O. Mukhin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia.

Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Kochetkov A. I. ORCID: 0000-0001-5801-3742, Lopukhina M. V. ORCID: 0000-0002-0229-5055, Pavleeva E. E. ORCID: 0000-0002-2923-6450.

плекс структурно-функциональных изменений, возникающих в нём на фоне персистирующего повышения артериального давления (АД), нередко образно называют “гипертоническим сердцем” [1]. Данное

состояние объединяет в себе гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ), его диастолическую дисфункцию, увеличение размеров левого предсердия и, в конечном счёте, развитие систолической дисфункции миокарда, и в настоящее время рассматривается как фактор риска хронической сердечной недостаточности (ХСН), инфаркта миокарда, инсульта, нарушений ритма, сердечно-сосудистой смертности [1].

Среди вышеуказанных изменений одной из характерных особенностей гипертонического сердца является ГЛЖ [2]. Под ГЛЖ понимается увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) с его структурным ремоделированием в ответ на перегрузку объёмом и/или давлением [3, 4]. При ГЛЖ на клеточном уровне наблюдается возрастание толщины и длины кардиомиоцитов (КМЦ), однако крайне мало выражена либо отсутствует в принципе их пролиферация [5]. Еще одной особенностью гипертрофии миокарда на фоне АГ, в отличие от повышения ММЛЖ, имеющего место при физиологическом росте организма и занятиях спортом, служит активное деление фибробластов с избыточным накоплением коллагеновых волокон, а также апоптоз КМЦ и снижение плотности кровоснабжающей сосудистой сети. Это, в свою очередь, обуславливает фиброз сердечной мышцы и повышение её жесткости, ещё больше потенцирует диастолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), ведёт к электрической нестабильности миокарда, уменьшению коронарного резерва и ишемии, и в итоге к нарушению сократительной способности КМЦ [1, 5].

Патогенетические механизмы. Следует отметить, что помимо гемодинамических причин и механического стресса в развитие ГЛЖ, в том числе на фоне АГ, вносят вклад и нейро-гуморальные трофические факторы, включающие в себя ангиотензин II, норадреналин, альдостерон, инсулин, которые напрямую стимулируют гипертрофию КМЦ и перестройку экстрацеллюлярного матрикса, вне зависимости от их влияния на АД [6]. Данные биологически активные вещества активируют выработку таких цитокинов, как трансформирующий фактор роста β , фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста; последние, в свою очередь, непосредственно инициируют биосинтез белка в КМЦ и гипертрофию миокарда.

На сегодняшний день накоплены данные, свидетельствующие о потенцирующей роли адренергической гиперактивации в развитии ГЛЖ [7-10]. В частности, Strand АН, et al. [7], наблюдавшие мужчин среднего возраста с АГ в течение 20 лет, показали, что уровень норадреналина плазмы крови как индекс симпатической активности представляет собой предиктор увеличения ММЛЖ, независимый от систолического АД (САД) и индекса массы тела. В другой работе [8] было продемонстрировано, что наличие

ГЛЖ у пациентов с умеренной и тяжелой степенью АГ ассоциируется с гиперсимпатикотонией, подтвержденной с помощью прямой оценки активности мышечных симпатических нервов. Взаимосвязь повышенного тонуса симпатической нервной системы (СНС) с наличием ГЛЖ была также обнаружена Özel E, et al. [9]. В данном исследовании приняли участие 142 пациента с резистентной АГ, 75 из них имели эхокардиографически верифицированную ГЛЖ. В качестве показателей активности СНС авторы использовали параметры variability сердечного ритма — стандартное отклонение (SD-standard deviation) интервалов между нормальными (NN — normal-to-normal) синусовыми комплексами (показатель SDNN), SDNN за все пятиминутные периоды (SDANN), а также треугольный индекс. В результате было выявлено, что в группе больных с ГЛЖ в сравнении с пациентами без таковой имела место статистически значимо большая частота сердечных сокращений (ЧСС), а также статистически значимо меньшая величина всех параметров variability сердечного ритма. Как известно [9], такая динамика данных величин напрямую указывает на наличие гиперсимпатикотонии. В дополнение к этому, как показано в исследованиях последних лет [10], существует чёткая взаимосвязь между увеличением ММЛЖ и интенсивностью высвобождения норадреналина из симпатических нервных волокон сердца (“noradrenaline spillover”, метод количественной оценки выделения норадреналина из синаптических щелей, базирующийся на изотопном разбавлении меченного тритием норадреналина) [11]. Причем следует особо подчеркнуть, что у пациентов с АГ и ГЛЖ наблюдалась более выраженная секреция норадреналина СНС сердца по сравнению с больными с идентичной степенью повышения АД, но не имевших ГЛЖ.

В экспериментальных исследованиях последних лет с использованием агонистов β -адренорецепторов (β -АР) (преимущественно изопротеренола) были описаны различные патогенетические механизмы, объясняющие стимулирующее действие СНС на увеличение ММЛЖ. В большинстве своем они реализуются через ядерный аппарат КМЦ.

С одной стороны, развитие ГЛЖ, опосредованной β -адренергической стимуляцией, связано с генетическим сдвигом к фетальному фенотипу миокарда, поскольку, как доказано [12], в такой ситуации происходит активация генов, в норме экспрессирующихся только в эмбриональном периоде. К ним относятся ген предсердного натрийуретического пептида, α -актина скелетных мышц и тяжёлых цепей β -миозина. Важно отметить, что в экспериментальных работах индуцированный β -адренергической стимуляцией биосинтез белка в КМЦ и как результат рост ММЛЖ, а также промоцию фетальных генов

миокарда было возможно подавить лишь назначением β_1 -блокаторов, но не блокаторами β_2 -рецепторов [12].

Структурная перестройка миокарда на фоне адренергической стимуляции заключается в увеличении размеров КМЦ и наряду с этим в возникновении их фокальных некрозов, параллельно данным процессам развивается периваскулярный и интерстициальный фиброз миокарда вследствие стимуляции продукции коллагена и накопления в экстрацеллюлярном матриксе таких белков, как фибронектин и ламинин [12]. В целом развитие фиброза в сердечной мышце, ассоциированное с адренергическими влияниями, может опосредоваться как прямой активацией фибробластов в миокарде (реактивный фиброз) и/или происходить как компенсаторная реакция в ответ на гибель и повреждение КМЦ (репаративный фиброз).

Следует также отметить, что в экспериментальных работах в самый ранний период после фармакологической стимуляции β -АР (в течение 12-24 часов) вышеуказанным изменениям предшествовал островоспалительный ответ миокарда, выразившийся диффузным интерстициальным отёком вследствие повышения сосудистой проницаемости, инфильтрацией лейкоцитами и утолщением стенок сосудов [12]. Кроме того, на фоне индукции изопротеренолом СНС наиболее выраженная гибель КМЦ и как результат репаративный фиброз имел место в субэндокардиальных слоях сердечной мышцы и преимущественно в апикальных сегментах, в которых, как известно, β -АР, с одной стороны, экспонированы в наибольшем количестве, а с другой — обладают одним из самых высоких уровней аффинности.

Рост массы миокарда, опосредованный стимуляцией β -АР, сопровождается увеличением концентрации свободных аминокислот в плазме крови и в тканях сердца, а также интенсификацией синтеза белка в миокарде, подтверждающейся с помощью ^{14}C -меченных аминокислот (последние как маркер вновь собранных молекул белка в большем количестве выявляются в структуре сердечных протеинов) и через рост соотношения белок/ДНК [12]. С клинической точки зрения важно указать, что все перечисленные эффекты активации β -АР угнетаются при назначении β -блокаторов.

Как показано в исследованиях на грызунах, структурной основой повышенной продукции белка в КМЦ на фоне гиперсимпатикотонии служит активация РНК-полимеразы и орнитиндекарбоксилазы — скорость-лимитирующего фермента в процессе синтеза полиаминов [12]. Кроме того, согласно имеющимся данным анаболический эффект хронической активации β -АР не зависит от влияния инсулина или стероидных гормонов (в частности, тестостерона).

Еще одним механизмом, посредством которого активация β -АР потенцирует развитие гипертрофии миокарда, является стимуляция образования ангиотензина II, причем не только через юкстагломерулярный аппарат почек, иннервируемый ветвями симпатических нервов, но и через локальную тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), функционирующую на уровне миокарда у млекопитающих, в том числе и у людей [12]. Ангиотензин II стимулирует биосинтез белка в КМЦ и соответственно увеличение их размеров, помимо этого он приводит к изменению структуры внеклеточного матрикса, поскольку активирует фибробласты, которые начинают в возрастающих количествах образовывать коллаген и фибронектин, тем самым способствуя фиброзу сердечной мышцы [12].

Помимо ангиотензина II β -АР реализуют своё трофическое действие на миокард через ряд других биологически активных пептидов [12], в частности, опосредованно уже ранее упоминавшимися трансформирующим фактором роста β и инсулиноподобным фактором роста.

Под действием β -адренергических влияний может существенно модулироваться функциональное состояние генетического аппарата клеток, в том числе генов, контролирующих рост КМЦ. Данный механизм связан с тем, что на фоне стимуляции β -АР, например, происходит активация протеинкиназы-А, которая в свою очередь способствует экспрессии ядерных протоонкогенов, таких как *c-fos*, *c-myc*, *c-jun*, и *junB* [12]. Считается, что протоонкогены стимулируют рост массы миокарда через регуляцию транскрипции генов, кодирующих синтез белка в КМЦ и образование новых саркомеров.

β -АР способны также стимулировать гипертрофию сердечной мышцы через индукцию митоген-активируемых протеинкиназ [12-14]. Последние посредством фосфорилирования различных ядерных транскрипционных факторов (например, активаторный белок первого типа, ядерный фактор kB) вызывают экспрессию в КМЦ генов, кодирующих сборку сократительных белков и компонентов экстрацеллюлярного матрикса, что неизбежно приводит к ГЛЖ и ремоделированию ЛЖ.

Также следует указать на роль фосфатидилинозитол-3-киназы как ещё одного медиатора, с помощью которого β -АР могут стимулировать гипертрофию КМЦ [12-14]. Данный фермент представляет собой липидную киназу, участвующую в образовании инозитолтрифосфата путем фосфорилирования фосфатидилинозитола. В ряде работ была обнаружена повышенная активность этой киназы в культурах КМЦ, подвергшихся влиянию β -агонистов [12]. Более того, известно, что ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы блокируют опосредованный влиянием β -АР синтез белков в сердечной мышце [12].

Возможно, также отчасти активация β -АР потенцирует развитие кардиальной гипертрофии путем повышения в сарколемме КМЦ количества нуклеозид-дифосфат киназ [15], однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Наконец, установлена взаимосвязь между активацией β -АР и потенцированием оксидативного стресса в миокарде, это подтверждается повышением концентрации в нем уровня малонового диальдегида, диеновых производных с сопряженными двойными связями, ростом индекса пероксидации липидов, снижением соотношения глутатион/окисленный глутатион, увеличением активности антиоксидантных ферментов, супероксиддисмутазы и каталазы [12]. Есть данные, указывающие на то, что активные формы кислорода, образующиеся под действием β -адренергических влияний, вовлечены в процессы стимуляции роста КМЦ. Помимо этого, как продемонстрировано в исследованиях, в ситуации, когда наряду со стимуляцией β -АР изопротеренолом в организм лабораторных животных вводили нейтраллизаторы активных форм кислорода, гипертрофия миокарда не развивалась [12-14].

Также важно указать, что в темпах прогрессирования ГЛЖ играют роль генетически детерминированные особенности. Как считается, именно этим фактом объясняется неодинаковое увеличение ММЛЖ у разных пациентов при наличии сходного анамнеза по АГ и уровня повышения АД [6]. Потенциальными генами-кандидатами, ассоциированными с развитием гипертрофии миокарда, считаются [16] те, которые кодируют белки, определяющие структурные характеристики сердечной мышцы; так или иначе регулирующие уровень гемодинамической нагрузки, кальциевый гомеостаз, гормональный статус, субстратный и энергетический метаболизм; контролирующие работу факторов роста и сигнальные пути межклеточного взаимодействия. Серьезное внимание уделяется полиморфизму ферментов и гормонов, участвующих в работе РААС [16]. В частности, при ГЛЖ, развивающейся на фоне повышенных физических нагрузок, наблюдается инсерционно-делеционный полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента, полиморфизм гена *A1166C* (ген рецепторов первого типа к ангиотензину II), полиморфизм гена ангиотензиногена *M235T* [17]. Помимо этого, полиморфизм гена рецепторов второго типа к ангиотензину II (+1675 G/A) взаимосвязан с нарушением геометрии ЛЖ у молодых мужчин с умеренной АГ [16]. Однонуклеотидный полиморфизм в гене альдостеронсинтазы ((*CYP11B2*) — 344 C/T) ассоциируется с эксцентрической ГЛЖ при АГ [16].

В дополнение к этому, в недавних работах [16] выявлено влияние полиморфизма гена β_1 -рецепторов (замена глицина на аргинин в 389 позиции) на увеличение ММЛЖ у пациентов с почечной недостаточ-

ностью. Также с ММЛЖ коррелирует полиморфизм гена β_3 -субъединицы G-белка (C825T) [16].

В качестве других генов-кандидатов были выбраны те, которые имеют значение в окислении жирных кислот в ткани миокарда, поскольку, как продемонстрировано в исследованиях последних лет, ММЛЖ и возникновение дилатационной кардиомиопатии связано с нарушением обмена данных веществ [18]. Jamshidi Y, et al. [19] обнаружили, что однонуклеотидный полиморфизм в интроне гена α -рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptor alpha — PPAR α) способствует росту массы КМЦ ЛЖ в ответ на АГ и физические нагрузки. По данным Фрамингемского исследования экспрессия гена рецепторов второго типа к ангиотензину II (*AGTR2*) коррелирует с массой миокарда и размерами ЛЖ, ген β_2 -АР (*ADRB2*) — так же с массой миокарда и толщиной стенок ЛЖ, а ген кардиоспецифичного тропонина Т (*TNNT2*) с диаметром ЛЖ [16].

Следует упомянуть исследование HyperGEN (The Hypertension Genetic Epidemiology Network) [20]. В нем на выборке из 885 пациентов с АГ изучали генетические детерминанты развития ГЛЖ и типа ремоделирования ЛЖ. Такими генами-кандидатами согласно этой работе являются *NPY1R*, *NPY2R*, *NPY5R*, *CPE*, *IL15* и *SFRP2*.

В целом компенсаторная и потенциально обратимая ГЛЖ на начальных стадиях своего развития, в дальнейшем при отсутствии должной терапии АГ трансформируется в патологическое состояние, которое ведет к нарушению систолической функции ЛЖ, сохраняющейся даже при нормализации уровня постнагрузки и достижения целевого уровня АД, а также существенно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и негативно влияет на прогноз для пациента. Исходя из этого, ниже нам бы хотелось более подробно рассмотреть клиническую значимость ГЛЖ, возможности её диагностики и представить новые данные по влиянию на неё антигипертензивных препаратов (АГП).

Диагностика. Согласно Европейским и Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [2, 21] для выявления ГЛЖ рекомендуется применять два основных метода диагностики — электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях и эхокардиографию. Необходимо напомнить, что ЭКГ существенно менее чувствительна в плане обнаружения ГЛЖ по сравнению с эхокардиографией. Вместе с тем, в исследованиях было показано, что ГЛЖ, обнаруженная по ЭКГ-критериям, обладает независимой прогностической значимостью в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) [2]. Эти критерии включают в себя индекс Соколова-Лайона ($S_{V1} + R_{V5} > 3,5$ мВ), модифицированный индекс Соколова-Лайона (амплитуда наибольшего зубца S +

амплитуда наибольшего зубца $R > 3,5$ мВ), $R_{avL} > 1,1$ мВ, Корнельское произведение (произведение амплитуды и длительности комплекса QRS > 244 мВ x мсек).

Эхокардиографический метод выявления ГЛЖ, как указано выше, более чувствителен и позволяет точнее стратифицировать риск и подобрать наиболее рациональную схему лечения. Эхокардиографическим критерием ГЛЖ служит индекс ММЛЖ (иММЛЖ). У мужчин и женщин ГЛЖ диагностируется в случае, если иММЛЖ составляет более 115 г/м^2 и 95 г/м^2 , соответственно [2]. иММЛЖ представляет собой частное от деления ММЛЖ на площадь поверхности тела (ППТ). Как правило, ППТ рассчитывается по формуле DuBois [22]. Для лиц с избыточной массой тела и ожирением в целях избежания гиподиагностики ГЛЖ ММЛЖ возможно делить не на ППТ, а на рост, возведенный в степень 1,7 либо 2,7. Здесь следует указать, что лучше использовать аллометрический коэффициент 1,7, поскольку в работах была показана его большая диагностическая точность [2]. Тем не менее, вариант оптимального индексирования ММЛЖ остаётся предметом дискуссий, а в большинстве популяционных исследований применялось индексирование по ППТ. Что касается ММЛЖ, то для её расчёта рекомендуется использовать формулу Американского эхокардиографического общества (ASE), оперирующую показателями, полученными при линейных измерениях ЛЖ, они включают в себя толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗС) и конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ. В последних совместных рекомендациях Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации и Американского эхокардиографического общества [23] указано, что измерение толщины стенок ЛЖ и КДР следует производить по визуализируемой границе ткань-кровь безотносительно к включению/исключению из размеров эндокарда. Измерение КДР, ТМЖП и ТЗС производится на уровне малого размера ЛЖ (на уровне кончиков створок митрального клапана) из М-режима под контролем референсного 2D-изображения, что необходимо для строго перпендикулярной ориентации М-линии к стенкам ЛЖ. В ряде случаев при индивидуальных особенностях расположения сердца в грудной клетке может потребоваться наличие “анатомического” М-режима, базирующегося на реконструкции М-изображения из 2D-режима и вследствие этого позволяющего свободно перемещать и вращать М-линию под любым углом [24]. При технических сложностях получения оптимального М-среза и отсутствии “анатомического” М-режима в ультразвуковом аппарате допустимо производить линейные измерения толщины стенок ЛЖ и КДР из 2D-режима. Однако следует учитывать, что ТЗС и ТМЖП, полученные

из М-режима, оказываются приблизительно на 20% больше, чем определенные из 2D-режима, и коррекция этой переоценки изначально заложена в формуле ASE, в связи с этим при подстановке в неё значений, измеренных по 2D-изображению, может происходить занижение ММЛЖ. Также следует отметить, что в подавляющем большинстве популяционных исследований использовались данные измерений именно из М-режима.

Помимо факта наличия ГЛЖ согласно рекомендациям необходимо определить её геометрию (тип) [23, 24]. Для этих целей рассчитывают индекс относительной толщины (ИОТ) по формуле $(2 \times \text{ТЗС}) / \text{КДР}$. Верхняя граница нормы ИОТ составляет 0,42 [24].

В целом, в зависимости от характера гемодинамической нагрузки на ЛЖ развиваются два основных типа его гипертрофии — концентрическая и эксцентрическая.

Концентрическая гипертрофия возникает при перегрузке ЛЖ давлением (в частности, при АГ), при этом происходит добавление новых саркомеров в параллельном порядке, вследствие чего имеет место утолщение КМЦ и стенок ЛЖ. С эхокардиографической точки зрения в этом случае отмечаются нормальные размеры полости ЛЖ и равномерное утолщение его стенок с увеличением ММЛЖ. Критериями концентрической ГЛЖ [23, 24] являются увеличение ИОТ более 0,42 в сочетании с иММЛЖ у женщин $> 95 \text{ г/м}^2$ и $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин. Развитию концентрической ГЛЖ может предшествовать концентрическое ремоделирование ЛЖ — состояние, характеризующееся нормальным иММЛЖ, но повышенным более 0,42 ИОТ (нормальных или небольших размеров полость ЛЖ, как правило, с несколько утолщенными стенками в отсутствие диагностических признаков ГЛЖ). Концентрическое ремоделирование рассматривается как поздняя стадия структурно-функционального ответа ЛЖ на перегрузку давлением, объёмом или на фоне хронической ишемии миокарда и, как и концентрическая ГЛЖ, ассоциируется с выраженным нарушением его диастолической функции, а также снижением параметров его работы в продольном и радиальном направлении [24].

Эксцентрическая ГЛЖ обусловлена перегрузкой объёмом и связана диастолическим напряжением (стрессом) стенок ЛЖ. Патологическим последствием такого воздействия на миокард служит последовательное добавление саркомеров и увеличение длины (а не толщины) КМЦ и, в итоге, дилатация полости ЛЖ. При эхокардиографии у пациентов с эксцентрической ГЛЖ наблюдается увеличение размеров ЛЖ, как правило, нормальная толщина стенок и обязательно повышенный иММЛЖ — сочетание ИОТ менее 0,42 с иММЛЖ $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин и $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин [23, 24]. При данном виде ГЛЖ

также имеет место нарушение диастолической, продольной и радиальной функции ЛЖ.

Согласно рекомендациям [23, 24] отражение в эхокардиографическом заключении геометрии ЛЖ с использованием как минимум четырёх её характеристик (нормальная, концентрическое remodelирование, концентрическая/эксцентрическая ГЛЖ) должно присутствовать в обязательном порядке.

Вместе с тем, недостатком представленного выше эхокардиографического описания вариантов геометрических моделей ЛЖ является довольно обобщенная характеристика дилатированного ЛЖ. В связи с этим, Gaasch W и Zile M [25] разработали классификацию, в которой помимо указанных выше типов геометрии ЛЖ проводится более детальная оценка типов расширенного ЛЖ — эксцентрическое remodelирование, физиологическая гипертрофия, дилатационная гипертрофия и смешанная гипертрофия.

Другой современной методикой диагностики ГЛЖ является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. В отличие от эхокардиографии, МРТ сердца обладает лучшей воспроизводимостью результатов [26], поскольку, во-первых, для расчёта ММЛЖ не применяются математические допущения и геометрические модели формы ЛЖ, а оперирование производится полным набором полученных в реальном времени 3D-данных, во-вторых, влияние оператора на процесс регистрации изображения существенно меньше, в-третьих, визуализация не коим образом не зависит от качества акустического окна. МРТ-сердца также позволяет охарактеризовать структуру миокарда и в целом рассматривается в качестве “золотого стандарта” оценки большинства параметров сердца, включая ММЛЖ [26, 27]. Одним из передовых режимов МРТ, позволяющих весьма точно оценить массу миокарда, является последовательность SSFP (steady-state free precession — режим свободной прецессии в установившемся состоянии) [26]. В дополнение к этому, на сегодняшний день среди прочих визуализирующих техник МРТ сердца служит более надёжным “инструментом” дифференциального диагноза гипертрофической кардиомиопатии — например, с инфильтративными заболеваниями миокарда (амилоидоз, саркоидоз, болезнь Фабри), опухолями, “сердцем спортсмена” и вторичными формами ГЛЖ [28]. Разграничение вышеуказанных состояний базируется на распространённости вовлечения ткани в процесс, интенсивности сигнала, сократительной активности зоны интереса, особенностей спектра (паттерна), получаемого в ходе позднего усиления с гадолинием.

Несмотря на все преимущества, МРТ сердца в настоящее время используется редко. Это связано с высокой стоимостью исследования, не столь широкой и повсеместной доступностью оборудования,

длительностью анализа, наличием противопоказаний к проведению у пациентов с различными имплантированными устройствами (искусственный водитель ритма, механические протезы клапанов), а также с точки зрения диагностики ГЛЖ — отсутствием общепризнанных критериев данного состояния при использовании МРТ.

Распространенность. Согласно данным исследований ГЛЖ представляет собой весьма распространённое состояние [3, 29, 30]. Здесь необходимо привести результаты анализа Cuspidi C, et al. [29], объединившего результаты 30 исследований, проведенных в период с 2000 по 2010гг, в которых принимали участие в общей сложности 37700 пациентов с АГ (средний возраст 44–67 лет; 52,4% мужчин; 24,6% никогда не получали АГП), в которых наличие ГЛЖ оценивали на основании эхокардиографии. По итогам анализа было выявлено, что в зависимости от применяемых критериев распространённость ГЛЖ составляет от 35,6% до 40,9%, причем статистически значимых различий между подгруппами мужчин и женщин не отмечено.

Наиболее низкая встречаемость ГЛЖ (10–19%) наблюдалась в популяционных исследованиях, среднее значение этот показатель имел у нелеченных пациентов (19–48%) и наибольших цифр (58–77%) у больных высокого риска, имеющих АГ “тяжёлой” степени либо рефрактерную АГ, а также сахарный диабет или неблагоприятные ССС в анамнезе. Эксцентрическая ГЛЖ встречалась статистически значимо чаще ($p < 0,05$) по сравнению с концентрической — 20,3–23,0% против 14,8–15,8%, соответственно.

Необходимо отметить, что точные показатели распространённости ГЛЖ среди пациентов с АГ широко варьируют в зависимости от используемых критериев, метода диагностики, а также этнической принадлежности больных [3]. В частности, было продемонстрировано, что при применении ультразвуковых методов ГЛЖ встречается в 48%, при учёте лишь электрокардиографических признаков этот показатель снижается до 22%, а если за основу брать рентгенологическое исследование, распространённость ГЛЖ падает до 3% [3].

По данным Фрамингемского исследования ГЛЖ в общей популяции встречается довольно редко — приблизительно в 3% случаев (согласно электрокардиографическим критериям). При использовании эхокардиографии распространённость ГЛЖ среди молодых лиц до 30 лет составляет 5%, а у людей старше 70 лет достигает 50%. Как и следовало ожидать, частота ГЛЖ зависит от степени повышения АД — при “легкой” АГ гипертрофия эхокардиографически подтверждается у 15–20% больных, при выраженном же увеличении АД обнаруживается в 50% случаев [3].

В другой работе Wang SX, et al. [30] на основе эхокардиографических данных изучали распространённость ГЛЖ у пациентов с АГ, проживающих в Китае ($n=4270$), а также её взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами. ГЛЖ была выявлена у 42,7% обследованных (у 37,4% мужчин и у 45,4% женщин). Встречаемость концентрического ремоделирования, концентрической и эксцентрической гипертрофии составили, соответственно, 24,7%, 20,2%, 22,6%. Кроме того, в этом исследовании в качестве дополнительных факторов риска развития ГЛЖ выступали женский пол, возраст, уровень САД и триглицеридов крови.

Прогностическая значимость ГЛЖ. Согласно результатам ряда исследований, наличие ГЛЖ представляет собой сильный статистически значимый предиктор развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений [31-49]. Имеются данные, что у пациентов с АГ наличие ГЛЖ увеличивает риск развития ишемической болезни сердца и инсульта в три раза, и в семь раз — риск возникновения ХСН [31].

Так, по данным Фрамингемского исследования ММЛЖ тесно взаимосвязана с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [32, 33]. Показано, что возрастание ММЛЖ на каждые 50 г увеличивает относительный риск возникновения ССЗ и внезапной сердечной смерти у мужчин, соответственно, в 1,49 и 1,73 раза, у женщин — в 1,57 и 2,12 раза, соответственно [33]. В другой работе Koen MJ, et al. [34] на выборке из 253 пациентов с АГ, 27% из которых имели ГЛЖ (в качестве критерия ГЛЖ было принято значение ИММЛЖ более 125 г/м^2), изучали её прогностическую значимость, период наблюдения составил 10,2 года. Авторы обнаружили, что в подгруппе больных с наличием ГЛЖ по сравнению с пациентами без ГЛЖ статистически значимо чаще возникали ССС (26% и 12%, соответственно, $p=0,006$), внезапная сердечная смерть (14% и 0,5%, соответственно, $p<0,001$), была выше общая смертность (16% и 2%, соответственно, $p=0,001$). Также установлено, что в наименьшем количестве неблагоприятные исходы наблюдались у лиц с нормальной геометрией ЛЖ (у 11% человек, при этом случаи внезапной смерти в указанной подгруппе не зафиксированы), а в наибольшем — у пациентов с концентрической ГЛЖ (в 31%; внезапная смерть — у 21% пациентов). Сходные данные, были получены Bombelli M, et al. [35] — у больных с ГЛЖ, по сравнению с пациентами без ГЛЖ, частота развития ССО и общая смертность были выше в 4-5 раз.

Заслуживает внимание исследование Bouzas-Mosquera A, et al. [36], в котором изучалась взаимосвязь ГЛЖ со смертностью и риском нефатальных инфаркта миокарда и инсульта. В работу было включено 40138 человек (как лица с нормальным АД, так

и пациенты с АГ; средний возраст $61,1 \pm 16,4$ лет; период наблюдения $5,6 \pm 3,9$ лет). ГЛЖ (ММЛЖ у женщин ≥ 163 г и ≥ 224 г у мужчин) имела место у 47,6% обследованных. Была проанализирована 10-летняя кумулятивная смертность в подгруппах в зависимости от ММЛЖ: у лиц с нормальным значением последней данный показатель составил 26,8%, при небольшом ее увеличении — 31,9%, при умеренном — 37,4%, при выраженном — 46,4% ($p<0,001$ между группами). Частота возникновения нефатального инфаркта и инсульта в течение 10 лет находилась в пределах 3,2-6,7% у людей с нормальной ММЛЖ и 5,3-12,7% — в подгруппе обследованных с выраженным ее повышением. После поправок по множественным переменным ММЛЖ оставалась независимым предиктором общей смертности (отношение рисков (ОР) на 100 г увеличения ММЛЖ для женщин 1,21, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,14-1,27, $p<0,001$; для мужчин ОР 1,09, 95% ДИ 1,04-1,13, $p<0,001$), инфаркта миокарда (ОР для женщин 1,6, 95% ДИ 1,31-1,94, $p<0,001$; ОР для мужчин 1,15, 95% ДИ 1,02-1,29, $p=0,019$) и инсульта (ОР для женщин 1,26, 95% ДИ 1,13-1,40, $p<0,001$; ОР для мужчин 1,19, 95% ДИ 1,09-1,30, $p<0,001$).

В другом исследовании [37] у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST ($n=764$) и проведенным чрескожным коронарным вмешательством изучалось влияние ГЛЖ (выявлена у 24% больных), диагностированной посредством МРТ, на размеры поражённой области миокарда, риск микрососудистой обструкции и общие исходы. Было выявлено, что ГЛЖ ассоциируется с большей зоной некроза миокарда (15% против 9% у лиц с нормальной ММЛЖ; $p<0,001$) и меньшим индексом спасенного миокарда (myocardial salvage), рассчитываемым как (“площадь возможного инфартирования” — “конечная площадь инфаркта”)/“площадь возможного инфартирования” (0,6 против 0,7, $p<0,001$). Кроме того, в группе с ГЛЖ, по сравнению с пациентами без таковой, отмечалась статистически значимо большая распространённость микрососудистой обструкции (66% и 45%, соответственно; $p<0,001$) и статистически значимо меньшая фракция выброса ЛЖ (53% против 61%, $p<0,001$). Также ГЛЖ ассоциировалась с большим риском общей смертности и повторных госпитализаций с связи с симптомами ХСН (ОР 2,59, 95% ДИ 1,38-4,90, $p=0,003$).

ММЛЖ обладает также предиктивной ценностью в отношении развития ХСН. В частности, в исследовании de Simone G, et al. [38] оценивалась независимая прогностическая значимость ГЛЖ в возникновении ХСН безотносительно к предшествующему инфаркту миокарда. В работе анализировали данные 2078 больных, участвовавших в Cardiovascular Health Study (из них 59% имели АГ), с сохранной фракцией выброса и не имевших инфаркта миокарда в анам-

незе. ГЛЖ оценивалась с помощью ММЛЖ, индексированной по росту в степени 2,7, а также на основании % превышения ММЛЖ относительно должной величины, рассчитанной по ранее валидизированной формуле, исходя из пола, роста и ударного объёма. Как установлено по итогам работы, по мере увеличения ММЛЖ по сравнению с должным значением, происходит прогрессивное увеличение размеров левого предсердия и переход от нормальной к более концентрической геометрии ЛЖ, и это сопровождается снижением систолической ($p < 0,0001$) и диастолической ($p < 0,04$) функции последнего. После поправок на наличие ряда других факторов было обнаружено, что риск развития ХСН увеличивается на 1% при превышении должной ММЛЖ на каждый процент и на 3% при возрастании и ММЛЖ на $1 \text{ г/м}^{2,7}$ ($p < 0,0001$ в обоих случаях). В доступной литературе имеются данные и других исследований, свидетельствующие о взаимосвязи ГЛЖ и риска развития ХСН [31, 39].

ГЛЖ представляет собой фактор риска развития нарушений ритма сердца, в частности, фибрилляции предсердий (ФП). Так, Chrispin J, et al. [40] изучали взаимосвязь между наличием ГЛЖ, диагностированной с использованием МРТ и ЭКГ критериев, и развитием ФП. Авторы использовали данные 4942 пациентов, принявших участие в исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), не имевших признаков ССЗ и ФП на момент включения в работу и в анамнезе и прошедших МРТ диагностику сердца. Средний период наблюдения составлял 6,9 лет, за это время возникло 214 новых случаев ФП. При проведении анализа пропорциональных рисков Кокса было обнаружено, что риск ФП выше у пациентов с МРТ-признаками ГЛЖ (ОР 2,04, 95% ДИ 1,15-3,62). ФП также ассоциировалась с наличием ЭКГ-данных, указывающих на наличие ГЛЖ в виде вольтажного критерия Соколова-Лайона (ОР 1,83, 95% ДИ 1,06-3,14, $p = 0,02$).

Важное значение также имеет мета-анализ 10 исследований (общее количество пациентов 27141), проведенный в 2014г Chatterjee S, et al. [41], целью которого явилась систематизация сведений о роли ГЛЖ в развитии устойчивых нарушений ритма сердца. Было обнаружено, что распространённость суправентрикулярных тахикардий при наличии ГЛЖ составляет 11,1%, в её отсутствии — 1,1% ($p < 0,001$). Пациенты с наличием ГЛЖ, по сравнению с больными с её отсутствием, имеют в 3,4 раза больший риск возникновения наджелудочковых тахикардий (отношение шансов (ОШ) 3,39, 95% ДИ 1,57-7,31). Встречаемость желудочковых аритмий у больных с ГЛЖ составляет 5,5%, у лиц без неё — 1,2% ($p < 0,001$). Риск возникновения желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков (по своей сути жизнеугрожающих) в 2,8 раза выше при наличии ГЛЖ (ОШ

2,83, 95% ДИ 1,78-4,51). В исследовании Proietti M, et al. [42] отмечена роль ГЛЖ как фактора, увеличивающего риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП.

Ассоциированность ГЛЖ с повышенным риском развития инсульта, о чем уже упоминалось выше, также была продемонстрирована и в других исследованиях [43-45]. Так, Vots ML, et al. [43] изучали взаимосвязь между ГЛЖ, диагностированной по ЭКГ-данным (Миннесотский код оценки и модульная система анализа ЭКГ) и фатальным и нефатальным геморрагическим и ишемическим инсультом на четырех когортах пациентов, включенных в исследование EUROSTROKE. Авторами обнаружено, что наличие ГЛЖ связано с двукратным повышением риска инсульта (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,3-3,5). Риск был особенно высоким для фатального инсульта (ОШ 4,0, 95% ДИ 2,1-7,9).

В работе Verdecchia P, et al. [44] анализировалась взаимосвязь изменения степени выраженности ГЛЖ и риска инсульта у изначально не леченных пациентов с АГ. В исследование вошли 880 пациентов (средний возраст 48 лет), ГЛЖ диагностировали согласно эхокардиографическим данным. После первого визита и обследования больным назначались индивидуально подобранные АГП согласно рекомендациям лечащего/семейного врача. Частота инсульта и транзиторных ишемических атак (на 100 пациентов/лет) в подгруппе больных, не имевших ГЛЖ, и тех, у кого отмечался её регресс на фоне терапии, была статистически значимо ($p = 0,0001$) ниже по сравнению с подгруппой пациентов с отсутствием снижения ММЛЖ и лицами с впервые диагностированной ГЛЖ (0,25 и 1,16, соответственно). Следовательно, в первой подгруппе риск возникновения цереброваскулярных осложнений был в 2,8 раза выше, чем во второй. Выявленные взаимосвязи не зависели от возраста пациентов и среднесуточного САД.

Ещё в одном исследовании [45] у пациентов с АГ ($n = 195$) изучали взаимосвязь ГЛЖ, диагностированной по эхо- и ЭКГ критериям, с бессимптомным поражением головного мозга, выявляемого по данным МРТ. Больные были разделены на две группы — с наличием и отсутствием очаговых изменений по данным МРТ головного мозга. Следует отметить, что в группе пациентов, имеющих бессимптомное поражение головного мозга, средний возраст (54 ± 1 лет) и уровень офисного САД (140 ± 2 мм рт.ст.) были выше, чем во второй группе (67 ± 1 лет и 147 ± 2 мм рт.ст.) В работе установлено, что у лиц с наличием бессимптомных очаговых изменений головного мозга ГЛЖ встречается статистически значимо чаще, по сравнению с больными без поражения вещества мозга: как по ЭКГ-критериям (56% и 22%, соответственно, $p < 0,001$), так и по данным эхокардиографии (83% и 47,7%, соответственно, $p < 0,001$). Несмотря

на различия в возрасте и уровне САД между группами, при мультивариантном анализе лишь ГЛЖ являлась единственным статистически значимым ($p < 0,001$) независимым предиктором формирования очаговых изменений головного мозга. Кроме того, концентрическая ГЛЖ по сравнению с эксцентрической ассоциировалась с большим количеством очагов в веществе головного мозга.

ГЛЖ также взаимосвязана с поражением почек при АГ, что показано в ряде исследований [46-49]. Так, Paoletti E, et al. [46] оценивали прогностическую роль ГЛЖ в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с АГ и хронической болезнью почек (ХБП) 2-5 стадий. В работу были включены 445 больных (средний возраст $64,1 \pm 13,8$ лет; расчётная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) $39,9 \pm 20,2$ мл/мин/1,73 м²; средний период наблюдения 5,9 лет). Эхокардиографически верифицированную ГЛЖ имели 56,0% больных. Среди прочих результатов работы было обнаружено, что как концентрическая (ОР 2,33, 95% ДИ 1,44-3,80), так и эксцентрическая ГЛЖ (ОР 2,30, 95% ДИ 1,42-3,74) связаны с повышенным риском неблагоприятных почечных исходов (использовалась составная конечная точка в виде терминальной стадии ХБП и общей смертности). Сходные корреляции получены для ГЛЖ и в отношении сердечно-сосудистого риска.

В другом исследовании [47] у больных с АГ изучалась взаимосвязь ГЛЖ с микроальбуминурией. В исследовании приняли участие 120 больных с АГ, из них 110 имели эхокардиографически диагностированную ГЛЖ (средний возраст $62,97 \pm 11,02$ лет), а у остальных 10 пациентов (средний возраст $65,13 \pm 11,15$ лет) она отсутствовала. У больных с ГЛЖ отмечен статистически значимо ($p < 0,001$) более высокий уровень микроальбуминурии по сравнению с теми, у кого ГЛЖ отсутствовала (среднее соотношение альбумин-креатинин в моче, соответственно, $54,4 \pm 39,48$ $\mu\text{г}/\text{мг}$ против $33,56 \pm 21,73$ $\mu\text{г}/\text{мг}$). Множественный регрессионный анализ показал, что пациенты с повышенным соотношением альбумин-креатинин в моче чаще имеют ГЛЖ (ОШ 1,028; 95% ДИ, 1,015-1,041; $p < 0,001$). Корреляция ГЛЖ с микроальбуминурией также изучалась у больных с впервые диагностированной АГ [49]. В работу были включены 256 пациентов среднего возраста ($54,3 \pm 6,2$ лет). Лица с заболеваниями почек, сахарным диабетом, ХСН и получающие АГП из работы исключались. Микроальбуминурия была выявлена у 39,5% пациентов, среди них распространённость ГЛЖ составляла 17%. Корреляционный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между ГЛЖ и микроальбуминурией ($r = 0,185$; $p = 0,003$).

Существуют и другие работы, указывающие на взаимосвязь ГЛЖ с поражением почек, снижением СКФ и протеинурией [49].

Возможности антигипертензивных препаратов в регрессе ГЛЖ. Исходя из высокой клинической значимости ГЛЖ с точки зрения повышения риска заболеваемости, смертности, развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений, крайне важным и актуальным вопросом является выбор оптимальных путей уменьшения повышенной ММЛЖ. Согласно пока ещё актуальным Европейским и Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [2, 21], препаратами выбора у пациентов с ГЛЖ являются АГП, блокирующие РААС. Однако, с учётом представленных выше данных о существенной роли в патогенетических механизмах развития ГЛЖ β -адренергических влияний и активации СНС, можно предположить, что β -адреноблокаторы, должны также способствовать уменьшению толщины стенок ЛЖ и регрессу его гипертрофии.

Здесь необходимо привести результаты исследования LIFE (The Losartan Intervention For End point reduction) [50, 51], в котором приняли участие 9193 пациента с АГ в возрасте 55-80 лет с ЭКГ-признаками ГЛЖ. Было сформировано две группы больных — одна получала блокатор рецепторов к ангиотензину II лозартан, другая — β -блокатор атенолол. Средний период наблюдения составил 4,8 лет. По итогам работы показаны преимущества лозартана в снижении риска развития инсульта, ССО и смертности. Это напрямую объясняется статистически значимо более выраженным регрессом ГЛЖ на фоне лечения лозартаном, причем за счёт механизмов, не связанных с уровнем АД, так как степень снижения АД в двух лечебных группах не различалась [50, 51].

Как известно, в исследовании LIFE применялся атенолол, обладающий незначительной β_1 -селективностью, тогда как на сегодняшний день на фармацевтическом рынке имеются высокоселективные β_1 -адреноблокаторы, которые в отличие от неселективных вызывают регресс ГЛЖ [2, 52, 53]. Эталонным представителем высокоселективных β_1 -адреноблокаторов является бисопролол (оригинальный препарат Конкор, Мерк, Германия) [52, 53], и в настоящее время имеются данные, указывающие на его высокий потенциал не только с точки зрения антигипертензивных эффектов, но выраженной органопroteкции, в том числе способности обуславливать регресс ГЛЖ.

В связи с этим, следует представить результаты работы Gosse P, et al. [54], которые сравнивали эффективность бисопролола (Конкор) в дозе 10-20 мг и эналаприла в дозе 20-40 мг у 56 пациентов с АГ (группу бисопролола составили 26 пациентов, группу эналаприла — 30). По прошествии шести месяцев терапии иММЛЖ статистически значимо уменьшился в обеих группах: в группе бисопролола на 11,4%, а в группе эналаприла — на 7%. Статистически значимых различий между группами обнаружено

не было, однако наблюдалась тенденция к более существенному регрессу ГЛЖ в группе бисопролола.

В другом исследовании оценивали эффективность бисопролола (Конкор) в дозах 5-10 мг у 30 больных АГ с эхокардиографически подтвержденной ГЛЖ [55]. Через 6 месяцев лечения иММЛЖ статистически значимо снизился со 165 до 141 г/м² ($\Delta\% = -14,6\%$); ТЗС и ТМЖП статистически значимо уменьшились на 8 и 9%, соответственно, без изменения размеров и систолической функции ЛЖ. Важно отметить, что снижение иММЛЖ наблюдалось также у 5 пациентов, не достигших целевого уровня АД, это свидетельствует о механизме, не связанном с непосредственным гипотензивным действием.

По нашим данным [56], у пациентов в возрасте 45-65 лет с АГ 1-2 степени, ранее не получавших медикаментозной антигипертензивной терапии, 12-недельная терапия, основанная на бисопрололе в разных дозах (2,5 мг, 5 мг, 10 мг), привела к статистически значимому регрессу ГЛЖ — иММЛЖ и ТМЖП уменьшились в среднем на 8,4% ($p < 0,001$ в обоих случаях), а ТЗС — на 9,1% ($p < 0,01$).

Механизм уменьшения ММЛЖ на фоне применения высокоселективных β_1 -блокаторов можно объяснить блокированием многообразного спектра патогенетических механизмов, посредством которых β -АР запускают ремоделирование ЛЖ и его гипертрофию. К основным пяти из них относятся следующие сигнальные пути [12-14]:

1) Опосредованные митоген-активируемыми протеинкиназами и регулирующие пролиферацию, метаболизм, апоптоз и подвижность клеток, а также транскрипцию генов;

2) цАМФ путь, в котором Gs-протеин (стимулирующий гуанозинтрифосфат-связывающий белок) активирует аденилатциклазу в результате чего активируется синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Таким образом передаются сигналы (в т.ч. иницирующие ГЛЖ) от рецепторов мембраны внутрь клетки;

3) Путь Ca^{2+} -кальциневрин-ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов/ Ca^{2+} -кальмодулин зависимая протеинкиназа II типа-деацетилазы гистонов (англ. Ca^{2+} -calcineurin-NFAT/CaMKII-HDACs). Эти пути запускают гипертрофию миокарда через изменения в генной экспрессии, которые обусловлены ремоделированием хроматина, возникающим в частности при деацетилировании гистонов. Также следует отметить, что кальциневрин, представляющий по своей структуре кальций-зависимую серин-треонин-протеинфосфатазу, рассматривается как центральная молекула, стимулирующая гипертрофию миокарда [15].

4) Фосфоинозитид-3-киназный, или по-другому фосфатидилинозитол-3-киназный путь (англ. phosphoinositide 3-kinases, PI 3-kinases, PI3Ks pathway).

Данный фермент является гетеродимером, который состоит из р85 регуляторной субъединицы и р110 (α , β или δ) каталитической субъединицы. Экспрессия конститутивно активной р110 α в сердце продуцирует форму физиологической гипертрофии миокарда с сохранением функции желудочков. В то же время, как показано в экспериментальных исследованиях, миокардиальная экспрессия доминантно-негативной формы р110 α ингибирует физиологическую гипертрофию, однако реакция патологической гипертрофии на повышенное АД остается неизменной. Активация фосфатидилинозитол-3-киназы также способствует включению в сарколемму прочих ферментов, избыточная экспрессия которых может потенцировать гипертрофию миокарда.

5) Особое место занимает путь, связанный с активацией β_3 -АР, которые экспрессируются в том числе в миокарде и эндотелиоцитах. В противоположность β_1 -АР, стимуляция β_3 -АР приводит к отрицательному инотропному эффекту катехоламинов на сердце. В сосудистой стенке через β_3 -АР реализуется сосудорасширяющее действие катехоламинов, опосредованное высвобождаемым из эндотелия оксидом азота и циклическим гуанозинмонофосфатом в гладкомышечных клетках [57]. Согласно данным исследований [57], в миокарде через стимуляцию β_3 -АР также происходит пост-трансляционная модификация (фосфорилирование) нейрональной NO-синтазы, способствующая существенному повышению активности этого фермента. В результате, с одной стороны, образуется NO, многочисленные вазо- и кардиопротективные эффекты которого описаны выше, а с другой — включаются механизмы противодействующие гипертрофии миокарда, поскольку, как было показано в исследованиях [57], нейрональная NO-синтаза (экспрессируемая и в КМЦ) занимает важное место в транспорте ионов кальция в миокарде, а также участвует в процессах его сократимости. Помимо этого, β_3 -адренорецепторные сигнальные пути оказывают супрессорное влияние на образование в сердце активных форм кислорода. Следует отметить, что на сегодняшний день существуют представители класса β -блокаторов, обладающие агонизмом в отношении β_3 -адренорецепторов и таким образом дополнительным эффектом, препятствующим развитию ГЛЖ.

К другим механизмам, с помощью которых высокоселективные β_1 -блокаторы, в том числе бисопролол, влияют на ГЛЖ, относят прямое снижение активности СНС, ЧСС и нагрузки на сердечную мышцу [58]. В этой связи важно указать, что согласно новым Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (объявлены 9 июня 2018г в ходе 28-го конгресса Европейского общества по АГ, Барселона, Испания; публикация 25 августа 2018г) в число факторов риска, которые необходимо учитывать при

стратификации риска у больных с АГ, вошло повышение ЧСС более 80 уд./мин.

Таким образом, ГЛЖ представляет собой клинически значимое поражение сердца как органа-мишени АГ, она обуславливает ряд структурно-функциональных изменений, возникающих в миокарде, ведущих к нарушению систолической, диастолической функции, электрической стабильности и снижению коронарного резерва сердечной мышцы. Наличие ГЛЖ имеет большую прогностическую значимость, поскольку увеличение ММЛЖ ассоциировано с повышенным риском развития фатальных и нефатальных

сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений. Согласно имеющейся научной базе, значимую роль в механизмах потенцирования ГЛЖ играют β -АР и активация СНС. Исходя из описанных патогенетических путей увеличения ММЛЖ, одним из рациональных путей воздействия на ГЛЖ является применение β -блокаторов и, в первую очередь, высокоселективного β_1 -блокатора бисопролола (препарат Конкор).

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

Литература

- Santos M, Shah AM. Alterations in cardiac structure and function in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(5):428. doi:10.1007/s11906-014-0428-x.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Lovic D, Erdine S, Catakoglu AB. How to estimate left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(4):389-95. doi:10.5152/akd.2014.5115.
- Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2011;123(3):327-34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792.
- Gosse P. Left ventricular hypertrophy-the problem and possible solutions. *J Int Med Res.* 2005;33 Suppl 1:3A-11A. doi:10.1177/14732300050330S102.
- Katholi RE, Couri DM. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. *Int J Hypertens.* 2011;2011:495349. doi:10.4061/2011/495349.
- Strand AH, Gudmundsdottir H, Os I, et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. *J Hypertens.* 2006;24(5):905-13. doi:10.1097/01.hjh.0000222761.07477.7b.
- Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB et al. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(6):1711-7. doi:10.1016/S0735-1097(01)01600-X.
- Özel E, Taştan A, Öztürk A et al. Relationship between Sympathetic Overactivity and Left Ventricular Hypertrophy in Resistant Hypertension. *Hellenic J Cardiol.* 2015;56(6):501-6.
- Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, et al Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 2003;108:560-5. doi:10.1161/01.CIR.0000081775.72651.B6.
- Grigin VA, Danilov NM, Saqajdak OV, et al. Methods of sympathetic activity evaluation in patients with systemic refractory hypertension. *Sistemnye gipertenzii.* 2014;4:21-6. (In Russ.) Гривин В.А., Данилов Н.М., Сагайдак О.В. и др. Методы оценки симпатической активности у пациентов с рефрактерными к лечению системными гипертензиями. *Системные гипертензии* 2014;4:21-6.
- Osadchii OE. Cardiac hypertrophy induced by sustained beta-adrenoreceptor activation: pathophysiological aspects. *Heart Fail Rev.* 2007;12(1):66-86. doi:10.1007/s10741-007-9007-4.
- Yang J, Liu Y, Fan X, et al. A pathway and network review on beta-adrenoceptor signaling and beta blockers in cardiac remodeling. *Heart Fail Rev.* 2014;19(6):799-814. doi:10.1007/s10741-013-9417-4.
- Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signaling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(8):589-600. doi:10.1038/nrm1983.
- MacDonnell SM, Weisser-Thomas J, Kubo H, et al. CaMKII negatively regulates calcineurin-NFAT signaling in cardiac myocytes. *Circ Res.* 2009;105(4):316-25. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.194035.
- Bella JN, Göring HH. Genetic epidemiology of left ventricular hypertrophy. *American journal of cardiovascular disease.* 2012;2(4):267-78.
- Lynch AJ, Tang W, Shi G, et al. Epistatic effects of ACE I/D and AGT gene variants on left ventricular mass in hypertensive patients: The HyperGEN Study. *Journal of human hypertension.* 2012;26(2):133-40. doi:10.1038/jhh.2010.131.
- de las Fuentes L, Herrero P, Peterson LR, et al. Myocardial fatty acid metabolism: independent predictor of left ventricular mass in hypertensive heart disease. *Hypertension.* 2003;41(1):83-7. doi:10.1161/01.HYP.0000047668.48494.39.
- Jamshidi Y, Montgomery HE, Hense HW, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation.* 2002;105(8):950-5. doi:10.1161/hc0802.104535.
- Arnett DK, Devereux RB, Rao DC, et al. Novel genetic variants contributing to left ventricular hypertrophy: the HyperGEN study. *J Hypertens.* 2009;27(8):1585-93. doi:10.1097/HJH.0b013e32832832be612.
- Chazova IE, Oschepkova EV, Zhernakova YuV, et al. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Clinical recommendations.* Moscow: 2013, p. 63. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Клинические рекомендации.* Москва: 2013, 63 с.
- Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863-71.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging.* 2015;16:577-605. doi:10.1093/ehjci/jev076
- Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1733-40. doi:10.1016/j.jacc.2011.07.022.
- Janardhanan R, Kramer CM. Imaging in hypertensive heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(2):199-209. doi:10.1586/erc.10.190.
- Alkema M, Spitzer E, Soliman OI, et al. Multimodality imaging for left ventricular hypertrophy severity grading: a methodological review. *Journal of cardiovascular ultrasound.* 2016;24(4):257-67. doi:10.4250/jcu.2016.24.4.257.
- Fattal J, Henry MA, Ou S, et al. Magnetic resonance imaging of hypertrophic cardiomyopathy: beyond left ventricular wall thickness. *Can Assoc Radiol J.* 2015;66(1):71-8. doi:10.1016/j.carj.2014.07.005.
- Cuspidi C, Sala C, Negri F, et al. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens.* 2012;26(6):343-9. doi:10.1038/hjh.2011.104.
- Wang SX, Xue H, Zou YB, et al. Prevalence and risk factors for left ventricular hypertrophy and left ventricular geometric abnormality in the patients with hypertension among Han Chinese. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(1):21-6.
- Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992;13 (Suppl D):82-8. doi:10.1093/eurheartj/13.suppl_D.82.
- Stevens SM, Reinier K, Chugh SS. Increased left ventricular mass as a predictor of sudden cardiac death: is it time to put it to the test? *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2013;6(1):212-7. doi:10.1161/CIRCEP.112.974931.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322:1561-6. doi:10.1056/NEJM19900513222203.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991;114:345-52. doi:10.7326/0003-4819-114-5-345.
- Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. *J Hypertens.* 2009;27(12):2458-64. doi:10.1097/HJH.0b013e328330b845.
- Bouzas-Mosquera A, Broullón FJ, Álvarez-García N, et al. Association of Left Ventricular Mass with All-Cause Mortality, Myocardial Infarction and Stroke. *PLoS ONE.* 2012;7(9):e45570. doi:10.1371/journal.pone.0045570.
- Nepper-Christensen L, Lønborg J, Ahtarovski KA, et al. Left Ventricular Hypertrophy Is Associated With Increased Infarct Size and Decreased Myocardial Salvage in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(1). pii:e004823. doi:10.1161/JAHA.116.004823.

38. de Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, et al. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2008;29(6):741-7. doi:10.1093/eurheartj/ehm605.
39. Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;48(5):326-41. doi:10.1016/j.pcad.2006.02.001.
40. Chrispin J, Jain A, Soliman EZ, et al. Association of electrocardiographic and imaging surrogates of left ventricular hypertrophy with incident atrial fibrillation: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):2007-13. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.066.
41. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1049-52. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.015.
42. Proietti M, Marra AM, Tassone EJ, et al. Frequency of Left Ventricular Hypertrophy in Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;116(6):877-82. doi:10.1016/j.amjcard.2015.05.060.
43. Bots ML, Nikitin Y, Salonen JT, et al. Left ventricular hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2002;56(suppl 1):i8-i13.
44. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2006;19(5):493-9. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.10.018.
45. Selvetella G, Notte A, Maffei A, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients. *Stroke*. 2003 Jul;34(7):1766-70. doi:10.1161/01.STR.0000078310.98444.1D.
46. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, et al. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):271-9. doi:10.2215/CJN.06980615.
47. Monfared A, Salari A, Mirbolok F, et al. Left ventricular hypertrophy and microalbuminuria in patients with essential hypertension. *Iran J Kidney Dis*. 2013;7(3):192-7.
48. Nabbaale J, Kibirige D, Ssekasanvu E, et al. Microalbuminuria and left ventricular hypertrophy among newly diagnosed black African hypertensive patients: a cross sectional study from a tertiary hospital in Uganda. *BMC Res Notes*. 2015;8:198. doi:10.1186/s13104-015-1156-2.
49. Shi HT, Wang XJ, Li J, et al. Association of Left Ventricular Hypertrophy With a Faster Rate of Renal Function Decline in Elderly Patients With Non End Stage Renal Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(11):e002213. doi:10.1161/JAHA.115.002213.
50. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2003 Aug 12;108(6):684-90. doi:10.1161/01.CIR.0000083724.28630.C3.
51. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation*. 2007 Aug 14;116(7):700-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666594.
52. Lukina YuV, Martsevich SYu. The bisoprolol — a high selective beta-blocker according to evidence based medicine. *Rational Pharmacother Cardiol*. 2010;6(1):103-7. (In Russ.) Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол — высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010;6(1):103-7.
53. Oganezova LG. Bisoprolol — optimal beta-blocker for the treatment of cardiovascular diseases. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2012;11:560-2. (In Russ.) Оганезова Л.Г. Бисопролол — оптимальный бета-адреноблокатор для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Русский медицинский журнал*. 2012;11:560-2.
54. Gosse P, Roudaut R, Herrero G, Dalocchio M. Beta-blockers vs. angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 5:S145-S150.
55. de Teresa E, González M, Camacho-Vázquez C, Tabuenca MJ. Effects of bisoprolol on left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1994;8(6):837-43.
56. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Lopukhina MV. Comparative Analysis of the Efficacy of Fixed-Dose Combinations of Amlodipine/Lisinopril and Bisoprolol/Hydrochlorothiazide in Patients with Essential Arterial Hypertension Combined with Obesity and Overweight. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):443-53. (In Russ.) Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлортиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):443-53. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-443-453
57. Watts VL, Sepulveda FM, Cingolani OH, et al. Anti-hypertrophic and anti-oxidant effect of beta3-adrenergic stimulation in myocytes requires differential neuronal NOS phosphorylation. *J Mol Cell Cardiol*. 2013 Sep;62:8-17. doi:10.1016/j.yjmcc.2013.04.025.
58. Xiang S, Zhang N, Yang Z, et al. Achievement of a target dose of bisoprolol may not be a preferred option for attenuating pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis. *Exp Ther Med*. 2016;12(4):2027-38. doi:10.3892/etm.2016.3570.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ТЕРАПИЕЙ СТАТИНАМИ: СТАТУС ПРОБЛЕМЫ 2018 ГОД

Кобалава Ж. Д.¹, Лазарев П. В.¹, Виллевалде С. В.²

Терапия статинами является незаменимым и высокоэффективным методом снижения сердечно-сосудистого риска при первичной и вторичной профилактике и хорошо переносится пациентами. Однако риск развития новых случаев сахарного диабета, ассоциированного с приемом статинов, остается предметом непрекращающейся дискуссии. В обзоре представлены актуальные данные о распространенности этого нежелательного явления, соотношении "польза/риск", возможных патогенетических механизмах и популяциях пациентов с наибольшим риском развития диабета на фоне терапии статинами. Проанализирована врачебная тактика при развитии диабета на фоне применения статинов. В статье приведены данные актуальных международных рекомендаций и согласительных документов, а также сравнение с новыми препаратами, используемыми в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):89–99
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-89-99>

Ключевые слова: статины, сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; ²ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0002-5873-1768, ResearcherID: S-3842-2016, Лазарев П. В. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0001-7652-3962, ResearcherID: R-8672-2016.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): spaceman665@gmail.com, lazarev@pfur.ru

ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ХС нЛПВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ApoB — аполиipoprotein B, аполиipoprotein B, СЕТР — cholesterol ester transfer protein, белок-переносчика эфиров холестерина, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, НОМА-В — homeostasis model assessment of pancreatic B-cell function, гомеостатическая модель оценки функции бета-клеток, НОМА-IR — homeostasis model assessment of insulin resistance, гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Рукопись получена 16.07.2018

Рецензия получена 27.07.2018

Принята к публикации 03.08.2018

STATINS ASSOCIATED DIABETES: STATE OF THE PROBLEM IN 2018

Kobalava Zh. D.¹, Lazarev P. V.¹, Villevalde S. V.²

Statin therapy is highly effective and obligatory method of cardiovascular risk reduction in primary and secondary prevention. It is well tolerated by patients. However the risk of new diabetes cases onset, associated with statins, remains discussed actively. The review is focused on recent data on the prevalence of this adverse event, risk/benefit ratio, possible mechanisms and patients populations with the highest risk of development of statin related diabetes. Practitioners tactics analyzed in diabetes development when taking statins. The article goes with recent international guidelines data, as the consensus letters; also, a comparison provided with novel medications used in cardiovascular prevention.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):89–99

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-89-99>

Статины являются краеугольным камнем первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [1-3]. Накоплены убедительные доказательства того, что статины снижают риск инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистую и общую смертность [4-6]. В ходе анализа данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), а также наблюдательных исследований с использованием статинов на предмет их потенциального влияния на риск развития сахарного диабета (СД) установлено умеренное

Key words: statins, diabetes, cardiovascular risk.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²Almazov National Research Medical Center of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Lazarev P. V. ORCID: 0000-0003-4769-5834, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-3962.

дозозависимое повышение вероятности возникновения СД на 10-12% на фоне назначения данного класса препаратов. Несмотря на уже десятилетнюю историю изучения проблемы и наличие четких заключений о существенном преобладании пользы над риском в международных согласительных документах, посвященных данному вопросу [7, 8], дискуссия о диабетогенном действии статинов не утихает. С момента публикации предыдущего обзора литературы [9] актуальными остаются следующие вопросы:

— различается ли величина риска развития СД при назначении отдельных представителей класса статинов;

— какие пациенты, получающие статины, подвержены наибольшему риску возникновения СД;

— каковы возможные механизмы развития СД;

— какие стратегии предупреждения развития СД должны применяться у пациентов, получающих терапию статинами;

— должна ли меняться тактика лечения при развитии статин-индуцированного СД;

— обладают ли новые препараты, используемые для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), преимуществами перед статинами в аспекте рисков СД?

Распространенность СД, ассоциированного с терапией статинами

До настоящего времени не проведено ни одного специально запланированного РКИ для изучения связи между терапией статинами и риском развития СД. Вся информация о данном явлении получена в ходе анализа подгрупп, *post-hoc* анализов, мета-анализов РКИ и наблюдательных исследований.

До некоторого времени понятия о диабетогенном эффекте статинов не существовало. Так, ретроспективный анализ результатов исследования WOSCOPS по первичной профилактике ССЗ у мужчин в возрасте 45-64 лет, напротив, позволил высказать предположения о снижении частоты развития СД на 30% на фоне терапии правастатином 40 мг/сут. ($n=2999$) по сравнению с плацебо ($n=2975$) [10]. Дебаты по проблеме начались после публикации результатов исследования JUPITER-РКИ по первичной профилактике у 17802 пациентов среднего возраста с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) <130 мг/дл (3,4 ммоль/л), но повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка >2 мг/дл в котором лечение розувастатином 20 мг/сут. по сравнению с назначением плацебо позволило снизить риск наступления комбинированной первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, артериальная реваскуляризация, сердечно-сосудистая смерть) на 44% при повышении риска новых случаев СД, репортированного врачами, на 25% [11]. Стоит отметить, что в исследование не включали лиц с уже имевшимся СД, но при этом многие пациенты исходно имели такие существенные факторы риска развития СД, как метаболический синдром, нарушение гликемии натощак, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², $HbA_{1c} >6\%$. По данным *post-hoc* анализа, у пациентов с одним и более фактором риска СД терапия розувастатином способствовала снижению риска первичной конечной точки на 39% ($p=0,0001$) и повышению риска СД на 28% ($p=0,01$) по сравнению с плацебо.

То есть, на 54 новых случая СД приходилось 134 предотвращенных сердечно-сосудистых события. У пациентов без факторов риска СД терапия розувастатином ассоциировалась со снижением риска первичной конечной точки на 52% ($p=0,0001$) без повышения риска СД ($p=0,99$) [12]. Получается, что абсолютная польза от снижения риска сердечно-сосудистых осложнений на терапии розувастатином превышала риск развития новых случаев СД у всех пациентов. К тому же, анализ, ограниченный только больными, у которых за период наблюдения развился СД, показал снижение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии розувастатином по сравнению с плацебо (относительный риск (ОР) 0,63; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,25-1,60), сопоставимое с таковым в целом в исследовании (ОР 0,56; 95% ДИ 0,46-0,69).

Sattar N, et al. представили мета-анализ 13 РКИ с использованием статинов против плацебо или обычной практики с участием 91140 пациентов, не имевших СД при включении в исследования [13]. За время наблюдения (в среднем 4 года) у пациентов, получавших статины, было зарегистрировано на 174 новых случая СД больше (2226 и 2052). Взвешенное ОР развития СД составило 1,09 (95% ДИ 1,02-1,17) при отсутствии гетерогенности между исследованиями ($I^2=11,2\%$). Различий между изученными статинами (аторвастатин 10 мг/сут., ловастатин 20-40 мг/сут., правастатин 10-40 мг/сут., розувастатин 10-20 мг/сут., симвастатин 20-40 мг/сут.) в отношении диабетогенного потенциала не выявлено. В мета-анализе пяти РКИ с участием 32752 пациентов, исходно не имевших СД, проанализирована взаимосвязь более интенсивного режима терапии статинами (аторвастатин 80 мг или симвастатин 80 мг) по сравнению с обычным режимом (аторвастатин 10 или 20 мг, правастатин 40 мг, симвастатин 20 или 40 мг) в отношении риска развития СД [14]. Была продемонстрирована дозозависимость диабетогенного действия препаратов: СД чаще развивался у пациентов, получавших более высокие дозы статинов по сравнению с обычными (1449 (8,8%) и 1300 (8,0%)). Взвешенный ОР развития СД составил 1,12 (95% ДИ 1,04-1,22), гетерогенность между исследованиями отсутствовала ($I^2=0\%$).

Вышеприведенные данные легли в основу решения, принятого в 2012г управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration — FDA), о дополнении инструкции по применению всех статинов информацией о повышении уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и уровня глюкозы плазмы натощак на фоне терапии [15].

По данным нового мета-анализа Wang S, et al. ($n=95102$), включившего 8 РКИ с запланированным снижением ХС ЛПНП более чем на 30% в рамках

высокоинтенсивной терапии статинами, было также продемонстрировано пропорциональное величине снижения концентрации атерогенных липопротеинов увеличение частоты возникновения СД (ОР 1,18; 95% ДИ 1,10-1,28) [16]. В сетевом попарном мета-анализе ($n=163039$) 29 РКИ отмечались схожие риски развития СД на фоне терапии статинами (объединенное отношение шансов (ОШ) 1,12; 95% ДИ 1,05-1,21; I^2 36%; $p=0,002$), а наиболее опасным в этом отношении оказался аторвастатин в дозе 80 мг (объединенное ОШ 1,34; 95% ДИ 1,14-1,27), превосходивший другие статины (правастатин, симвастатин и аторвастатин в низкой дозе) при их сравнении друг с другом [17].

В последнее время аналогичные результаты были получены и вне РКИ. Так, в мета-анализе 90 наблюдательных исследований вероятность возникновения СД незначительно увеличивалась на 31% (95% ДИ 0,99-1,73) у пациентов, получавших терапию статинами [18]. В другом мета-анализе при включении исследований только с большим (>1000) числом участников и периодом наблюдения не менее 1 года наблюдалось достоверное повышение риска возникновения СД (ОР 1,44; 95% ДИ 1,31-1,58) вне зависимости от конкретного препарата, несмотря на значительную гетерогенность ($I^2=97\%$) между отдельными работами [19]. К примеру, во многоцентровом канадском исследовании у пациентов, принимавших статины с целью вторичной профилактики ССЗ ($n=136966$), 1 случай СД развивался на каждые 322 случая назначения данных лекарственных средств за 2 года наблюдения [20]. В некоторых наблюдательных исследованиях величина риска достигала высоких значений (до 46% увеличения среди 8749 мужчин в возрасте 45-73 лет), что равноценно 10 новым случаям СД на 1000 пациентов в год, хотя в таких работах включенные пациенты обладали высоким исходным риском развития СД [21].

Из недавних обнадеживающих данных следует упомянуть результаты международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования HOPE-3 по первичной профилактике ССЗ у пациентов умеренного риска ($n=12705$), в котором розувастатин в дозе 10 мг/сут. продемонстрировал свою безопасность при длительном применении (медиана наблюдения 5,6 лет), не увеличивая вероятность развития СД (3,9% в группе розувастатина против 3,8% в группе плацебо; ОР 1,02; 95% ДИ 0,85-1,23) [22].

По новым подсчетам, в случае первичной профилактики ССЗ частота возникновения новых случаев СД на фоне терапии статинами составляет примерно 10-20 на 10000 человек в год. Подразумевая двукратное увеличение рисков кардиоваскулярных событий у лиц с данным осложнением, исходно имеющих 5-10% пятилетний риск ССЗ, их дополнительное число составит 5-10 на 10000 человек за указанный

период. Напротив, снижение ХС ЛПНП на 1-2 ммоль/л среди тех же лиц приведет к предотвращению 150-300 сердечно-сосудистых событий в течение этого времени [23].

Таким образом, вышеприведенные результаты различных исследований подтверждают наличие умеренного повышения риска развития новых случаев СД на 10-12% у пациентов, получающих терапию статинами, причем этот риск несколько выше при использовании интенсивных режимов статинотерапии, несмотря на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, которое также выражено в большей степени при терапии более высокими дозами статинов. Так, соотношение "польза/риск является благоприятным, поскольку на один новый случай СД, ассоциированного с терапией статинами или ее интенсификацией, приходится несколько предотвращенных сердечно-сосудистых осложнений.

Факторы риска развития СД на фоне терапии статинами

Особое значение приобретает выделение групп пациентов, получающих статинотерапию, с наибольшим риском развития СД. Результаты *post-hoc* анализа исследования JUPITER показали, что риск развития новых случаев СД, ассоциированного с терапией статинами, у женщин был существенно выше, чем у мужчин (50%; $p=0,008$ против 13%; $p=0,29$) [24]. Важный вывод о более высоком риске развития СД на фоне терапии статинами у пожилых пациентов сделан на основании результатов мета-анализа Sattar N, et al., по данным которого не установлено связи риска развития СД с исходным ИМТ или процентным снижением ХС ЛПНП, а также с назначением отдельных препаратов класса [13]. Особо значительное повышение риска нарушений углеводного обмена отмечалось в исследованиях, проведенных в популяции пациентов с сердечной недостаточностью (CORONA, GISSI-HF), которая, по сегодняшним представлениям, не является изолированным показанием к назначению гиполипидемической терапии [25, 26].

Множественный регрессионный анализ трех исследований в отдельности и в целом, выполненный Waters DD, et al., позволил выявить факторы, существенно повышающие риск развития СД: глюкоза плазмы натощак $>5,6$ ммоль/л, триглицериды натощак $>1,7$ ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², артериальная гипертензия. Риск СД возрастал по мере увеличения количества факторов риска, имеющихся у пациента (табл. 1) [27]. В отношении чувствительности к эффектам статинов существуют определенные расовые различия, которые могут быть обусловлены генетическими особенностями активности печеночных ферментов и транспортеров. В ходе исследования Women's Health Initiative с участием 153840 жен-

Таблица 1

Риск новых случаев СД в зависимости от факторов риска*

| | Исследование TNT (n=7595) | | Исследование IDEAL (n=7461) | | Исследование SPARCL (n=3803) | |
|-------|---------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|
| | Частота, n (%) | ОР (95% ДИ) | Частота, n (%) | ОР (95% ДИ) | Частота, n (%) | ОР (95% ДИ) |
| 0 | 22/1505 (1,46) | 1,00 | 31/1996 (1,55) | 1,00 | 16/776 (2,06) | 1,00 |
| 1 | 117/2576 (4,54) | 3,19 (2,02-5,02) | 120/2748 (4,37) | 2,89 (1,95-4,29) | 61/1354 (4,51) | 2,23 (1,31-3,95) |
| 2 | 206/2082 (9,89) | 7,15 (4,60-11,09) | 146/1802 (8,10) | 5,48 (3,72-8,08) | 91/1085 (8,39) | 4,28 (2,52-7,28) |
| 3 | 218/1112 (19,6) | 14,91 (9,62-23,10) | 116/778 (14,9) | 10,54 (7,09-15,70) | 76/480 (15,8) | 8,58 (5,00-14,71) |
| 4 | 96/320 (30,0) | 25,40 (16,0-40,4) | 34/137 (24,8) | 18,78 (11,5-30,6) | 37/108 (34,3) | 20,16 (11,2-36,3) |
| Всего | 659/7595 (8,68) | | 447/7461 (5,99) | | 281/3803 (7,39) | |

Примечание: * — факторы риска развития СД: глюкоза плазмы натощак >5,6 ммоль/л, триглицериды натощак >1,7 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², артериальная гипертензия. Примечание. TNT — Treating to New Target, IDEAL — Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering, SPARCL — Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level, ОР (95% ДИ) — относительный риск (95% доверительный интервал) развития СД в группе пациентов с наличием факторов риска СД по сравнению с отсутствием факторов риска. Достоверность всех различий с группой пациентов без факторов риска p<0,0001.

щин в постменопаузе подгрупповой анализ показал увеличение риска СД у азиатов на 78% (ОР 1,78, 95% ДИ 1,32-2,40), у лиц белой расы — на 49% (ОР 1,49, 95% ДИ 1,38-1,62) [28].

В субанализе исследований TNT и IDEAL наличие ранних нарушений углеводного обмена (n=5924) ассоциировалось со значительным повышением вероятности развития СД на фоне терапии статинами по сравнению с пациентами, исходно не имевшими таких нарушений (n=9132): 14,2% против 2,9% (ОР 5,29; 95% ДИ 4,6-6,1; p<0,001). Несмотря на отмечаемую взаимосвязь с интенсивностью липидснижающей терапии, такая частота может частично отражать естественный ход развития событий, при котором у пациентов с т.н. преддиабетом со временем развивается СД. К тому же, назначение статинов одновременно оказалось наиболее эффективным в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо именно в группе больных с нарушением гликемии натощак (9,5% против 11,5%; p=0,014) [29].

В мета-анализе (n=71344) исследований, включавших лишь пациентов с низким (<10%) риском ССЗ (n=71344) вероятность развития СД у пациентов, принимающих статины, увеличивалась незначительно: ОР 1,05; 95% ДИ 0,91-1,20; I²=52% [30]. Данные о преобладании случаев СД в группах высокого риска данного осложнения подтверждаются и результатами наблюдательных исследований [31].

Согласно результатам мета-анализа 135 РКИ, включившего 246955 участников, диабетогенный эффект статинов является особенностью всего класса препаратов (ОШ 1,09; 95% ДИ 1,02-1,16), при этом различия этого эффекта между отдельными препаратами выявлены не были [32]. Похожие результаты были получены Mills EJ, et al. при анализе 17 РКИ (n=111003): ОР развития СД составил 1,09; 95% ДИ 1,02-1,17 [33]. Равнозначность диабетогенного действия различных статинов была подтверждена в еще одном мета-анализе РКИ (n=113394), сравнивавшем

частоту новых случаев СД 2 типа на фоне терапии отдельными препаратами, где наиболее безопасным в этом отношении оказался правастатин в дозе 40 мг (ОШ 1,07; 95% ДИ 0,86-1,30), а самым диабетогенным — аторвастатин в дозе 80 мг (ОШ 1,15; 95% ДИ 0,90-1,50), хотя указанные различия оказались статистически недостоверными [34]. В то же время следует принимать во внимание сопутствующую терапию, которая также может обладать диабетогенным эффектом [35].

Для оценки индивидуального риска развития СД, ассоциированного с терапией статинами, необходимо учитывать наличие избыточной массы тела (ИМТ >25 кг/м²) в сочетании с одним из нижеперечисленных факторов [7]:

- ранее имевшиеся нарушения углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, высокий уровень HbA_{1c} (>5,7%);
- некоторые виды дислипидемии (низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности <0,9 ммоль/л и/или гипертриглицеридемия >1,7 ммоль/л);
- ИМТ >30 кг/м²;
- артериальная гипертензия;
- анамнез ССЗ;
- семейный анамнез СД 2 типа у родственника первой линии;
- женский пол;
- принадлежность к азиатской, негроидной, латиноамериканской расе;
- длительность терапии статинами;
- сопутствующая терапия диабетогенными препаратами;
- синдром поликистозных яичников;
- малоподвижный образ жизни;
- анамнез гестационного СД или рождения ребенка с избыточной массой тела при рождении;
- другие состояния, ассоциированные с инсулинорезистентностью (морбидное ожирение, черный акантоз).

Таблица 2
Интенсивность терапии статинами

| Терапия высокой интенсивности (снижение ХС ЛПНП $\geq 50\%$) | Терапия умеренной интенсивности (снижение ХС ЛПНП от 30 до $<50\%$) |
|---|--|
| Аторвастатин 40-80 мг Розувастатин 20-40 мг | Розувастатин 5-10 мг Аторвастатин 10-20 мг Ловастатин 40 мг Питавастатин 2-4 мг Правастатин 40-80 мг Симвастатин 20-40 мг Флувастатин 40 мг 2 р/сут. Флувастатин XL 80 мг |

При нормальной массе тела фактором риска развития СД следует считать возраст старше 45 лет или применение высокоинтенсивной терапии статинами (табл. 2) [7]. Терапия статинами умеренной интенсивности приводит к снижению уровня ХС ЛПНП на 30-50%, а высокой интенсивности — к снижению ХС ЛПНП $\geq 50\%$, хотя межындивидуальные различия могут быть существенно выражены [36].

Пациентов, получающих терапию статинами, особенно имеющих факторы риска развития статин-индуцированного СД, необходимо подвергать скринингу на наличие СД в соответствии с национальными рекомендациями [21]. СД может быть диагностирован на основании уровня глюкозы плазмы натощак, перорального глюкозотолерантного теста и HbA_{1c} [21]. В согласительном документе Европейского общества по изучению атеросклероза (2017) также подчеркнута необходимость разъяснения пациентам большей выраженности пользы статинов в профилактике сердечно-сосудистых событий по сравнению с рисками повышения гликемии и развития СД [8].

Учитывая вышеперечисленные факторы риска, врачу следует также убеждать пациентов, принимающих статины, строго следовать принципам здорового образа жизни. Рекомендации по началу терапии статинами у пациентов без известного СД сводятся к следующему [7].

— Оценить факторы риска развития СД и ССЗ. У пациентов с факторами риска СД определить глюкозу плазмы натощак и HbA_{1c} до начала терапии статинами.

— Подчеркивать значение поддержания массы тела (при избыточной массе тела — снижение не менее чем на 7%) при соблюдении принципов здорового питания и регулярной физической активности (не менее 150 мин в нед. умеренной интенсивности) до начала и во время терапии статинами для снижения риска развития СД и ССЗ. Оценивать массу тела в стандартных условиях (натощак, в легкой одежде, без обuvi) на каждом визите.

Как влияет терапия статинами на контроль гликемии у пациентов с СД?

Несмотря на то, что пациентов с СД включали во многие РКИ, в ходе которых применяли статины, публикации результатов исследований редко содержат данные о влиянии терапии статинами на показатели контроля гликемии. В исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) сравнивали эффективность терапии аторвастатином 10 мг ($n=1410$) с таковой плацебо ($n=1428$) в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа без ССЗ [37]. Через четыре года терапии средние значения HbA_{1c} увеличились на $0,4 \pm 0,1\%$ и $0,3 \pm 0,1\%$, соответственно, что предполагает несколько большее повышение уровня HbA_{1c} у пациентов, получавших терапию аторвастатином, однако на результаты могли повлиять различная частота преждевременного прекращения участия в исследовании и изменения антидиабетической терапии. В исследовании HPS (Heart Protective Study) сравнивали эффективность симвастатина 40 мг ($n=10269$) с таковой плацебо ($n=10267$) у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, 5963 из которых имели СД [38]. Уровень HbA_{1c} измеряли в случайной выборке пациентов с СД ($n=1087$). По окончании 4-6-летнего наблюдения различий между группами симвастатина и плацебо в отношении динамики уровня HbA_{1c} выявлено не было — она составила $0,15 \pm 0,09\%$ и $0,12 \pm 0,09\%$, соответственно. В открытом рандомизированном исследовании CORALL ($n=263$), сравнивавшем действие аторвастатина в дозе 80 мг и розувастатина в дозе 40 мг у больных СД 2 типа, отмечено повышение HbA_{1c} на $0,2-0,3\%$ при назначении обоих препаратов и увеличение гликемии натощак на $0,3$ ммоль/л только на фоне терапии аторвастатином [39].

Zhou Y, et al. выполнили мета-анализ 26 РКИ (3232 пациента, период наблюдения от 4 нед. до 4 лет), посвященных сравнению эффективности терапии статинами с таковой плацебо или обычной практикой в отношении параметров контроля гликемии [40]. В целом не обнаружено существенного влияния терапии статинами на уровень HbA_{1c} или концентрацию глюкозы плазмы натощак. Терапия аторвастатином ассоциировалась с умеренным повышением уровня HbA_{1c} (средневзвешенные различия составили $0,20\%$, 95% ДИ $0,08-0,31$). В то же время терапия симвастатином ассоциировалась с умеренным снижением уровня HbA_{1c} ($-0,26\%$, 95% ДИ $-0,48--0,04$). Не обнаружено значимых влияний на уровень HbA_{1c} при терапии ловастатином, розувастатином и церивастатином.

Вместе с тем, в систематическом обзоре и анализе эффектов статинов (аторвастатин, симвастатин и правастатин) у пациентов с СД ($n=9696$, 9 РКИ с длительностью лечения >12 нед., средним сроком

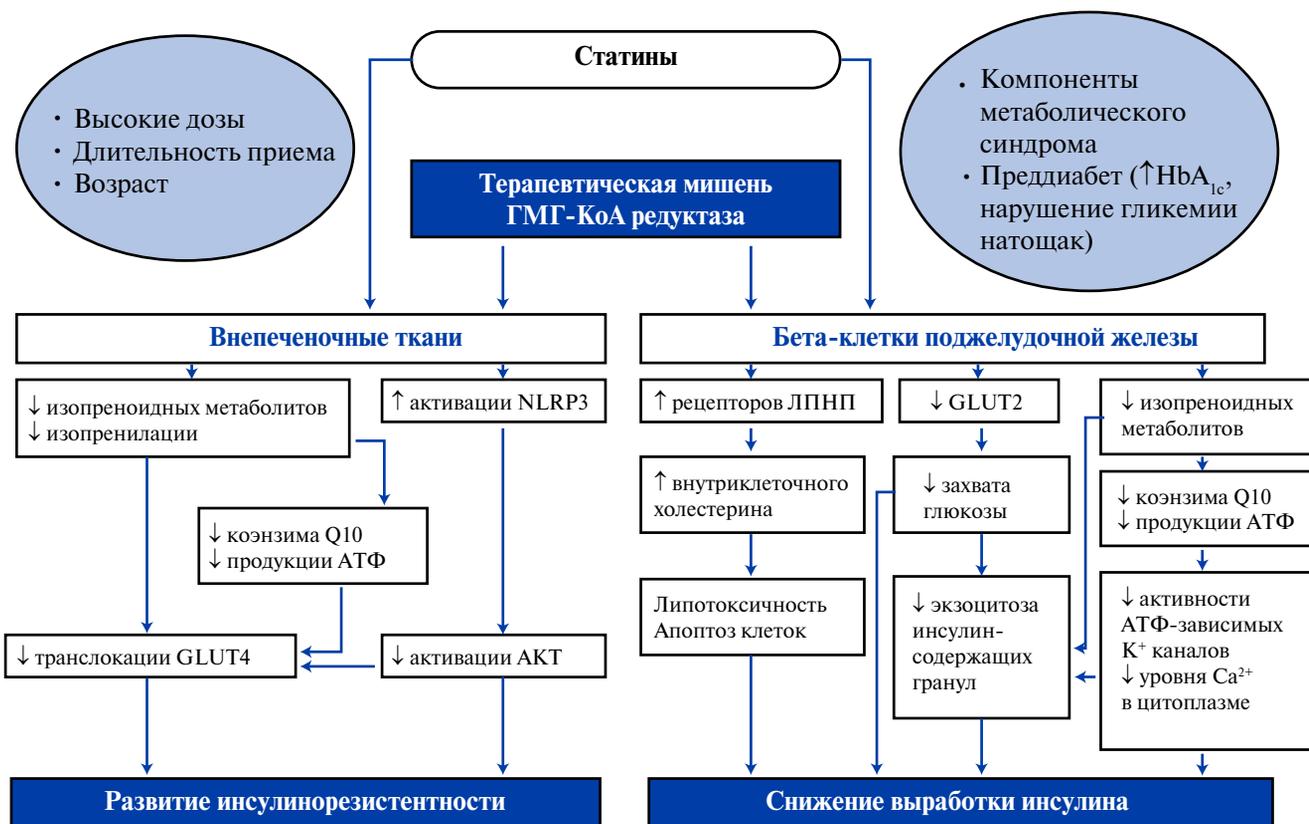


Рис. 1. Механизмы и факторы риска диабетогенного эффекта статинов.

Сокращения: ↑ — увеличение, ↓ — снижение, АТФ — аденозинтрифосфат, АКТ — семейство протеинкиназ типа В, GLUT2 — глюкозный транспортёр тип 2, GLUT4 — глюкозный транспортёр тип 4, NLRP3 — криопирин, основной компонент инфламасом.

наблюдения 3,6 лет), цифры HbA_{1c} на фоне лечения исследуемыми препаратами были на 0,12% (95% ДИ 0,04-0,20, I²=54%; p=0,014) выше по сравнению с группами контроля [41]. В последующем мета-анализе с включением исследований по применению высокоинтенсивных режимов терапии (целевые уровни ХС ЛПНП ≤2,6 ммоль/л или снижение ХС ЛПНП не менее 30%) у больных СД (n=6875) также отмечено количественно небольшое, но статистически значимое повышение HbA_{1c} (0,10%, 95% ДИ 0,05-0,15; p<0,001), причем указанный побочный эффект был более выражен в работах с применением более мощной липид-снижающей терапии, а также среди пациентов с более низкими исходными и достигнутыми уровнями ХС ЛПНП [42].

Итак, имеющиеся данные РКИ свидетельствуют о том, что отрицательное влияние статинов на гликемию является очень незначительным (повышение HbA_{1c} на 0,3% или менее) и может быть нивелировано коррекцией антидиабетической терапии.

Возможные механизмы развития СД на фоне терапии статинами

Существующие теории в отношении механизмов диабетогенности статинов можно разделить на три

группы: связанные с основным фармакологическим действием (ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы); ассоциированные со снижением ЛПНП и обусловленные возможными побочными эффектами указанных препаратов. На основании анализа результатов экспериментальных исследований и исследований с культурами клеток предложены различные гипотезы, хотя клиническое значение клеточных механизмов остается неопределенным [8]. Часть из указанных механизмов представлена на рисунке 1.

В мета-анализе 43 генетических исследований два однонуклеотидных полиморфизма (rs17238484-G и rs12916-T) в гене ГМГ-КоА редуктазы, являющейся терапевтической мишенью статинов, ассоциировались со снижением уровня ХС ЛПНП на 0,06-0,08 ммоль/л и увеличением риска СД на 2 и 6%, соответственно. При этом также отмечались увеличение массы тела и окружности талии, а конкретные механизмы развития перечисленных нарушений не были выявлены [43]. Тем не менее, сравнение генетических данных с результатами клинических исследований позволило получить представление о сопоставимой величине риска СД при снижении концентрации ХС ЛПНП вне зависимости от причины, а также впервые выявило небольшое повыше-

ние массы тела (в среднем 0,24 кг за 4,2 года) на фоне терапии статинами. Тем не менее, говорить о том, что диабетогенный эффект является следствием именно основного механизма действия данных препаратов, преждевременно.

В пользу ключевой роли низких значений ХС ЛПНП в генезе статин-индуцированного СД свидетельствуют результаты анализа исследования Malmö Diet and Cancer Study, в котором риск возникновения СД у 27254 лиц без данного заболевания удваивался при уменьшении суммы баллов генетической шкалы, характеризующей риск дислипидемии, на одно стандартное отклонение [44]. Высокие уровни сывороточного холестерина ассоциируются с низким риском развития СД. В нидерландском исследовании среди родственников пациентов с семейной гиперхолестеринемией (n=63320), у 25136 из которых были обнаружены генетические дефекты, наличие СД отмечалось у 1,49% лиц с наследственными формами нарушений липидного обмена, и у 2,93% пациентов без указанных изменений (p<0,001), причем вероятность наличия СД была обратно пропорциональна выраженности дислипидемии. Таким образом, нельзя исключать прямую зависимость диабетогенного эффекта статинов от степени снижения ХС ЛПНП [45].

В мета-анализе, включившем 50775 больных СД 2 типа и 270269 человек без данного заболевания, влияние других известных генов, ассоциированных с развитием наследственной дислипидемии, которые одновременно являются терапевтической мишенью гиполипидемических лекарственных средств, на риск СД оказалось значительным (ОШ 2,42; 95% ДИ 1,70-3,43 для *NPC1L1*; ОШ 1,39; 95% ДИ 1,12-1,73 для ГМГ-КоА; ОШ 1,19; 95% ДИ 1,02-1,38 для *PCSK9* при прогнозируемом снижении концентрации ХС ЛПНП на 1 ммоль/л), однако при этом отмечалась выраженная гетерогенность изучавшихся аллелей [46].

К тому же, мутации в некоторые генах, отвечающих за обмен липидов, но не связанных с рецептором ЛПНП, не ассоциированы с развитием СД. К ним относится, например, ген белка-переносчика эфиров холестерина (*CETP*) [47]. В повторном анализе 25 исследований по первичной и вторичной профилактике ССЗ с использованием терапии статинами, выполненном Labos C, et al., с применением метода адаптированной регрессии Эггера была показана прямая взаимосвязь липидснижающего и диабетогенного эффекта статинов без значительного влияния генетических механизмов: каждое снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциировалось со снижением вероятности сердечно-сосудистых событий на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,71-0,84) и увеличением риска СД на 7% (ОР 1,07; 95% ДИ 0,99-1,16) [48]. В то же время, связи мутаций *ApoB*, вызывающих выраженные наследственные нарушения липидного обмена, и развития СД не наблюдалось [49]. Обратные ассо-

циации уровня ХС ЛПНП и гликемии также не подтверждаются данными исследования REVEAL (n=30449), в котором снижение атерогенной фракции липидов у 17% у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями сосудов на фоне терапии ингибитором *CETP* анацетрапибом ассоциировалось с уменьшением частоты возникновения СД (5,3% против 6,0%, p=0,0496) и стабильными значениями HbA_{1c} [50].

Данные клинических исследований, посвященных изучению влияния терапии статинами на гомеостаз глюкозы с применением референсных методов, очень ограничены. В мета-анализе 16 исследований (n=1146) Baker W, et al. не выявили значимого влияния изменения чувствительности к инсулину [51]. Недавно было показано, что увеличение риска развития СД в дозозависимой манере на фоне терапии статинами у лиц, ранее не имевших данного заболевания (n=8749), на 46% частично обусловлено как снижением секреции инсулина на 12%, так и уменьшением чувствительности к инсулину на 24%, оцененными косвенно путем расчета индексов функциональной способности бета-клеток поджелудочной железы (НОМА-В) и инсулинорезистентности (НОМА-IR, Matsuda) и, соответственно, на фоне назначения статинов также отмечено относительное увеличение окружности талии и массы тела [21].

В последнее время внимание уделяется таким потенциальным механизмам развития СД, как нарушения внутриклеточных механизмов передачи сигнала инсулина периферическим тканям (дефицит коэнзима Q10, нарушение фосфорилирования белков и дифференцировки адипоцитов, дефекты рецептора инсулина, белков-транспортеров глюкозы и других звеньев физиологической цепи), снижение уровня лептина и адипонектина [52], а также воспалительные процессы [53], увеличение глюконеогенеза в печени [54], изменение соотношения концентраций различных аполипопротеинов и липопротеинов в сыворотке [55].

Все вышеприведенные данные о механизмах диабетогенного действия статинов весьма противоречивы, что лишний раз подчеркивает неоднозначность высказанных предположений и необходимость проведения дальнейших исследований.

Характеристика диабетогенного потенциала новых препаратов, используемых для профилактики ССЗ

После подтверждения информации о диабетогенном эффекте статинов особые надежды многие исследователи и клиницисты связывали с новыми препаратами, нацеленными на снижение сердечно-сосудистого риска, к числу которых относятся ингибиторы фермента пропротеин конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (*PCSK9*) — алирокумаб и эволокумаб, продемонстрировавшие уменьшение вероят-

ности развития ишемических событий при вторичной профилактике, в том числе при добавлении к терапии статинами.

После публикации результатов исследования GLAGOV (n=928), в котором эволокумаб увеличивал величину гликемии натощак после 78-недельного лечения при неизмененных значениях HbA_{1c}, было высказано предположение о схожих со статинами рисках возникновения СД [56]. К тому же, полиморфизмы гена, отвечающего за синтез PCSK9, приводящие к снижению ХС ЛПНП, также одновременно ассоциированы с повышением вероятности развития СД [57]. В исследовании с менделевской рандомизацией (n=550000 здоровых лиц и 51263 больных СД 2 типа) снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л при наличии одного из четырех полиморфизмов гена PCSK9 (rs11583680, rs11591147, rs2479409 и rs11206510) достоверно сопровождалось увеличением уровня глюкозы плазмы на 0,09 ммоль/л, а также вероятности развития СД на 29% (95% ДИ 1,11-1,50) [58].

В post-hoc анализе наиболее крупного РКИ эволокумаба, проводившегося у 27564 пациентов с атеросклеротическими заболеваниями, получавших статины, изучаемый препарат (в дозе 140 мг каждые 2 нед. или 420 мг ежемесячно) не увеличивал, но и не снижал частоту возникновения СД по сравнению с плацебо (ОР 1,05; 95% ДИ 0,94-1,17). Тем не менее, количественная разница в частоте развития диабета присутствовала на всех этапах наблюдения с преобладанием новых случаев СД в группе эволокумаба (4,0% против 3,8% в первый год наблюдения; 7,3% против 7,0% по окончании второго года и 11,6% против 10,9% к концу третьего года) [59]. Согласно результатам мета-анализа 10 исследований III фазы (n=3341), назначение алирокумаба не ассоциировалось с изменением уровня HbA_{1c} или значений гликемии натощак через 24-104 нед. после начала лечения [60]. В мета-анализе РКИ с применением алирокумаба и эволокумаба (n=27905, средние значения ХС ЛПНП 106±22 мг/дл) терапия ингибиторами PCSK9 не приводила к возникновению СД или ухудшению его течения (отношение шансов 1,05; 95% доверительный интервал 0,95-1,17; p=0,32) [61].

По данным мета-анализа Сао YX, et al., в который вошло 18 исследований (n=26123), ингибиторы PCSK9 не ассоциировались как с развитием СД *de novo* (отношение рисков 1,05; 95% ДИ 0,95-1,16), так и с изменением HbA_{1c} и концентрации глюкозы плазмы натощак по сравнению с группами контроля [62]. Однако при включении исследований по бокоцизумабу, другому препарату из указанной группы, не используемому в клинике, ингибиторы PCSK9 (n=68123) приводили к росту тощачковой гликемии (взвешенная средняя разница 1,88 мг/дл; 95% ДИ 0,91-2,68, I²=0%, p<0,001) и HbA_{1c} (0,032%; 95% ДИ 0,011-0,050; I²=15,5%; p<0,001) по сравнению с пла-

цебо, хотя также не увеличивали вероятность развития СД (ОР 1,04; 95% ДИ 0,96-1,13; I²=0%; p=0,427), при том что сроки наблюдения были ограничены, составив, в среднем, лишь 1,5 года [63]. Все вышеперечисленные данные демонстрируют, что, несмотря на относительно безопасный профиль этих новых липидснижающих препаратов, об отсутствии риска развития СД на фоне приема ингибиторов PCSK9 можно будет утверждать лишь после накопления данных об их назначении на длительный срок [64].

Одним из громких кардиологических событий прошлого года была публикация данных исследования CANTOS. Изучавшийся в нем канакинумаб является моноклональным антителом к интерлейкину-1β, который, в свою очередь, считается одним из ключевых цитокинов в патогенезе как атеросклероза, так и СД 2 типа [65]. Несмотря на общие положительные результаты исследования, в которое включали пациентов (n=10061), имеющих в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, получающих адекватную гиполипидемическую терапию с высоким уровнем С-реактивного белка (≥2 мг/л), а именно зарегистрированное снижение частоты сердечно-сосудистых событий, назначение канакинумаба в дозах 50, 100 и 300 мг каждые 3 мес. не ассоциировалось с уменьшением риска развития СД по сравнению с плацебо (ОР 1,02; 95% ДИ 0,87-1,19; p=0,82), а снижение HbA_{1c} наблюдалось лишь в первые 6-9 мес. лечения из 3,7 лет наблюдения [66]. Таким образом, единственный на сегодняшний день препарат в кардиологии, направленный на снижение уровня воспаления, также не позволяет осуществлять профилактику СД, что означает необходимость поиска новых механизмов предотвращения этого серьезного заболевания [67].

Новым препаратом из группы статинов является питавастатин, который претендует на развенчание мифа о диабетогенности как классовом эффекте. По данным ранних исследований, питавастатин в дозе 4 мг не ассоциировался с изменением чувствительности тканей к инсулину и показателей обмена глюкозы [68]. При сравнении с аторвастатином у пациентов с СД 2 типа (n=28) питавастатин снижал уровни гликоальбумина, гликемии натощак и инсулинорезистентности, а также HbA_{1c} (-0,18%, p=0,03) [69], в то время как снижение HbA_{1c} у пациентов (n=244), ранее не получавших статины, а также ранее получавших аторвастатин 20 мг/сут. составило в среднем 0,7% по сравнению с больными, продолжившими прием аторвастатина [70]. Вместе с тем, при совместном анализе результатов 15 исследований питавастатина, сравнивавших его с другими липидснижающими препаратами (n=1600), значительного снижения HbA_{1c}, гликемии натощак, а также риска СД, подтверждено не было [71]. Запланировано первое РКИ по изучению указанного препарата в высо-

Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом (Европейское Общество Кардиологов, 2016) [3]

| Популяция пациентов | Цели терапии | Класс (уровень) рекомендаций |
|--|---|------------------------------|
| Все пациенты с СД первого типа и наличием микроальбуминурии и/или болезни почек с использованием статинов в качестве препаратов первой линии | Снижение ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ вне зависимости от исходной концентрации | I (C) |
| Пациенты с СД 2 типа и ССЗ или хронической болезнью почек в возрасте >40 лет с одним и более дополнительными факторами риска ССЗ | ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л и (дополнительно: ХС нелПВП $<2,6$ ммоль/л, ApoB <80 мг/дл) | I (B) |
| Пациенты с СД 2 типа без дополнительных факторов риска ССЗ и/или признаков наличия осложнений | ХС ЛПНП $<2,6$ ммоль/л и (дополнительно: ХС нелПВП $<3,4$ ммоль/л, ApoB <100 мг/дл) | I (B) |

кой дозе (4 мг) у пациентов с метаболическим синдромом (планируемое число участников — 500) и сравнению его с аторвастатином, в то время как первичной конечной точкой станет изменение HbA_{1c} по истечении 24-летнего периода наблюдения [72]. На сегодняшний день масштаб накопленных данных в отношении питавастатина, представляющий, в основном, исследования на азиатской популяции, не позволяет делать выводы о наличии относительных преимуществ данного препарата перед другими представителями класса.

Тактика ведения пациентов при развитии СД на фоне терапии статинами

При возникновении СД у пациента, получающего терапию статинами, необходимо в первую очередь, исключить другие, более редкие причины этого осложнения: 1) прием других лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, бета-агонисты, левотироксин и др.); 2) эндокринные опухоли, продуцирующие соматотропный гормон, катехоламины, глюкагон или гормоны коры надпочечников; 3) инфекции или инфильтративные заболевания поджелудочной железы (гемохроматоз, амилоидоз, туберкулез, вирусные заболевания); 4) рецидивирующий панкреатит [7].

СД является эквивалентом коронарной болезни сердца по сердечно-сосудистому риску и требует соответствующих терапевтических вмешательств, в том числе терапии статинами. Существуют убедительные доказательства, что терапия статинами ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа. Мета-анализ СТТ включал 18686 пациентов с СД из 14 РКИ по первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактике, большинство из которых имело СД 2 типа ($n=17220$) [73]. Терапия статинами ассоциировалась со снижением риска основных сердечно-сосудистых осложнений (несмертельный инфаркт миокарда, инсульт, коронарная смерть и коронарная реваскуляризация) на 21% при снижении ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (ОР 0,79, 95% ДИ 0,72-0,86). Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов

с СД и без него сопоставимо. В целом у пациентов с СД статины снижают уровень ХС ЛПНП на 22-40%, что сопровождается существенным снижением десятилетнего риска сердечно-сосудистых осложнений.

В тексте согласительного документа Национальной липидной ассоциации США (National Lipid Association — NLA) перечислены основные мероприятия, которые необходимо выполнить в случае развития СД на фоне терапии статинами [7]. Суть их сводится в следующем:

- требуется продолжать использовать статины для снижения сердечно-сосудистого риска в соответствии с действующими рекомендациями при отсутствии противопоказаний.

- необходимо продолжать поддерживать массу тела и назначать сахароснижающую терапию по показаниям для контроля гликемии и HbA_{1c} .

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемий, наличие СД является признаком высокого или очень высокого риска ССЗ, одним из ключевых причин их развития, а статины являются препаратом выбора (класс рекомендаций — I (A)) для первичной и вторичной профилактики в данной группе пациентов с достижением целевого уровня ХС ЛПНП $<1,8$ или $<2,5$ ммоль/л в зависимости от наличия очень высокого/высокого риска (табл. 3) [3]. В действующих отечественных рекомендациях пациентам очень высокого риска рекомендовано достижение целевых значений ХС ЛПНП менее 1,5 ммоль/л [1]. Рекомендации Американской ассоциации сердца (2013) по лечению дислипидемии требуют обязательного назначения умеренной или высокоинтенсивной терапии статинами в зависимости от дополнительных факторов риска пациентам с СД в возрасте 40-75 лет. К тому же, применение статинов может быть рассмотрено и за пределами указанного возрастного диапазона [2].

Перспективы

Дальнейшего изучения требуют механизмы ассоциации приема статинов и возникновения СД, возможность обратимости изменений углеводного

обмена на фоне отмены препаратов, а также суточные изменения гликемического профиля и влияние сопутствующей терапии — как диабетогенной (тиазидные диуретики, бета-адреноблокаторы), так и ассоциирующейся со снижением риска СД (блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы). В будущих исследованиях по применению статинов необходимо обязательно систематически учитывать показатели углеводного обмена, развитие микро- и макрососудистых осложнений СД, а также у части пациентов — показатели инсулинорезистентности [73].

Заключение

Диабетогенный эффект статинов является классическим и дозозависимым. Пациентам с факторами риска развития СД до начала и во время терапии статинами целесообразно проводить скрининговые

обследования на выявление нарушений углеводного обмена в соответствии с действующими рекомендациями.

Относительная новизна сведений, касающихся диабетогенности статинов, несмотря на более чем 25-летний опыт клинического применения этих препаратов, является косвенным, но подтверждаемым имеющейся доказательной базой свидетельством малой величины риска развития подобных осложнений по сравнению с пользой в отношении профилактики ССЗ во всех группах пациентов.

Вся доказательная база розувастатина собрана на оригинальном препарате Крестор® компании Астра-Зенка.

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

Литература

- Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnosis and correction of impairments of lipid metabolism for prevention and treatment of atherosclerosis. Russian Guidelines. VI Revision. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2017;3(38):5-22. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(38):5-22.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2889-934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Mihalova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012; 380(9841):581-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(1):CD004816. doi:10.1002/14651858.
- Maki KC, Ridker PM, Brown WV, et al. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014;8(3 Suppl):S17-29. doi:10.1016/j.jacl.2014.02.012.
- Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence — focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. Eur Heart J. 2018;39(27):2526-39. doi:10.1093/eurheartj/ehy182.
- Kobalava ZD, Villevalde SV. Statin therapy and the risk of diabetes mellitus. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015;11:3-11. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В. Терапия статинами и риск развития сахарного диабета. Эффективная фармакология. 2015;11:3-11.
- Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation. 2001;103:357-62.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207. doi:10.1056/NEJMoa0807646.
- Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet. 2012;380(9841):565-71. doi:10.1016/S0140-6736(12)61190-8.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010;375(9716):735-42. doi:10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA. 2011;305(24):2556-64. doi:10.1001/jama.2011.860.
- Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol low-ering statin drugs. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm> (28 Feb 2012).
- Wang S, Cai R, Yuan Y, et al. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. Sci Rep 2017;7:39982. doi:10.1038/srep39982.
- Thakker D, Nair S, Pagada A, et al. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25(10):1131-1149. doi:10.1002/pds.4020.
- Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and metaanalysis. BMC Med. 2014;12:51. doi:10.1186/1741-7015-12-51.
- Casula M, Mozzanica F, Scotti L, et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017;27(5):396-406. doi:10.1016/j.numecd.2017.03.001.
- Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, et al. Canadian network for observational drug effect studies investigators. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicenter, observational study of administrative databases. BMJ. 2014;348:g3244. doi:10.1136/bmj.g3244.
- Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. Diabetologia. 2015;58(5):1109-17. doi:10.1007/s00125-015-3528-5.
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2016;374(21):2021-31. doi:10.1056/NEJMoa1600176.
- Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet. 2016;388(10059):2532-61. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
- Mora S, Glynn RJ, Hsia J, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. Circulation. 2010;121(9):1069-77. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906479.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med. 2007;357(22):2248-61.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372(9645):1231-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
- Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2011;57(14):1535-45. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.047.
- Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. Arch Intern Med. 2012;172(2):144-52. doi:10.1001/archinternmed.2011.625.
- Kohli P, Waters DD, Nemr R, et al. Risk of new-onset diabetes and cardiovascular risk reduction from high-dose statin therapy in pre-diabetics and non-pre-diabetics:

- an analysis from TNT and IDEAL. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(4):402-4. doi:10.1016/j.jacc.2014.10.053.
30. Chou R, Tracy Dana M, Blazina I, et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016;316(19):2008-24. doi:10.1001/jama.2015.15629.
31. Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):e000438. doi:10.1136/bmjopen-2017-000438.
32. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(4):390-9. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071.
33. Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM.* 2011;104(2):109-24. doi:10.1093/qjmed/hcq1165.
34. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2013;111(8):1123-30. doi:10.1016/j.amjcard.2012.12.037.
35. Shen L, Shah BR, Reyes EM, et al. Role of diuretics, β blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ.* 2013;347:f6745. doi:10.1136/bmj.f6745.
36. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 — executive summary. *J Clin Lipidol.* 2014;8(5):473-88. doi:10.1016/j.jacl.2014.07.007.
37. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9435):685-96.
38. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9374):2005-16.
39. Simsek S, Schalkwijk CG, Woffenbuttel BH. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in Type 2 diabetes — the CORALL study. *Diabet Med.* 2012;29(5):628-31. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03553.x.
40. Zhou Y, Yuan Y, Cai RR, et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(12):1575-84. doi:10.1517/14656566.2013.810210.
41. Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2014;57(12):2444-52. doi:10.1007/s00125-014-3374-x.
42. Cai R, Yuan Y, Sun J, et al. Statins worsen glycemic control of T2DM in target LDL-c level and LDL-c reduction dependent manners: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(14):1839-49. doi:10.1080/14656566.2016.1220539.
43. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet.* 2015;385(9965):351-61. doi:10.1016/S0140-6736(14)61183-1.
44. Hindy G, Rukh G, Almgren P, et al. Causal effect of decreased LDL cholesterol and increased blood pressure on higher incidence of type 2 diabetes by Mendelian randomization in the Malmo Diet and Cancer Study. *Diabetologia.* 2014;57(Suppl 1):S67. doi:10.1007/s00125-014-3355-0.
45. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, et al. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2015;313(10):1029-36. doi:10.1001/jama.2015.1206.
46. Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S, et al. Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(13):1383-91. doi:10.1001/jama.2016.14568.
47. Filippatos TD, Panagiotopoulou T, Tzavella E, Elisaf MS. Hypolipidemic Drugs and Diabetes Mellitus—Mechanisms and Data From Genetic Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23(3):187-91. doi:10.1177/1074248418757011.
48. Labos C, Brophy JM, Smith GD, et al. Evaluation of the Pleiotropic Effects of Statins: A Reanalysis of the Randomized Trial Evidence Using Egger Regression—Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(1):262-5. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310052.
49. Xu H, Ryan KA, Jaworek TJ, et al. Familial hypercholesterolemia and type 2 diabetes in the Old Order Amish. *Diabetes.* 2017;66(7):2054-8. doi:10.2337/db17-0173.
50. HPS3/TIMI55—REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1217-27. doi:10.1056/NEJMoa1706444.
51. Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):98-107. doi:10.1016/j.diabres.2009.10.008.
52. Anyanwagu U, Idris I, Donnelly R. Drug-Induced Diabetes Mellitus: Evidence for Statins and Other Drugs Affecting Glucose Metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99(4):390-400. doi:10.1002/cpt.274.
53. Henriksbo BD, Schertzer JD. Is immunity a mechanism contributing to statin-induced diabetes? *Adipocyte.* 2015;4(4):232-8. doi:10.1080/21623945.2015.1024394.
54. Wang HJ, Park JY, Kwon O, et al. Chronic HMGCR/HMG-CoA reductase inhibitor treatment contributes to dysglycemia by upregulating hepatic gluconeogenesis through autophagy induction. *Autophagy.* 2015;11(11):2089-101.
55. Fizelova M, Milunpohja M, Kangas AJ, et al. Associations of multiple lipoprotein and apolipoprotein measures with worsening of glycemia and incident type 2 diabetes in 6607 non-diabetic Finnish men. *Atherosclerosis.* 2015;240(1):272-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.034.
56. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(22):2373-84. doi:10.1001/jama.2016.16951.
57. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PCSK9 and hmgcr and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2144-53. doi:10.1056/NEJMoa1604304.
58. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(2):97-105. doi:10.1016/S2213-8587(16)30396-5.
59. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):941-50. doi:10.1016/S2213-8587(17)30313-3.
60. Leiter LA, Müller-Wieland D, Baccara-Dinet MT, et al. Efficacy and safety of alirocumab in people with prediabetes vs those with normoglycaemia at baseline: a pooled analysis of 10 phase III ODYSSEY clinical trials. *Diabet Med.* 2018;35(1):121-30. doi:10.1111/dme.13450.
61. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, et al. Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12). pii:e006910. doi:10.1161/JAHA.117.006910.
62. Cao YX, Liu HH, Dong QT, et al. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1391-8. doi:10.1111/dom.13235.
63. de Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-years. *Diabetes Care.* 2018;41(2):364-7. doi:10.2337/dc17-1464.
64. Lotta LA, Griffin SJ. PCSK9 inhibition and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):926-7. doi:10.1016/S2213-8587(17)30321-2.
65. Tenenbaum A, Fisman EZ. Mirroring the CANTOS revolution: is anti-inflammatory therapy for diabetes just around the corner? *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):91. doi:10.1186/s12933-017-0573-z.
66. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(21):2392-401. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.002.
67. Verma S, Mathew V, Farkouh ME. Targeting Inflammation in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Insights From CANTOS. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(21):2402-4. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.480.
68. Chapman MJ, Orsoni A, Robillard P, et al. Effect of high-dose pitavastatin on glucose homeostasis in patients at elevated risk of new-onset diabetes: insights from the CAPITAIN and PREVAIL-US studies. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(5):775-84. doi:10.1185/03007995.2013.874989.
69. Mita T, Nakayama S, Abe H, et al. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on glucose metabolism in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia. *J Diabetes Investig.* 2013;4(3):297-303. doi:10.1111/jdi.12032.
70. Huang CH, Huang YY, Hsu BR. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2016;7(5):769-76. doi:10.1111/jdi.12483.
71. Vallejo-Vaz AJ, Seshasai SRK, Kurogi K, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):409-18. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001.
72. Park JB, Jung JH, Yoon YE, et al. Long-term Effects of high-dose pitavastatin on Diabetogenicity in comparison with atorvastatin in patients with Metabolic syndrome (LESS-DM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):501. doi:10.1186/s13063-017-2229-4.
73. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117-25. doi:10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
74. Rochlani Y, Kattoor AJ, Pothineni NV, et al. Balancing Primary Prevention and Statin-Induced Diabetes Mellitus Prevention. *Am J Cardiol.* 2017;120(7):1122-8. doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.054.

КАРДИО 2018

КАРДИОЛОГИЯ АРИТМОЛОГИЯ РАДИОЛОГИЯ ДИАГНОСТИКА ИНТЕРВЕНЦИЯ ОНКОЛОГИЯ

Научно-практическая конференция по кардиоонкологии с международным участием

31 октября - 1 ноября

Организатор ФНКЦ ФМБА России совместно с Всероссийским научным обществом аритмологов

**Гостиница «Метрополь»
Театральный пр-д, 2
Москва**

- Первый международный форум по кардиологии в РФ
- Участие российских и зарубежных лидеров направлений из США и Европы
- Обмен уникальным опытом лечения сложных пациентов
- Вопросы ранней диагностики и лечения коморбидных состояний у онкологических больных, в том числе с ОКС, сердечной недостаточностью и нарушениями ритма сердца

Участие бесплатное.

Необходима регистрация на сайте: www.fnkc-fmba.ru



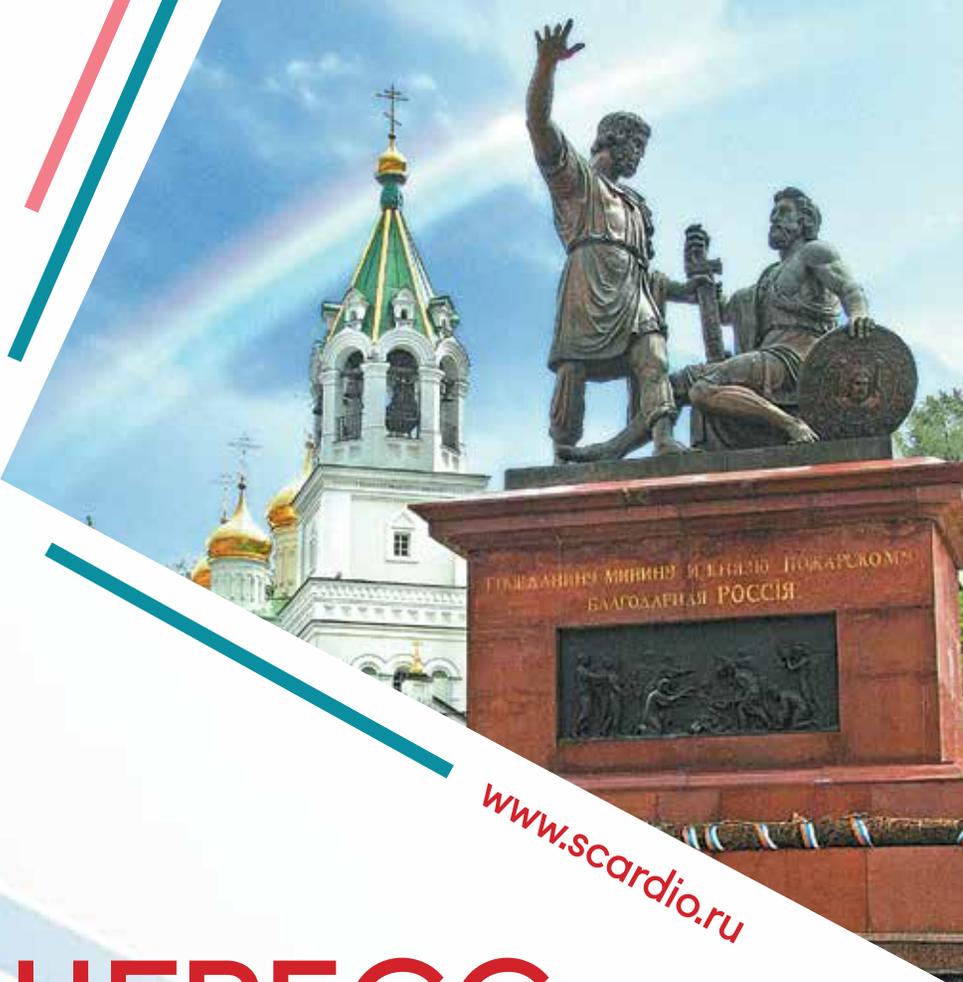
**ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР**
специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА России



www.fnkc-fmba.ru ✉ nikolaeva.ua@fnkc-fmba.ru ☎ (499) 725 44 40



Российское
кардиологическое
общество



КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Кардиология 2018 –
профессиональное образование,
наука и инновации

26–27 ОКТЯБРЯ 2018 | НИЖНИЙ НОВГОРОД

Конкор®

бисопролол 2,5 - 5 - 10 мг



Конкор® AM

Бисопролол + Амлодипин



MERCK

Конкор®

уменьшает тонус симпатической НС:
снижает АД и ЧСС¹:

Оригинальный
бисопролол¹

Эффективнее дженериков
в снижении ЧСС⁵

272 руб в месяц
(5 мг №50)⁴



Конкор® AM

тройной механизм действия²:
↓ тонуса симпатической НС
↑ периферической вазодилатации
↓ синтеза ренина (воздействие на РААС)

Гибкая линейка²
дозировок Конкор® AM

Фиксированная комбинация²
оригинального бисопролола и амлодипина

РАЗМЕЩЕНИЕ НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

¹Симпатическая НС – симпатическая нервная система

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® П N012963/01; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® AM ЛП-001137; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® КОР П N013955/01; 4. IMS, retail, 2017; 5. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015;14(6):29-35

Конкор® (бисопролол). Регистрационное удостоверение: П N012963/01. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** бета1-адреноблокатор селективный. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»), острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синусовая блокада, выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитом (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаток данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром до завтрака, во время или после него. Не разжевывать, не растирать в порошок. Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. Обычно начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая начальная доза составляет 125 мг 1 раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг; 3,75 мг; 5 мг; 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Со стороны сердечно-сосудистой системы – очень часто: брадикардия (у пациентов с ХСН). Со стороны пищеварительной системы – часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Со стороны периферической системы – часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Общие нарушения – часто: астения (у пациентов с ХСН), повышенная утомляемость*. Центральная нервная система – часто: головокружение*, головная боль*. * У пациентов с артериальной гипертонией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. На начальных этапах лечения препаратом Конкор® пациенты нуждаются в постоянной безопасности не установлен). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Продолжительность лечения – Долгосрочная терапия. Рекомендуется постепенное снижение дозы. Нарушение функции почек. У пациентов с нарушением функции печени введение амлодипина может быть замедлено. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Нарушение функции почек. Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подверженным диализу, следует назначать амлодипин с особой осторожностью. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина [КК] менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Пожилые пациенты. Пожилым пациентам может назначаться обычная доза препарата. Осторожно требуется только при увеличении дозы. Дети. Препарат не рекомендован к применению у детей в возрасте до 18 лет ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности. Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка определенной дозы в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** По амлодипину: Нарушения со стороны нервной системы – часто: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения); нарушения со стороны органа зрения – часто: нарушение зрения (в т.ч. диплопия). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея); нарушения со стороны сердца – часто: ощущение сердцебиения; нарушения со стороны сосудов – часто: «приливы»; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – часто: одышка; общие расстройства и нарушения в месте введения – очень часто: периферические отеки; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани – часто: отеки лодыжек, судороги мышц. По бисопрололу: нарушения со стороны нервной системы – часто: головная боль**, головокружение**, нарушения со стороны сосудов – часто: ощущение похолодания или онемения в конечностях; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, рвота, диарея, запор; общие расстройства и нарушения в месте введения – часто: повышенная утомляемость**. ** Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® AM резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. По амлодипину: В период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, назначение соответствующей диеты. У пациентов с сердечной недостаточностью III-IV стадии по классификации NYHA немедицинского гелеза амлодипин повышает риск возникновения отека легких, что не связано с усугублением симптомов течения ХСН. У пациентов с сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев у этих пациентов. У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и показатели AUC могут быть увеличены, рекомендации по дозированию препарата не установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с нижней границы диапазона терапевтических доз, и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при повышении дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может возникнуть необходимость в постепенном подборе дозы и тщательном мониторинге состояния пациента. Пациентам с почечной недостаточностью амлодипин назначают в обычных дозах, так как изменения его концентрации в плазме не коррелируются со степенью почечной недостаточности, и амлодипин не диализуется. У пациентов пожилого возраста может увеличиваться T_{1/2} и снижаться клиренс амлодипина. По бисопрололу: Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертонией или стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью. У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-адренорецепторов (на фоне применения α-адреноблокаторов). Пациенты с споразмом или поризмом в анамнезе бисопролол должен назначаться только после тщательной оценки ожидаемой пользы и риска. У пациентов, подверженных риску общей анестезии, блокада бета1-адренорецепторов снижает частоту возникновения аритмии и ишемии миокарда во время проведения анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. Рекомендуют сохранять блокаду бета1-адренорецепторов периоперационно. Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом бета-адреноблокаторов из-за риска взаимодействия с другими препаратами, что может привести к брадикардии, подавлению рефлекторной тахикардии и снижению рефлекса для компенсации потери крови. Если необходимо отменить бета-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 часов до анестезии. При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилататорных средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно увеличение сопротивления дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета2-адреномиметиков. У пациентов с ХОБЛ применение бисопролола следует начинать с наименьшей возможной дозы, у пациентов тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышка, непереносимость физических нагрузок, кашель). Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить препарат в недоступном для детей месте! **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 29 декабря 2016. Соответствует CD5 Bisoprolol+Amlopidine V50 2015Oct12