

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Предиабет как междисциплинарная проблема:
определение, риски, подходы к диагностике
и профилактике сахарного диабета 2 типа
и сердечно-сосудистых осложнений

Ожирение и беременность:
сердечно-сосудистые и метаболические риски

Висцеральное ожирение как фактор риска
артериальной гипертензии

Взаимосвязь эпикардального ожирения
и уровней маркеров фиброза миокарда

Толщина эпикардальной жировой ткани
и биомаркеры воспаления у пациентов
со стабильной ИБС

Стратегии и методы коррекции ожирения
и ассоциированного сердечно-сосудистого риска

В ФОКУСЕ:

Сахарный диабет. Ожирение.

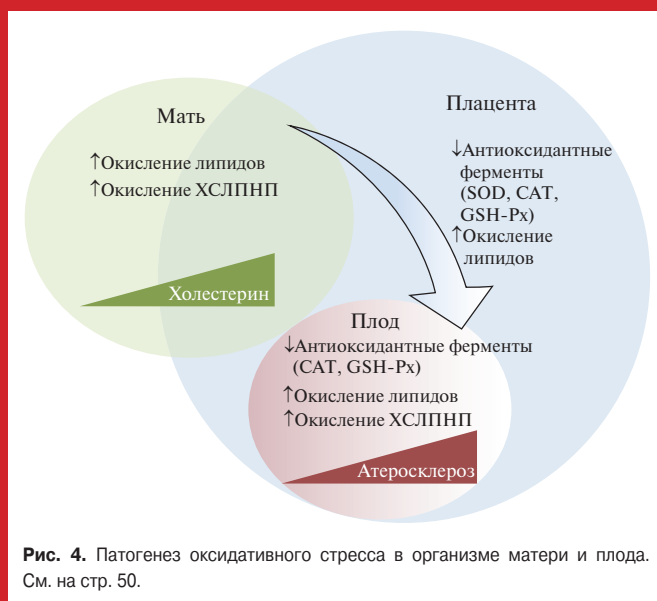


Рис. 4. Патогенез оксидативного стресса в организме матери и плода.
См. на стр. 50.



РЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС РКО

Новые технологии —
в практику здравоохранения



Российское
кардиологическое
общество

WWW.SCARDIO.RU

17–18 МАЯ 2019 ГОДА | КАЗАНЬ



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, DOAJ**

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2016) 4,158
импакт-фактор (2016) 0,719

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

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

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

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

Информация о подписке:
www.roscardio.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
e-mail: partners@scardio.ru

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

Ответственный переводчик Клещенко А. С.

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

№ 24 (4) 2019

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)

Беленков Ю. Н. (Москва)

Бойцов С. А. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Воевода М. И. (Новосибирск)

Галавич А. С. (Казань)

Карпов Р. С. (Томск)

Карпов Ю. А. (Москва)

Каишалап В. В. (Кемерово)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
НОМЕРА**

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Атьков О. Ю. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

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)

Мареев В. Ю. (Москва)

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ревинский А. Ш. (Москва)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Таратухин Е. О. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Чернова А. А. (Красноярск)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

Шальнова С. А. (Москва)

Якушин С. С. (Рязань)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

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)

Маркус Виигимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

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, DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 4,158
Impact-factor (2016) 0,719

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

Instructions for authors:
<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.rosradio.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
e-mail: partners@scardio.ru

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

Senior translator Kleschenogov A. S.

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 or 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 24 (4) 2019

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)

Belenkov Yu. N. (Moscow)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Vojevoda M. I. (Novosibirsk)

Galyavich A. S. (Kazan)

Karpov R. S. (Tomsk)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kashtalap V. V. (Kemerovo)

Kozjlova N. A. (Perm)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Mareev V. Yu. (Moscow)

Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)

Ovchinnikov D. A. (St-Petersburg)

Oganov R. G. (Moscow)

Revishvili A. Sh. (Moscow)

Skibitskii V. V. (Krasnodar)

Taratukhin E. O. (Moscow)

Chazova I. E. (Moscow)

Chernova A. A. (Krasnoyarsk)

Chumakova G. A. (Barnaul)

Shalnova S. A. (Moscow)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Chumakova G. A. (Barnaul)

Morozova E. Yu.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

ADVISORY BOARD

Abdullaev A. A. (Makhachkala)

Arutyunov G. P. (Moscow)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Gabinsky Ja. L. (Ekaterinburg)

Gafarov V. V. (Novosibirsk)

Govorin A. V. (Chita)

Dzgemeshkevich S. L. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Karaskov A. M. (Novosibirsk)

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)

Rayshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

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

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.

Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии

7 Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu.
Internal obesity as a risk factor for arterial hypertension

Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Груздева О. В.,
Шевляков И. В.

Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней
маркеров фиброза миокарда

13 Gritsenko O. V., Chumakova G. A., Gruzdeva O. V.,
Shevlyakov I. V.
The relationship of epicardial obesity and levels of cardiac
fibrosis markers

Кошельская О. А., Суслова Т. Е., Кологривова И. В.,
Марголис Н. Ю., Журавлева О. А., Харитонов О. А.,
Кравченко Е. С., Винницкая И. В., Карпов Р. С.
Толщина эпикардальной жировой ткани и биомаркеры
воспаления у пациентов со стабильной ишемической
болезнью сердца: взаимосвязь с выраженностью
коронарного атеросклероза

20 Koshelskaya O. A., Suslova T. E., Kologrivova I. V.,
Margolis N. Yu., Zhuravleva O. A., Kharitonova O. A.,
Kravchenko E. S., Vinnitskaya I. V., Karpov R. S.
Epicardial fat thickness and biomarkers of inflammation
in patients with stable coronary artery disease: correlation
with the severity of coronary atherosclerosis

Бродовская Т. О., Грищенко О. О., Гришина И. Ф.,
Перетолчина Т. Ф.

Особенности ремоделирования сердца у пациентов
с синдромом обструктивного апноэ сна и его
коморбидной ассоциацией с ожирением в контексте
концепции раннего старения

27 Brodovskaya T. O., Grishchenko O. O., Grishina I. F.,
Peretolchina T. F.
Features of heart remodeling in patients with obstructive sleep
apnea syndrome and its comorbid association with obesity
in the context of the senilism concept

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

SUPPORTING A PRACTITIONER

Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В.,
Левданский О. Д., Даниленко Н. Г.
Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд
на проблему

35 Vaykhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Kurushko T. V.,
Levdansky O. D., Danilenko N. G.
Dilated cardiomyopathy: reconceptualization of the problem

Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А.

Ожирение и беременность: сердечно-сосудистые
и метаболические риски

48 Veselovskaya N. G., Chumakova G. A.
Obesity and pregnancy: cardiovascular and metabolic risks

Бериханова Р. Р., Миненко И. А.

Возможности нелекарственной коррекции
климактерических нарушений у женщин с метаболическим
синдромом: фокус на протромбогенный потенциал крови
и провоспалительный статус

53 Berikhanova R. R., Minenko I. A.
Possibilities of non-drug correction of menopausal
disorders in women with metabolic syndrome:
focus on prothrombogenic potential of the blood
and pro-inflammatory status

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Чумакова Г. А.,
Веселовская Н. Г.

Стратегии и методы коррекции ожирения
и ассоциированного сердечно-сосудистого риска

61 Kuznetsova T. Yu., Druzhilov M. A., Chumakova G. A.,
Veselovskaya N. D.
Strategies and methods for the correction of obesity
and associated cardiovascular risk

Гасимова Н. З., Михайлов Е. Н.
Современные аспекты антикоагулянтной терапии при катетерной абляции фибрилляции предсердий

Сергиенко В. А., Сергиенко А. А., Сегин В. Б., Ажми С., Сергиенко Л. М.
Влияние бенфотиамина на состояние инсулиновой резистентности, содержание некоторых про- и противовоспалительных факторов при сахарном диабете и кардиальной автономной нейропатии

68 Gasymova N. Z., Mikhailov E. N.
Current approaches to periprocedural anticoagulation treatment in patients undergoing atrial fibrillation ablation

78 Sergienko V. A., Sergienko A. A., Segin V. B., Ajmi S., Sergienko L. M.
Effects of benfotiamine on the insulin resistance state, some pro- and anti-inflammatory factors content in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiac autonomic neuropathy

СОГЛАШЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

EXPERT CONSENSUS

Состав совета экспертов: Барбараш О. Л., Воевода М. И., Галстян Г. Р., Шестакова М. В., Бойцов С. А., Александрова О. Ю., Брызгалова С. М., Друк И. В., Каретникова В. Н., Кашталов В. В., Квиткова Л. В., Кореннова О. Ю., Огарков М. Ю., Плотникова Е. Ю., Цыганкова О. В., Сваровская А. В., Чумакова Г. А.
Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений

83 Committee of experts: Barbarash O. L., Voyevoda M. I., Galstyan G. R., Shestakova M. V., Boytsov S. A., Aleksandrova O. Yu., Bryzgalina S. M., Druk I. V., Karetnikova V. N., Kashtalap V. V., Kvitkova L. V., Korennova O. Yu., Ogarkov M. Yu., Plotnikova E. Yu., Tsygankova O. V., Svarovskaya A. V., Chumakova G. A.
Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Учасова Е. Г., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Барбараш О. Л.
Роль иммунных клеток в развитии дисфункции жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях

Шаповалова Э. Б., Максимов С. А., Артамонова Г. В.
Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска

92 Uchasova E. G., Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A., Belik E. V., Barbarash O. L.
The role of immune cells in the development of adipose tissue dysfunction in cardiovascular diseases

99 Shapovalova E. B., Maksimov S. A., Artamonova G. V.
Gender differences of cardiovascular risk

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

Глубокоуважаемые коллеги!

Всемирная организация здравоохранения поставила цель к 2025 году снизить распространенность основных факторов риска (гиподинамии, курения, потребления соли, артериальной гипертензии) на 10-30%. И только в отношении распространенности ожирения и нередко связанного с ним сахарного диабета 2 типа поставлена казалась бы скромная цель: хотя бы остановить рост их распространенности. И действительно, эти факторы риска являются самыми неуправляемыми во всем мире. Поэтому неудивительно, что последние годы наблюдается взрыв интереса к проблеме ожирения и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых, метаболических и многих других рисков. Этим проблемам посвящен очередной номер Российского кардиологического журнала.

В журнале представлены результаты собственных исследований авторов о взаимосвязи висцерального, в том числе эпикардиального ожирения с риском развития артериальной гипертензии, липотоксического фиброза миокарда, системного воспаления и выраженности коронарного атеросклероза, влиянии общего ожирения у больных с апноэ сна на структурно-геометрические параметры сердца.

Лечение ожирения является очень сложной задачей, хотя тактика и алгоритмы ведения таких больных разработаны, по крайней мере для общего ожирения. Тактику ведения больных с висцеральным ожирением еще предстоит разработать. Свой вариант, основанный результатами научных и клинических исследований, предлагает в публикуемой работе группа авторов из Петрозаводска, Барнаула, Кемерово.

Очень важной является публикация мнения совета экспертов о мультидисциплинарных аспектах предиабета. Это важно прежде всего потому, что кардиологи недостаточно активно вовлечены в процесс выявления факторов риска и лечения предиабета



с целью профилактики его сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета 2 типа.

Безусловно актуальным является обзор литературы о метаболических и сердечно-сосудистых осложнениях беременности у женщин с ожирением, о перинатальном программировании ожирения у детей. Не только гинекологи и эндокринологи, но и кардиологи должны включаться в программы профилактики ожирения и на этапе планирования беременности.

Немало интересных и актуальных публикаций и о других проблемах кардиологии представлено в новом номере Российского кардиологического журнала.

Как всегда, мы благодарим всех авторов за преданность кардиологии, научный и творческий подход к своей работе, за актуальные, важные, глубокие исследования, а всех читателей за интерес к нашему журналу.

д.м.н., профессор

Чумакова Галина Александровна

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Авторы из Нидерландов, Peffer, et al. (2019), провели крупное исследование влияния донорства крови на сердечно-сосудистый риск. Они проанализировали данные 160 тыс. активных доноров цельной крови с активностью не менее 10 лет. Конечные точки оценивались по данным выписок в случае госпитализации или по свидетельствам о смерти. Показано, что у активных доноров — женщин снижен сердечно-сосудистый риск с отношением риска 0,91, в сравнении с неактивными донорами. У мужчин эффекта не обнаружено — отношение рисков 1,00. Авторы заключают, что эффект полезности частого донорства обнаружен, но имеется только у женщин.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Британские исследователи сообщают об анализе ретроспективных данных по ведению пациентов с диабетом в Соединённом Королевстве. Были включены данные 80 тыс. пациентов с впервые установленным диабетом 2 типа в период 2006-2013 гг и 386,5 тыс. пациентов без диабета. Женщины с диабетом имели в 1,2 раза более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, чем женщины без диабета; эта разница была более серьёзной, чем у мужчин — 1,12, соответственно, с относительным риском у женщин по сравнению с мужчинами 1,07, недостоверным. Показано также, что женщины с диабетом 2 типа чаще мужчин имели ожирение, гипертензию и гиперхолестеринемию, при этом реже получая липид-снижающую терапию и ингибиторы АПФ, особенно, если имели сердечно-сосудистую патологию. Авторы отмечают, что в целом половое отличие по риску можно считать незначимым, но оно приобретает значение ввиду неравенства в назначении терапии.

(По данным: *Circulation*, 2019)

Американские авторы изучали предикторы прогрессирования митральной недостаточности при пролапсе клапана. Ji, et al. (2019), включили 82 пациентов без симптомов и с умеренной или слабой регургитацией, средний возраст 65 лет. Пациенты не имели существенных сопутствующих заболеваний. Наблюдение в среднем длилось 4,5 года. Слабая регургитация не прогрессировала в тяжёлую, тогда как у 50% пациентов с умеренной развилась тяжёлая, из которых у 39% потребовалась операция. В качестве предиктора авторы предлагают диаметр кольца митрального клапана. Его размер больше 39,6 мм имеет высокую точность в прогнозировании утяжеления порока.

(По данным: *Am J Cardiol*, 2019)

Китайские авторы, Yu, et al. (2019), приводят анализ связи метформина и аневризмы аорты по данным систематического обзора и мета-анализа. Включены данные 29,6 тыс. пациентов. Показано, что назначение метформина может существенно снизить степень увеличения аневризмы аорты со средней разницей -0,83 мм в год относи-

тельно лиц без метформина. Авторы заключают, что нужны рандомизированные исследования данного эффекта.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Международная группа авторов, Rawshani, et al. (2019), определили прогностическую значимость 17 факторов риска, связанных с сахарным диабетом 1 типа. Из 32,6 тыс. включённых больных диабетом 1 типа умерло 5,5% в течение 10,4 лет. Наиболее сильными предикторами смерти были уровень гликогемоглобина, альбуминурия, длительность диабета, систолическое АД, уровень липопротеидов низкой плотности. Эти показатели следует считать главными целевыми точками в борьбе с осложнениями диабета 1 типа.

(По данным: *Circulation*, 2019)

Китайские авторы, Y, et al. (2019), приводят данные эффективности антитромбоцитарной терапии относительно течения сепсиса. В мета-анализ они включили данные 690 тыс. пациентов с сепсисом. Выяснилось, что применение антитромбоцитарных средств снижает летальность у таких больных: отношение шансов 0,82. В семи из десяти исследований применялась ацетилсалициловая кислота, и подгрупповой анализ показал, что она эффективно снижает летальность в интенсивной терапии и во время госпитализации (отношение шансов 0,60).

(По данным: *J Crit Care*, 2019)

Подтверждение необходимости терапии пероральными антикоагулянтами при неклапанной фибрилляции предсердий получено по результатам довольно крупного исследования израильских авторов, Arbel, et al. (2019). Они включили в наблюдение 19 тыс. пациентов, из которых 8,3 тыс. получали терапию прямыми пероральными антикоагулянтами, в 10,6 тыс. — не получали антикоагулянты вообще. Смертность составила 7,6% в год в группе терапии и 11,1% в год — без терапии. Отношение рисков было достоверным: 0,69 при 95% ДИ 0,63-0,75, $p < 0,001$. Преимущество было доказано по всем подгруппам анализа. Авторы заключают, что при неклапанной фибрилляции предсердий необходима терапия пероральными антикоагулянтами.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Китайские авторы приводят данные обзора применения медицинских пиявок (как компонента традиционной китайской медицины) при их пероральном применении. В обзор включались как современные исследования, так и данные старинных книг. Показан ряд физиологических звеньев, связанных с антитромбоцитарным и антитромботическим вообще эффектом пиявок: повышение уровня простациклина, снижение уровня тромбксана A_2 и кальция, активация eNOS с повышением синтеза NO в тромбоцитах.

(По данным: *J Ethnopharmacol*, 2019)

Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.

Цель. Оценка роли ультразвуковых показателей выраженности абдоминальной и эпикардиальной висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в качестве прогностических инструментов определения вероятности развития артериальной гипертензии (АГ) у нормотензивных пациентов с ожирением.

Материал и методы. В рамках срезового этапа исследования обследовано 526 нормотензивных (по результатам суточного мониторингирования артериального давления (АД)) мужчин (возраст $45,1 \pm 5,0$ года), без сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, с риском по шкале SCORE $< 5\%$, с абдоминальным ожирением (окружность талии > 94 см). Проводили анализ гликемии, липидного спектра и креатинина в крови, уровня альбумина в моче, эхокардиографию с оценкой толщины эпикардиального жира (ТЭЖ), триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ультразвуковую оценку толщины абдоминальных ВЖТ и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК). Эпикардиальное и абдоминальное висцеральное ожирение диагностировали на основании показателей ТЭЖ и отношения ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ к толщине ПЖК $\geq$ величин 75-го перцентиля: 4,8 мм и 2,9 для лиц 35–45 лет, 5,8 мм и 3,1 для лиц 46–55 лет, соответственно. В конце наблюдательного этапа исследования (длительность $46,3 \pm 5,1$ месяцев) проводили повторное суточное мониторингирование АД.

Результаты. Из 406 пациентов, данные о которых были доступны, АГ выявлена у 157 (38,7%), в том числе у 72 (31,7%) лиц исходной возрастной группы 35–45 лет и 85 (47,5%) лиц исходной возрастной группы 46–55 лет. Данные пациенты характеризовались исходно более высокими значениями ТЭЖ ($5,2 \pm 0,7$ мм против $4,4 \pm 1,0$ мм, $p < 0,001$) и отношения толщины абдоминальной ВЖТ к толщине ПЖК ($2,9 \pm 0,6$ против $2,5 \pm 0,6$, $p < 0,001$). В группе лиц с развившейся АГ была выше исходная частота наличия эпикардиального и абдоминального висцерального ожирения (58,0% против 23,4%, $p < 0,001$ и 44,6% против 25,1%, $p < 0,001$, соответственно). Ультразвуковые показатели абдоминальной и эктопической (эпикардиальной) ВЖТ вошли в математические модели оценки вероятности развития АГ с высоким уровнем статистической значимости и максимальными стандартизированными коэффициентами регрессионных уравнений.

Заключение. Ультразвуковые показатели выраженности абдоминальной и эпикардиальной ВЖТ могут стать дополнительными инструментами прогнозирования АГ у нормотензивных лиц с избыточным весом и ожирением.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-7-12>

Ключевые слова: висцеральное ожирение, толщина эпикардиального жира, артериальная гипертензия.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

Дружилов М. А. * — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — д. м. н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drmark1982@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ИММ — индекс массы миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОР — относительный риск, ОТ — окружность талии, ПЖК — подкожно-жировая клетчатка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира.

Рукопись получена 18.03.2019

Рецензия получена 02.04.2019

Принята к публикации 09.04.2019



Internal obesity as a risk factor for arterial hypertension

Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu.

Aim. To assess the role of ultrasound parameters of the extent of abdominal and epicardial visceral adipose tissue (VAT) as prognostic tools for determining the probability of arterial hypertension (AH) development in normotensive patients with obesity.

Material and methods. We studied 526 normotensive (according to the results of daily monitoring of blood pressure (BP)) men (age $45,1 \pm 5,0$ years) without cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus, with a SCORE risk $< 5\%$ and abdominal obesity (waist circumference > 94 cm). We analyzed glycemia, lipid spectrum, blood creatinine and urine albumin level. Echocardiography with an assessment of epicardial fat thickness (EFT), triplex scanning of the brachiocephalic arteries, ultrasound assessment of the thickness of abdominal VAT and subcutaneous fat (SCF) were carried out. At the end of the observational phase of the study (duration $46,3 \pm 5,1$ months), repeated daily monitoring of blood pressure was performed.

Results. Of the 406 available patients, hypertension was detected in 157 (38,7%), including 72 (31,7%) of the initial age group of 35–45 years and 85 (47,5%) of the initial age group 46–55 years. These patients were characterized by initially higher values of EFT ($5,2 \pm 0,7$ mm vs $4,4 \pm 1,0$ mm, $p < 0,001$) and the ratio of the thickness of abdominal VAT to the thickness of the SCF ($2,9 \pm 0,6$ vs $2,5 \pm 0,6$, $p < 0,001$). In the group of individuals with developed AH, the initial incidence of epicardial and abdominal visceral obesity was higher (58,0% vs 23,4%, $p < 0,001$ and 44,6% vs

25,1%, $p < 0,001$, respectively). Ultrasound parameters of abdominal and ectopic (epicardial) VAT were included in mathematical models of the probability of development of AH with a high level of statistical significance and maximum standardized coefficients of regression equations.

Conclusion. Ultrasonic parameters of the severity of abdominal and epicardial VAT can be an additional tools for AH predicting in normotensive people with overweight and obesity.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-7-12>

Key words: internal obesity, epicardial fat thickness, arterial hypertension.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

Druzhilov M. A. ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382.

Received: 18.03.2019 **Revision Received:** 02.04.2019 **Accepted:** 09.04.2019

Артериальная гипертензия (АГ) является сегодня одним из наиболее часто встречающихся сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), более того, повышенное артериальное давление (АД) становится основным фактором развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти [1]. Так, на основании офисных значений АД установлено, что число больных АГ в мире в 2015г составило 1,13 млрд человек, при этом она стала причиной около 10 млн смертей и более чем 200 млн случаев инвалидности [2]. По данным отечественного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ 2012-2013гг частота АГ составила 44%, что превышает аналогичные показатели более ранних исследований, а уровень ее контроля остается крайне неудовлетворительным [3].

АГ является также и наиболее частым заболеванием, ассоциированным с ожирением, которое выступает и как фактор риска ее развития, и как фактор, определяющий глобальный сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ [1].

Многочисленные исследования в различных популяциях показали наличие практически линейной взаимосвязи между индексом массы тела (ИМТ) и уровнями систолического и диастолического АД [4], а распространенность АГ среди пациентов с ожирением превышает 60% [5]. При этом ассоциация ожирения и АГ характеризуется двумя главными последствиями: более высокой заболеваемостью и смертностью от ССЗ, а также увеличением числа случаев резистентной к лечению АГ [6]. Рядом авторов были описаны характерные клинические особенности АГ, ассоциированной с ожирением, к которым относятся, в частности, систоло-диастолическая АГ в дневные часы и систолическая АГ в ночные часы, повышение пульсового АД, нарушение суточного профиля АД с недостаточным снижением систолического АД в ночные часы [4].

Механизмы, лежащие в основе формирования АГ при ожирении, в настоящее время становятся объектом многочисленных исследований, при анализе которых был сделан вывод, что характер распределения жировой ткани, заключающийся в преобладании абдоминальной висцеральной жировой ткани (ВЖТ), является наиболее важным фактором повышения АД у лиц с избыточным весом и ожирением [7-9].

В частности, по результатам the Dallas Heart Study (n=903, средний возраст 40 лет, 43% мужчин, средний ИМТ $27,5 \text{ кг/м}^2$, нормотензивные пациенты, средняя длительность наблюдения 7 лет), абдоминальная ВЖТ, оцениваемая с помощью магнитно-резонансной томографии, была ассоциирована с максимальным относительным риском (ОР) развития АГ по данным многофакторного анализа (1,22, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06-1,39, $p<0,01$) [7]. В исследовании Sullivan C, et al. также была продемонстрирована взаимосвязь между абдоминальной

ВЖТ, определяемой по данным мультиспиральной компьютерной томографии, и развитием АГ [8]. Bhaskar S, et al. на основании результатов биоимпедансометрии показали, что гипертензивные пациенты по сравнению с нормотензивными характеризовались не только большим процентным содержанием жировой ткани, но и более выраженной абдоминальной ВЖТ, характеризующейся максимальным коэффициентом корреляции с уровнем систолического АД [9].

Основа данной ассоциации представлена целым комплексом патофизиологических механизмов, наиболее значимым из которых по-видимому является дисфункция ремоделированной абдоминальной и эктопической (эпикардиальной, периваскулярной, периренальной) ВЖТ и дисадипокинемия со сдвигом баланса секретируемых адипокинов в сторону вазоконстрикторных и провоспалительных медиаторов [10].

В настоящее время все большее клиническое значение приобретают ультразвуковые методы прямой визуализации абдоминальной и эктопической ВЖТ [11]. Учитывая многочисленные доказательства ассоциации висцерального ожирения и АГ, данные сонографические показатели выраженности висцерального жира в абдоминальном и эктопических жировых депо, наиболее вероятно, могут претендовать и на роль прогностических инструментов ее развития при проведении риск-стратификации среди нормотензивных пациентов с ожирением, что и стало целью данного исследования.

Материал и методы

В рамках первого этапа исследования, носившего “срезовой” характер, было обследовано 526 нормотензивных (по результатам суточного мониторирования АД, без какой-либо гипотензивной терапии) мужчин, без клинических признаков ССЗ и сахарного диабета 2 типа, с риском по шкале SCORE <5%, в возрасте от 35 до 55 лет включительно (средний возраст $45,1 \pm 5,0$ года), с абдоминальным ожирением (окружность талии (ОТ) >94 см).

Проводили анализ гликемического профиля, липидного спектра и креатинина крови (с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI), уровня альбумина в моче, эхокардиографию с оценкой толщины эпикардиального жира (ТЭЖ), триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ультразвуковую оценку толщины абдоминальных ВЖТ и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), суточное мониторирование АД (монитор ВPlab “МнСДП-3”, ООО “Петр Телегин”, Россия).

При эхокардиографическом исследовании массу миокарда левого желудочка (ЛЖ) вычисляли по формуле ASE, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ считывали как соотношение массы миокарда ЛЖ

Таблица 1

**Характеристика пациентов
первого этапа исследования (n=526)**

Параметр	Значение
Возраст, лет	45,1±5,0
Возрастная группа 35-45 лет, %	49,8
Возрастная группа 46-55 лет, %	50,2
Индекс массы тела, кг/м ²	31,0±3,3
Индекс массы тела ≥30 кг/м ² , %	57,4
Окружность талии, см	104,3±7,6
Нарушение углеводного обмена, %	15,2
Дислипидемия, %	91,1
Альбуминурия высоких градаций, %	9,3
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	87,8±12,8
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ^{2,7}	40,9±6,7
Гипертрофия ЛЖ, %	1,5 (9,5)
Объем левого предсердия, мл	44,9±7,8
Эхо-признаки диастолической дисфункции ЛЖ, %	19,0
АБ в сонной артерии, %	18,6
Среднесуточное систолическое АД, мм рт.ст.	118,6±5,6
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт.ст.	73,6±3,9
ТЭЖ, мм	4,6±1,0
Значение 75-го перцентиля ТЭЖ, мм	4,8 для лиц 35-45 лет 5,8 для лиц 46-55 лет
ТАВЖТ/ТАПЖК	2,6±0,6
Значение 75-го перцентиля ТАВЖТ/ТАПЖК	2,9 для лиц 35-45 лет 3,1 для лиц 46-55 лет

Сокращения: АБ — атеросклеротическая бляшка, АД — артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, ТАВЖТ — толщина абдоминальной висцеральной жировой ткани, ТАПЖК — толщина абдоминальной подкожно-жировой клетчатки, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира.

к площади поверхности тела, а также к росту (в метрах) в степени 2,7. За гипертрофию ЛЖ принимали значения ИММ ЛЖ, равные или превышающие 115 г/м² и 50 г/м^{2,7}, соответственно [1]. Объем левого предсердия (ЛП) определяли с помощью модели “эллипсоида”. Диастолическую функцию ЛЖ исследовали с использованием импульсно-волнового и тканевого доплера. Эпикардиальный жир визуализировали за свободной стенкой правого желудочка в В-режиме из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в конце систолы по линии, максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу [11].

Ультразвуковая толщина абдоминальной ВЖТ измерялась как расстояние между передней стенкой аорты и задней поверхностью прямой мышцы живота на 1 см выше пупка линейным датчиком 4,0 МГц, толщина абдоминальной ПЖК — кнаружи от передней поверхности прямой мышцы живота в аналогичной локализации линейным датчиком 10 МГц [12].

В конце второго, проспективного наблюдательного этапа исследования (средняя длительность 46,3±5,1 месяцев), из которого исключались лица с выявленным субклиническим каротидным атеросклерозом вследствие назначения им гиполипидемической терапии (n=98), проводили повторное суточное мониторирование АД.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 10. Количественные данные обработаны методами описательной статистики и представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$), для качественных данных определялись частоты (%). Сопоставимость сформированных групп по количественным показателям оценивали с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента, по качественным показателям — с помощью критерия χ^2 Пирсона. Анализ взаимосвязи между качественным признаком и подмножеством изучаемых количественных признаков проводился с использованием бинарной логистической регрессии с пошаговым включением предикторов. Согласие модели и реальных данных оценивалось с помощью теста Хосмера-Лемешова, для оценки качества полученных моделей использовался ROC-анализ. Проверка статистических гипотез проводилась при уровне значимости p, равном 0,05.

Результаты

В таблице 1 отражены основные характеристики исследуемой группы пациентов первого этапа исследования. 262 (49,8%) пациента относились к возрастной группе 35-45 лет, 264 (50,2%) — к возрастной группе 46-55 лет. Средняя величина ИМТ и ОТ составила 31,0±3,3 кг/м² и 104,3±7,6 см, соответственно. ИМТ ≥30,0 кг/м² отмечался у 302 (57,4%) пациентов.

Нарушения углеводного обмена (повышение гликемии натощак и нарушенная толерантность к глю-

козе) были выявлены у 80 (15,2%) пациентов. Различные варианты дислипидемии диагностированы у 479 (91,1%) человек. Пациентов, имеющих стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², не было. Альбуминурия высоких градаций (≥30 мг/л) верифицирована у 49 (9,3%) человек.

ИММ ЛЖ составил в среднем 87,8±12,8 г/м² (40,9±6,7 г/м^{2,7}), объем ЛП — 44,9±7,8 мл. Гипертрофия ЛЖ выявлена у 8 (1,5%) и 50 (9,5%) пациентов (при расчете ИММ ЛЖ первым методом и вторым методом, соответственно). Эхокардиографические признаки диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ отмечались у 100 (19%) человек. Атеросклеротические бляшки в сонных артериях выявлены у 98 (18,6%) пациентов. Среднесуточные значения систолического и диастолического АД в целом по группе составили 118,6±5,6 мм рт.ст. и 73,6±3,9 мм рт.ст., соответственно.

Среднее значение ТЭЖ по группе составило 4,6±1,0 мм, отношения ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ к толщине абдоминальной ПЖК — 2,6±0,6.

Таблица 2

**Сравнительная характеристика исходных параметров
в группы пациентов с развившейся в последующем АГ при включении в наблюдательную часть исследования**

Исходный параметр	АГ+ (n=157)	Группа в целом (n=406)
Возраст, лет	45,9±4,6***	44,3±4,9***
Индекс массы тела, кг/м ²	32,0±3,3***	30,9±3,2***
Окружность талии, см	106,9±7,3***	104,2±7,3***
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	120,7±4,6***	118,2±5,5***
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	74,5±3,4***	73,2±3,9***
Нарушение углеводного обмена, %	26,1***	11,1***
Дислипидемия, %	98,7	93,6
Альбинурия высоких градаций, %	17,2***	6,9***
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	89,0±12,0**	85,6±11,8**
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ^{2,7}	42,0±6,7***	39,8±6,2***
Объем левого предсердия, мл	45,1±6,9*	43,7±6,4*
Эхо-признаки ДД ЛЖ, %	21,7***	9,6***
ТЭЖ, мм	5,2±0,7***	4,4±1,0***
ТАВЖТ/ТАПЖК	2,9±0,6***	2,5±0,6***
Эпикардальное ВО, %	58,0***	23,4***
Абдоминальное ВО, %	44,6***	25,1***

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ВО — висцеральное ожирение, ДД — диастолическая дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление, ТАВЖТ — толщина абдоминальной висцеральной жировой ткани, ТАПЖК — толщина абдоминальной подкожно-жировой клетчатки, ТЭЖ — толщина эпикардального жира.

Эпикардальное и абдоминальное висцеральное ожирение с учетом достоверных различий средних значений ТЭЖ и отношения ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ к толщине абдоминальной ПЖК в разных возрастных группах диагностировали на основании наличия показателей, равных или превышающих величину 75-го перцентиля: 4,8 мм и 2,9 для лиц 35-45 лет, 5,8 мм и 3,1 для лиц 46-55 лет, соответственно.

В конце второго наблюдательного этапа исследования (n=428), в который вошли 233 (54,4%) пациента 35-45-летнего возраста и 195 (45,6%) пациентов 46-55-летнего возраста, были доступны для анализа данные 406 пациентов: 227 (55,9%) и 179 (44,1%) мужчин первой и второй исходных возрастных групп, соответственно.

АГ на основании значений среднесуточного систолического/диастолического АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. по данным суточного мониторинга [1] была выявлена у 157 (38,7%) пациентов, в том числе у 72 (31,7%) лиц исходной возрастной группы 35-45 лет и 85 (47,5%) лиц исходной возрастной группы 46-55 лет.

Как видно из таблицы 2, данные пациенты по сравнению с группой в целом характеризовались исходно более высокими значениями возраста (45,9±4,6 лет против 44,3±4,9 лет, $p < 0,001$), ИМТ (32,0±3,3 кг/м² против 30,9±3,2 кг/м², $p < 0,001$), ОТ (106,9±7,3 см против 104,2±7,3 см, $p < 0,001$), средне-

суточного АД (120,7/74,5±4,6/3,4 мм рт.ст. против 118,2/73,2±5,5/3,9 мм рт.ст., $p < 0,001$), ИММ ЛЖ (89,0±12,0 г/м² против 85,6±11,8 г/м², $p < 0,01$; 42,0±6,7 г/м^{2,7} против 39,8±6,2 г/м^{2,7}, $p < 0,001$), объема ЛП (45,1±6,9 мл против 43,7±6,4 мл, $p < 0,05$), ТЭЖ (5,2±0,7 мм против 4,4±1,0 мм, $p < 0,001$), отношения толщины абдоминальной ВЖТ к толщине абдоминальной ПЖК (2,9±0,6 против 2,5±0,6, $p < 0,001$). Также в группе лиц с развившейся АГ была выше исходная частота наличия нарушений углеводного обмена (26,1% против 11,1%, $p < 0,001$), альбинурии высоких градаций (17,2% против 6,9%, $p < 0,001$), ДД ЛЖ (21,7% против 9,6%, $p < 0,001$), эпикардального и абдоминального висцерального ожирения (58,0% против 23,4%, $p < 0,001$ и 44,6% против 25,1%, $p < 0,001$, соответственно).

Из всех пациентов с исходным эпикардальным (n=95) и абдоминальным (n=102) висцеральным ожирением у 91 (95,8%) и 70 (68,6%) человек в последующем была выявлена АГ.

Для оценки возможности использования прямых ультразвуковых критериев выраженности абдоминальной и эктопической ВЖТ в совокупности с другими факторами (клинико-лабораторные данные и результаты инструментальных исследований) при прогнозировании вероятности развития АГ был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с использованием модели логистической регрессии с пошаговым включением предикторов.

Таблица 3

Значения коэффициентов регрессионного уравнения прогностической оценки вероятности развития АГ (при включении критерия эпикардального висцерального ожирения)

Предиктор	Нестандартизированный коэффициент	Стандартизированный коэффициент	p
ГН	0,696	0,295	<0,01
САД	0,198	0,035	<0,001
ТЭЖ	2,844	0,302	<0,001
Константа	-40,166	5,101	<0,001

Сокращения: ГН — гликемия натощак, САД — систолическое артериальное давление, ТЭЖ — толщина эпикардального жира.

Таблица 4

Значения коэффициентов регрессионного уравнения прогностической оценки вероятности развития АГ (при включении критериев эпикардального и абдоминального висцерального ожирения)

Предиктор	Нестандартизированный коэффициент	Стандартизированный коэффициент	p
ТЭЖ	2,693	0,315	<0,001
ТАВЖТ/ТАПЖК	1,603	0,355	<0,001
САД	0,203	0,036	<0,001
Константа	-40,787	5,166	<0,001

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ТАВЖТ — толщина абдоминальной висцеральной жировой ткани, ТАПЖК — толщина абдоминальной подкожно-жировой клетчатки, ТЭЖ — толщина эпикардального жира.

В случае включения в данный анализ ТЭЖ (табл. 3) компонентами математической модели оценки вероятности развития АГ (общий процент верных классификаций 86,0%) стали гликемия натощак, среднесуточное систолическое АД и ТЭЖ: $-40,166 + 0,696 \times \text{гликемия натощак} + 0,198 \times \text{систолическое АД} + 2,844 \times \text{ТЭЖ}$. Среди данных предикторов ТЭЖ характеризовалась максимальным стандартизованным коэффициентом регрессии (0,302, $p < 0,001$). Уровень значимости теста согласия Хосмера-Лемешова составил 0,863, что говорит о сопоставимости с реальными данными.

При проведении ROC-анализа площадь под кривой составила 0,913, при выбранной точке отсечения величины ТЭЖ в 4,8 мм чувствительность и специфичность модели оказались 72% и 90,8%, соответственно.

В случае включения в регрессионный анализ одновременно ТЭЖ и отношения толщины абдоминальной ВЖТ к толщине абдоминальной ПЖК (табл. 4) компонентами математической модели оценки вероятности развития АГ (общий процент верных классификаций 88,2%) стали ТЭЖ, отношение толщины абдоминальной ВЖТ к толщине абдоминальной ПЖК и среднесуточное систолическое АД: $-40,787 + 0,203 \times \text{систолическое АД} + 2,693 \times \text{ТЭЖ} + 1,603 \times \text{отношение толщины абдоминальной ВЖТ к толщине абдоминальной ПЖК}$. Уровень значимости теста согласия Хосмера-Лемешова составил 0,731, что также свидетельствует о сопоставимости с реальными данными.

Обсуждение

В существующих рекомендациях по диагностике и лечению АГ ожирению (высокому ИМТ) отводится роль фактора риска ее развития, который должен учитываться и при риск-стратификации осложнений [1].

Вместе с тем, в настоящее время, когда становится максимально очевидной роль в увеличении кардиометаболического риска при ожирении определенного характера распределения жировой ткани, преобладания висцерального жира, морфологических изменений ВЖТ в рамках процессов ремоделирования и воспаления с последующим развитием ее дисфункции, наиболее актуальной при прогнозировании сердечно-сосудистого риска, определении объема и интенсивности профилактических мероприятий является диагностика именно висцерального ожирения [13, 14].

При этом исходно невысокие чувствительность и специфичность пороговых значений ОТ в отношении абдоминального висцерального ожирения сопровождаются его гипо- и гипердиагностикой, что определяет необходимость изучения и более активного внедрения в клиническую практику методов прямой верификации абдоминальной, а также эктопической ВЖТ [11-14].

Поскольку этиопатогенетическая основа формирования АГ при ожирении представлена комплексом патофизиологических механизмов, являющихся следствием, в первую очередь, висцерального ожирения [10], показатели его прямой оценки могут стать дополнительным предиктором развития АГ у пациентов с высокими значениями ИМТ и/или ОТ.

В данном исследовании мы показали, что маркер эктопического (эпикардиального) висцерального ожирения, эхокардиографическая ТЭЖ, а также отношение сонографической толщины абдоминальной ВЖТ к толщине ПЖК, как возможный ультразвуковой критерий абдоминального висцерального ожирения, могут использоваться при прогнозировании вероятности развития АГ у исходно нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением.

Полученные результаты согласуются, в частности, с ранее опубликованными данными Seven E, et al., которые также показали, что сонографически определяемая абдоминальная ВЖТ ассоциирована с вероятностью развития АГ. В когорте лиц из Дании ($n=1432$, средний возраст 49 лет, средний ИМТ $25,8 \text{ кг/м}^2$, длительность наблюдения 5 лет) при проведении многофакторного регрессионного анализа ОР развития АГ на одно стандартное отклонение абдоминальной ВЖТ и ПЖК составил 1,27 (95% ДИ 1,08-1,50, $p<0,01$) и 0,97 (95% ДИ 0,81-1,15, $p=0,7$), соответственно [15].

В данном исследовании интересным представляется факт наличия субклинических органных поражений у исходно нормотензивных лиц с абдоминальным ожирением, которые как мы отражали ранее [11, 12], были ассоциированы с наличием эпикардиального и абдоминального висцерального ожирения, верифицированных прямыми методами оценки.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Forouzanfar M, Liu P, Roth G, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. JAMA 2017;317:165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
- Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Hall J, do Carmo J, da Silva A, et al. Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. Circ Res. 2015;116:991-1006. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
- De Marco V, Aroor A, Sowers J. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(6):364-76. doi:10.1038/nrendo.2014.44.
- Reisin E, Graves J, Yamal J, et al. Blood pressure control and cardiovascular outcomes in normal-weight, overweight, and obese hypertensive patients treated with three different antihypertensives in ALLHAT. J Hypertens. 2014;32(7):1503-13. doi:10.1097/HJH.0000000000000204.
- Chandra A, Neeland I, Berry J, et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2014;64(10):997-1002. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.057.
- Sullivan C, Kahn S, Fujimoto W, et al. Change in intra-abdominal fat predicts the risk of hypertension in Japanese Americans. Hypertension. 2015;66(1):134-40. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04990.
- Bhaskar S, Gupta R, Kumar M. Body fat composition as a marker for risk assessment in hypertension. J Mar Med Soc. 2017;19:34-7. doi:10.4103/jmms.jmms_11_17.
- Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. Pharmacol Res. 2017;122:1-7. doi:10.1016/j.phrs.2017.05.013.
- Kuznetsova TY, Chumakova GA, Druzhilov MA, et al. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. Russ J Cardiol. 2017;4:81-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2017;4:81-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
- Druzhilov MA, Druzhilova OY, Kuznetsova TY. Abdominal visceral adipose tissue ultrasound assessment as a tool in predicting of high cardiometabolic risk obesity. Systemic Hypertension. 2018;15(4):70-5. (In Russ.) Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. Ультразвуковая оценка абдоминальной висцеральной жировой ткани как инструмент стратификации ожирения в отношении высокого кардиометаболического риска. Системные гипертензии. 2018;15(4):70-5. doi:10.26442/2075082X.2018.4.180150.
- Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. Russ J Cardiol. 2018;5:7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;5:7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Obesity associated atrial fibrillation: epicardial fat tissue in etiopathogenesis. Russ J Cardiol. 2017;7:178-84. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардиальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии. Российский кардиологический журнал. 2017;7:178-84. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-178-184.
- Seven E, Thuesen B, Linneberg A, et al. Abdominal Adiposity Distribution Quantified by Ultrasound Imaging and Incident Hypertension in a General Population. Hypertension. 2016; 68(5):1115-22. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07306.

Соответственно, вполне закономерной по результатам наблюдательной части исследования оказалась более высокая исходная частота наличия висцерального ожирения у лиц с развившейся в последующем АГ. Несмотря на большие исходные значения в данной группе лиц возраста, ИМТ и ОТ, систолического и диастолического АД, частоты наличия нарушений углеводного и липидного обменов, альбуминурии высоких градаций, а также выраженности параметров кардиоваскулярного ремоделирования, именно ультразвуковые показатели абдоминальной и эктопической (эпикардиальной) ВЖТ вошли в математические модели оценки вероятности развития АГ с высоким уровнем статистической значимости и максимальными стандартизированными коэффициентами регрессионных уравнений.

Заключение

Ультразвуковые показатели выраженности абдоминальной и эктопической (эпикардиальной) ВЖТ как основа методов прямой верификации абдоминального и эктопического висцерального ожирения могут стать дополнительными инструментами прогнозирования вероятности развития АГ у исходно нормотензивных лиц с избыточным весом и ожирением.

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

Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда

Гриценко О. В.¹, Чумакова Г. А.^{2,3}, Груздева О. В.², Шевляков И. В.¹

При эпикардальном ожирении (ЭО) может развиваться липотоксическое поражение миокарда с его фиброзом и последующим формированием сердечной недостаточности. Возможность ранней диагностики липотоксического фиброза миокарда изучена недостаточно.

Цель. Изучить взаимосвязь ЭО с уровнем маркеров фиброза миокарда.

Материал и методы. В исследование было включено 80 мужчин в возрасте 54,3±8,2 года с ожирением I-III степени. Всем пациентам определялся уровень метаболических факторов, провоспалительных цитокинов, адипокинов (адипонектина, лептина), растворимого рецептора к лептину и свободных жирных кислот; наличие ЭО определялось по эхокардиографии при толщине эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) ≥7 мм. Критериями исключения из исследования стали ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, наличие диастолической дисфункции левого желудочка по данным эхокардиографии.

Результаты. Пациенты были разделены на 2 группы: группа I с ЭО (n=49) и группа II без ЭО (n=31). В группе I было выявлено статистически значимое повышение уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка, фактора некроза опухолей-α (ФНО-α), лептина, снижение уровня адипонектина, а также повышение уровня всех изучаемых маркеров фиброза миокарда. Кроме того, в группе с ЭО выявлена положительная взаимосвязь тЭЖТ с уровнем ФНО-α (r=0,29; p=0,041), ИЛ-6 (r=0,28; p=0,049), лептином (r=0,41; p=0,004) и отрицательная взаимосвязь с уровнем адипонектина (r=-0,29; p=0,042). Выявлено значимое влияние степени ЭО на повышение уровня маркеров фиброза миокарда (тЭЖТ) с уровнями матричной металлопротеиназы-3 (r=0,28, p=0,049), коллагена (r=0,33, p=0,019), трансформирующего фактора роста-β (r=0,29, p=0,045).

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что повышенные уровни профибротических факторов у больных с ЭО могут быть признаками наличия доклинического, а значит более раннего липотоксического фиброза миокарда, не выявленного при эхокардиографическом исследовании в виде диастолической дисфункции.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):13–19

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-13-19>

Ключевые слова: ожирение, цитокины, адипокины, маркеры фиброза миокарда.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ²ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ³ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ, Барнаул, Россия.

Гриценко О. В.* — к.м.н., врач кардиолог кардиологического отделения № 2, ORCID: 0000-0001-5937-4128, Чумакова Г. А. — профессор кафедры терапии и общей врачебной практики; д.м.н., профессор, в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Шевляков И. В. — врач отделения рентгенологических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-0132-7884.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

gritsenko.olesia@mail.ru

ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, ЛР — лептинорезистентность, ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, РРЛ — растворимый рецептор к лептину, СЖК — свободные жирные кислоты, СЛИ — свободный лептиновый индекс, СРБ-С — реактивный белок, тЭЖТ — толщина эпикардальной жировой ткани, ФНО-α — фактор некроза опухолей-α, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭО — эпикардальное ожирение, ЭхоКГ — эхокардиография, РСР — тромбоцитарный фактор роста, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, VEGFA — васкулоэндотелиальный фактор роста.

Рукопись получена 15.03.2019

Рецензия получена 02.04.2019

Принята к публикации 09.04.2019



The relationship of epicardial obesity and levels of cardiac fibrosis markers

Gritsenko O. V.¹, Chumakova G. A.^{2,3}, Gruzdeva O. V.², Shevlyakov I. V.¹

Lipotoxic myocardial damage with its fibrosis and subsequent formation of heart failure may develop due to epicardial obesity (EO). The possibility of early diagnosis of lipotoxic cardiac fibrosis is not well understood.

Aim. To study the relationship of EO with the level of myocardial fibrosis markers.

Material and methods. The study included 80 men aged 54,3±8,2 with grades I-III obesity. The level of metabolic factors, pro-inflammatory cytokines, adipokines (adiponectin, leptin), soluble leptin receptor and free fatty acids was determined for all patients; the presence of EO was determined by echocardiography with epicardial fat thickness (EFT) ≥7 mm. Coronary artery disease, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, the presence of left ventricular diastolic dysfunction were the exclusion criteria of the study.

Results. The patients were divided into 2 groups: group I with EO (n=49) and group II without EO (n=31). Group I showed a statistically significant increase in the levels of interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein, tumor necrosis factor-α (TNF-α), leptin, a decrease in adiponectin, as well as an increase in all studied myocardial fibrosis markers. In addition, in the group with EO, a positive relationship between the EFT and TNF-α (r=0,29; p=0,041), IL-6 (r=0,28; p=0,049), leptin (r=0,41; p=0,004) and a negative relationship with the level of adiponectin (r=-0,29; p=0,042). We determine a significant effect of the degree of EO on the increase in the level of cardiac fibrosis markers (r=0,28, p=0,049), collagen (r=0,33, p=0,019), transforming growth factor-β (r=0,29, p=0,045).

Conclusion. The results suggest that elevated levels of profibrotic factors in patients with EO may be signs of the presence of preclinical, and therefore, earlier lipotoxic myocardial fibrosis, which was not detected during echocardiographic research in the form of diastolic dysfunction.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):13–19

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-13-19>

Key words: obesity, cytokines, adipokines, cardiac fibrosis markers.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ³Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Gritsenko O. V. ORCID: 0000-0001-5937-4128, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Shevlyakov I. V. ORCID: 0000-0003-0132-7884.

Received: 15.03.2019 Revision Received: 02.04.2019 Accepted: 09.04.2019

В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое заболевание, ведущее к развитию многочисленных осложнений, которые нередко требуют междисциплинарного подхода [1]. Особое внимание привлекает взаимосвязь развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ожирения [2]. Одним из механизмов развития ХСН при ожирении являются метаболические нарушения в миокарде, возникающие при висцеральном ожирении. Увеличенное количество жировой ткани в экстракардиальных локальных жировых депо, к которым относятся и эпикардальная жировая ткань, становится источником избыточного количества свободных жирных кислот (СЖК), провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) и других) и ряда адипокинов (лептина, резистина, висфатина, галектина и оментина) со снижением синтеза адипонектина, что может запускать сложные патофизиологические механизмы развития фиброза миокарда [3-5]. Кроме того, при ожирении развивается лептинорезистентность (ЛР), приводящая к развитию сердечно-сосудистых осложнений. В основе ЛР лежит нарушение чувствительности рецепторов к лептину в гипоталамусе или уменьшение количества рецепторов к лептину [6]. Развитие фиброза миокарда при эпикардальном ожирении (ЭО) характеризуется развитием диастолической дисфункции, а затем ХСН с сохраненной фракцией выброса. В реальной клинической практике диастолическая дисфункция обычно выявляется по эхокардиографии (ЭхоКГ) достаточно поздно, уже при выраженном фиброзе миокарда. Поэтому необходим поиск других маркеров, позволяющих выявить фиброз миокарда на более ранних стадиях.

Цель исследования: изучить взаимосвязь ЭО с уровнем маркеров фиброза миокарда.

Материал и методы

В период с 2016 по 2018 гг на базе Алтайского краевого кардиологического диспансера были включены в исследование 80 мужчин в возрасте $54,3 \pm 8,2$ с ожирением I-III степени, индекс массы тела (ИМТ) $33,7 \pm 3,3$ кг/м². Всем пациентам, включенным в исследование, с целью исключения коронарного атеросклероза по показаниям проводилась либо коронароангиография (КАГ), либо мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий. Критериями исключения из исследования были артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа как возможные причины развития фиброза миокарда, наличие диастолической дисфункции по данным трансторакальной ЭхоКГ.

Всем пациентам проводилось определение следующих лабораторных показателей: уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, интерлей-

кин-10 (ИЛ-10), СРБ), уровни маркеров фиброза миокарда (матричная металлопротеиназа-3 (ММП-3), коллаген, трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGFA), тромбоцитарный фактор роста (PICP)), уровни адипокинов (адипонектин, лептин), растворимый рецептор к лептину (РЛЛ) с использованием иммуноферментного анализа.

При включении в исследование проводились антропометрические измерения (рост и вес пациента), рассчитывали ИМТ по формуле: вес (кг)/рост (м²), при ИМТ более или равно 30 кг/м² диагностировалось общее ожирение (ВНОК, 2009). ЭО оценивалось с помощью ЭхоКГ в В-режиме на аппарате Vivid 5 (GE, США) с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Линейную толщину эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) измеряли в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка за свободной стенкой правого желудочка в конце систолы по линии максимально перпендикулярной фиброзному кольцу аортального клапана, которое использовалось как анатомический ориентир [7].

МСКТ коронарных артерий проводилась с использованием мультиспирального рентгеновского компьютерного томографа фирмы Toshiba (Япония), 64-срезового томографа с обработкой данных на рабочей станции VITREA и КАГ Integris 3000 фирмы Philips (Голландия).

В зависимости от наличия ЭО было выделено 2 группы пациентов: группа I — с ЭО, группа II — без ЭО. ЭО считалось увеличение тЭЖТ ≥ 7 мм, которое в клинических исследованиях показало взаимосвязь с риском развития инсулинорезистентности, дислипидемии и другими метаболическими нарушениями [8]. Среднее значение тЭЖТ в группе I составило $8,39$ ($7,0$; $9,0$) мм, в группе II $4,74$ ($4,0$; $6,0$) мм ($p < 0,001$). Выделенные группы не отличались по возрасту, полу, уровню систолического и диастолического давления, окружности и талии и окружности бедер, ИМТ. С целью выявления ЛР в выделенных группах определялся свободный лептиновый индекс (СЛИ), рассчитываемый как отношение сывороточного лептина к РЛЛ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее (М) и стандартное отклонение (SD), для величин с ненормальным распределением приведены медиана (Мед) и верхняя и нижняя квартили (ВКв; НКв). Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Статистическое описание связи между различными параметрами осуществлялось вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровнем статистической значимости было принято $p < 0,05$.

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей провоспалительных цитокинов в группах I и II

Параметры	Группы	Группа I (n=49)	Группа II (n=31)	p
ФНО- α , пг/мл, Med (ВКв; НКв)		2,12 (2,79; 1,27)	1,23 (1,36; 1,11)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл, Med (ВКв; НКв)		2,91 (3,36; 2,13)	1,59 (1,87; 1,36)	<0,001
ИЛ-10, пг/мл, M $\pm$ SD		8,47 $\pm$ 0,71	8,14 $\pm$ 0,40	0,72
СРБ, г/мл, Med (ВКв; НКв)		8,32 (10,86; 5,50)	4,15 (5,87; 2,41)	<0,001

Примечание: p — достигнутый уровень значимости.

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-10 — интерлейкин-10, СРБ-С — реактивный белок, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α .

Таблица 2

Сравнительная характеристика нейрогуморальных факторов в группах I и II

Параметры	Группы	Группа I (n=49)	Группа II (n=31)	p
РРЛ, нг/мл, Med (ВКв; НКв)		14,58 (16,30; 11,45)	21,23 (30,63; 11,52)	0,002
Лептин, нг/мл, Med (ВКв; НКв)		54,77 (74,10; 34,87)	27,76 (32,58; 19,45)	<0,001
СЛИ, усл. ед., M $\pm$ SD		3,49 $\pm$ 0,35	2,08 $\pm$ 0,23	0,004
Адипонектин, мг/мл, Med (ВКв; НКв)		6,07 (8,42; 4,56)	11,56 (12,35; 9,87)	p<0,001
СЖК, ммоль/л, Med (ВКв; НКв)		0,74 (0,5; 0,89)	0,34 (0,29; 0,41)	<0,001

Примечание: p — достигнутый уровень значимости.

Сокращения: РРЛ — растворимый рецептор к лептину, СЖК — свободные жирные кислоты, СЛИ — свободный лептиновый индекс.

Результаты и обсуждение

Нами были изучены особенности изменения уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с ЭО и выявлено, что уровень ИЛ-6, СРБ, ФНО- α были выше в группе I, чем в группе II, уровень ИЛ-10 был одинаков в обеих группах (табл. 1).

Была изучена нейрогуморальная активность эпикардального жира. Выявлено, что в группе I уровень адипонектина статистически значимо ниже, чем в группе II, тогда как уровень лептина был выше в группе I. Нами были определены показатели ЛР в группах I и II. Выявлено, СЛИ выше в группе I, а уровень растворимых рецепторов к лептину выше в группе II. Кроме того, было выявлено повышение уровня СЖК в группе с ЭО в сравнении с группой без ЭО (табл. 2).

В результате проведенного анализа была выявлена значимая взаимосвязь между СЛИ и тЭЖТ (показателем ЭО) в группе I ($r=0,32$, $p=0,03$), тогда как в группе II такой взаимосвязи выявлено не было ($r=0,30$, $p=0,08$) (рис. 1).

Для изучения взаимосвязи между метаболическими факторами риска и тЭЖТ, как маркера степени ЭО, был проведен корреляционный анализ. В группе I выявлена положительная взаимосвязь тЭЖТ с уровнем ФНО- α ($r=0,29$; $p=0,041$), ИЛ-6 ($r=0,28$; $p=0,049$), лептина ($r=0,41$; $p=0,004$), СЖК ($r=0,29$, $p=0,04$) и отрицательная взаимосвязь с уровнем адипонектина ($r=-0,29$; $p=0,042$), (рис. 2).

У пациентов обеих групп проведена оценка уровня маркеров фиброза миокарда: ММП-3, коллаген, TGF- β , VEGFA и PICP. Выявлено, что уровень всех

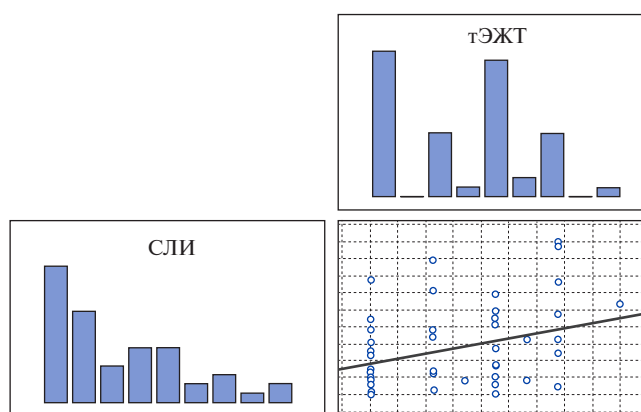


Рис. 1. Взаимосвязь тЭЖТ с СЛИ (корреляционный анализ по Спирмену).
Сокращения: СЛИ — свободный лептиновый индекс, тЭЖТ — толщина эпикардальной жировой ткани.

маркеров фиброза миокарда был статистически значимо выше в группе с ЭО, чем во второй группе (табл. 3).

Нами были изучены взаимосвязи ЭО и уровня маркеров фиброза миокарда. С этой целью проведен корреляционный анализ. Выявлена статистически значимая связь тЭЖТ с уровнем ММП-3 ($r=0,28$, $p=0,049$), коллагена ($r=0,33$, $p=0,019$), TGF- β ($r=0,29$, $p=0,045$) (рис. 3). Взаимосвязи между тЭЖТ и VEGF, PICP не выявлено. В группе II подобных взаимосвязей выявлено не было.

Также нами была изучена степень влияния ЛР на уровень маркеров фиброза миокарда, в группе I выявлена положительная взаимосвязь между уровнем

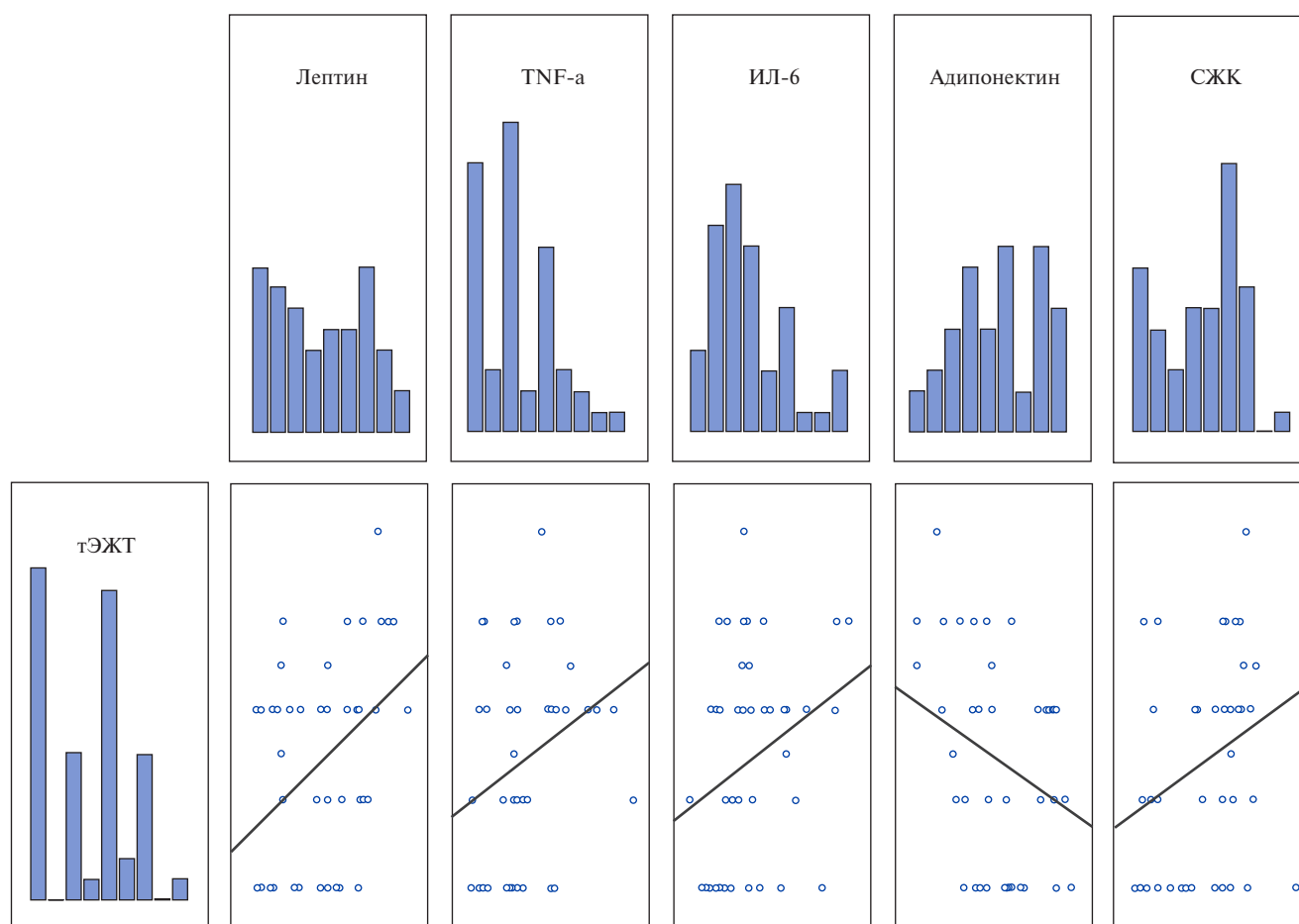


Рис. 2. Взаимосвязь тЭЖТ с метаболическими факторами риска (корреляционный анализ по Спирмену).

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, СЖК — свободные жирные кислоты, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

Таблица 3

Сравнительная характеристика маркеров фиброза миокарда в группах I и II

Параметры	Группы	Группа I (n=49)	Группа II (n=31)	p
ММП-3, нг/мл, M±SD		20,95±1,29	11,16±0,42	<0,001
Коллаген, пг/мл, Med (Bкв; Hкв)		38666,32 (45637,52; 34346,74)	25761,30 (19874,54; 29299,88)	<0,001
TGF-β, нг/мл, Med (Bкв; Hкв)		50,55 (57,84; 40,41)	33,30 (38,42; 28,76)	<0,001
VEGFA, пг/мл, M±SD		78,25±2,72	65,36±2,06	0,002
PICP, пг/мл, M±SD		744,33±20,52	628,07±18,02	<0,001

Примечание: p — достигнутый уровень значимости.

Сокращения: ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, PICP — тромбоцитарный фактор роста, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, VEGFA — васкулоэндотелиальный фактор роста.

СЛИ и VEGFA ($r=0,31$, $p=0,04$) (рис. 4, табл. 4). В группе II взаимосвязей между СЛИ и маркерами фиброза миокарда выявлено не было.

С целью оценки влияния адипокинов на уровень маркеров фиброза миокарда был проведен корреляционный анализ. Выявлена отрицательная взаимосвязь между уровнем адипонектина и PICP и положительная взаимосвязь между уровнем лептина и ММП-3 (табл. 4).

В группе I взаимосвязи основных и дополнительных метаболических факторов и маркеров фиброза миокарда с возрастом, ИМТ, уровнем артериального давления, уровнем глюкозы не выявлено. Отсутствие взаимосвязи с уровнем артериального давления и глюкозы, вероятно, связано с тем, что из исследования исключались пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. В группе II

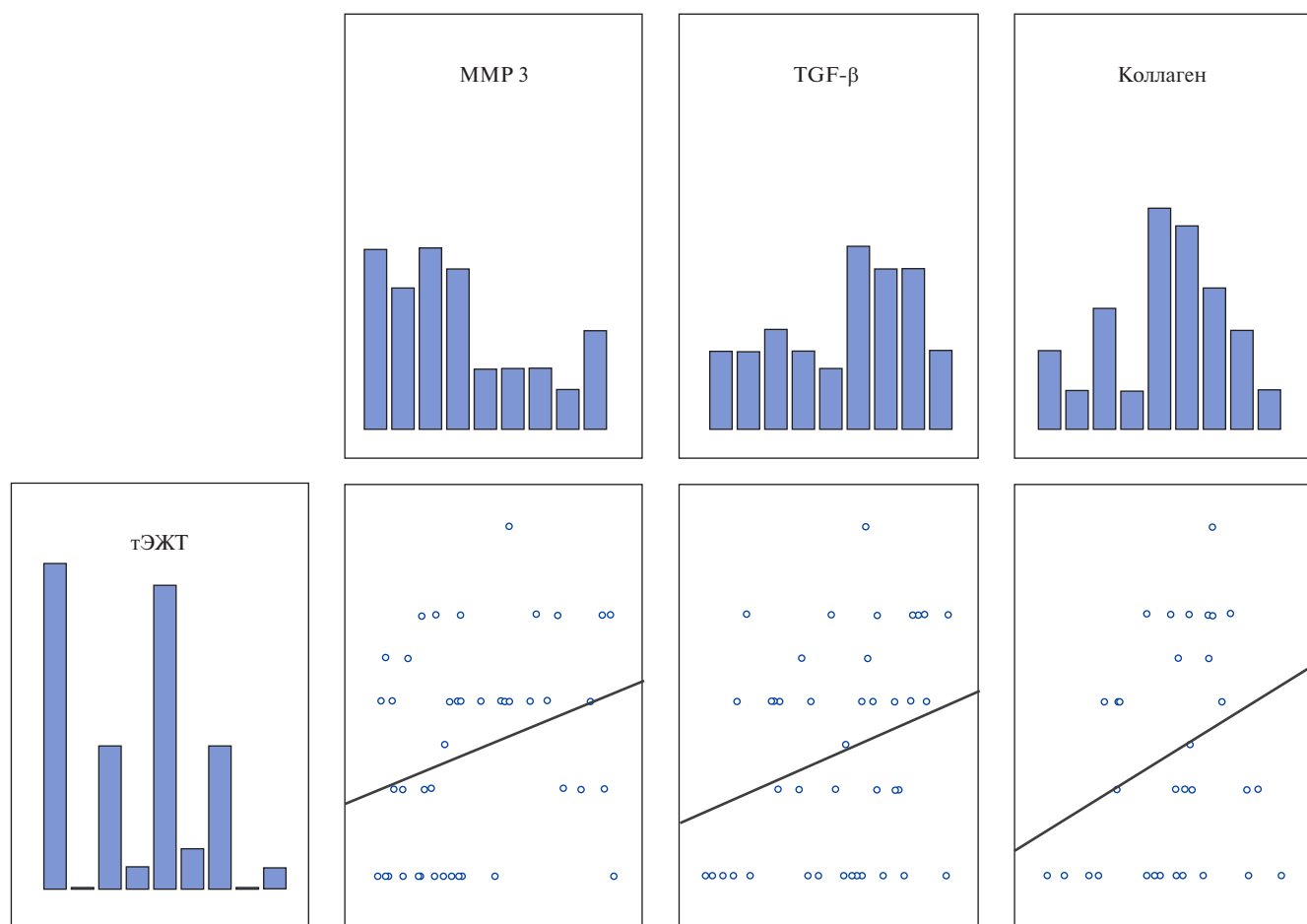


Рис. 3. Взаимосвязь тЭЖТ с маркерами фиброза миокарда (корреляционный анализ по Спирмену).

Сокращения: ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

Таблица 4

Взаимосвязь уровня адипокинов с уровнем маркером фиброза миокарда

Маркеры фиброза	ММП-3, нг/мл	Коллаген, пг/мл	TGF-β, нг/мл	VEGFA, пг/мл	PICP, пг/мл
Адипокины					
Адипонектин, мг/мл	$r=-0,59$ $p=0,69$	$r=-0,15$ $p=0,30$	$r=-0,07$ $p=0,62$	$r=-0,25$ $p=0,09$	$r=-0,31$ $p=0,03$
Лептин, нг/мл	$r=0,28$ $p=0,049$	$r=0,13$ $p=0,38$	$r=0,14$ $p=0,32$	$r=0,19$ $p=0,19$	$r=0,23$ $p=0,12$
СЛИ, усл. ед.	$r=0,29$ $p=0,16$	$r=0,14$ $p=0,35$	$r=0,05$ $p=0,71$	$r=0,31$ $p=0,04$	$r=0,21$ $p=0,14$

Примечание: p — достигнутый уровень значимости, r — коэффициент корреляции.

Сокращения: ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, СЛИ — свободный лептиновый индекс, PICP — тромбоцитарный фактор роста, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, VEGFA — васкулоэндотелиальный фактор роста.

не было выявлено корреляционных связей с ИМТ, основными и дополнительными метаболическими факторами риска, маркерами фиброза миокарда. Это объясняется тем, что ИМТ отражает степень общего ожирения, при котором значительная часть жировой ткани представлена инертным подкожным жиром, в котором не вырабатываются провоспалительные нейрогуморальные факторы, в отличие от висцераль-

ной нейрогуморально активной жировой ткани. Возможно, поэтому в ряде исследований ожирение по ИМТ не ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска. А висцеральная жировая ткань, в том числе ЭЖТ — это источник провоспалительных цитокинов, таких как, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-10 СРБ и других [9]. Провоспалительные цитокины ФНО-α, ИЛ-1, СРБ запускают синтез ММП [10] и приводят

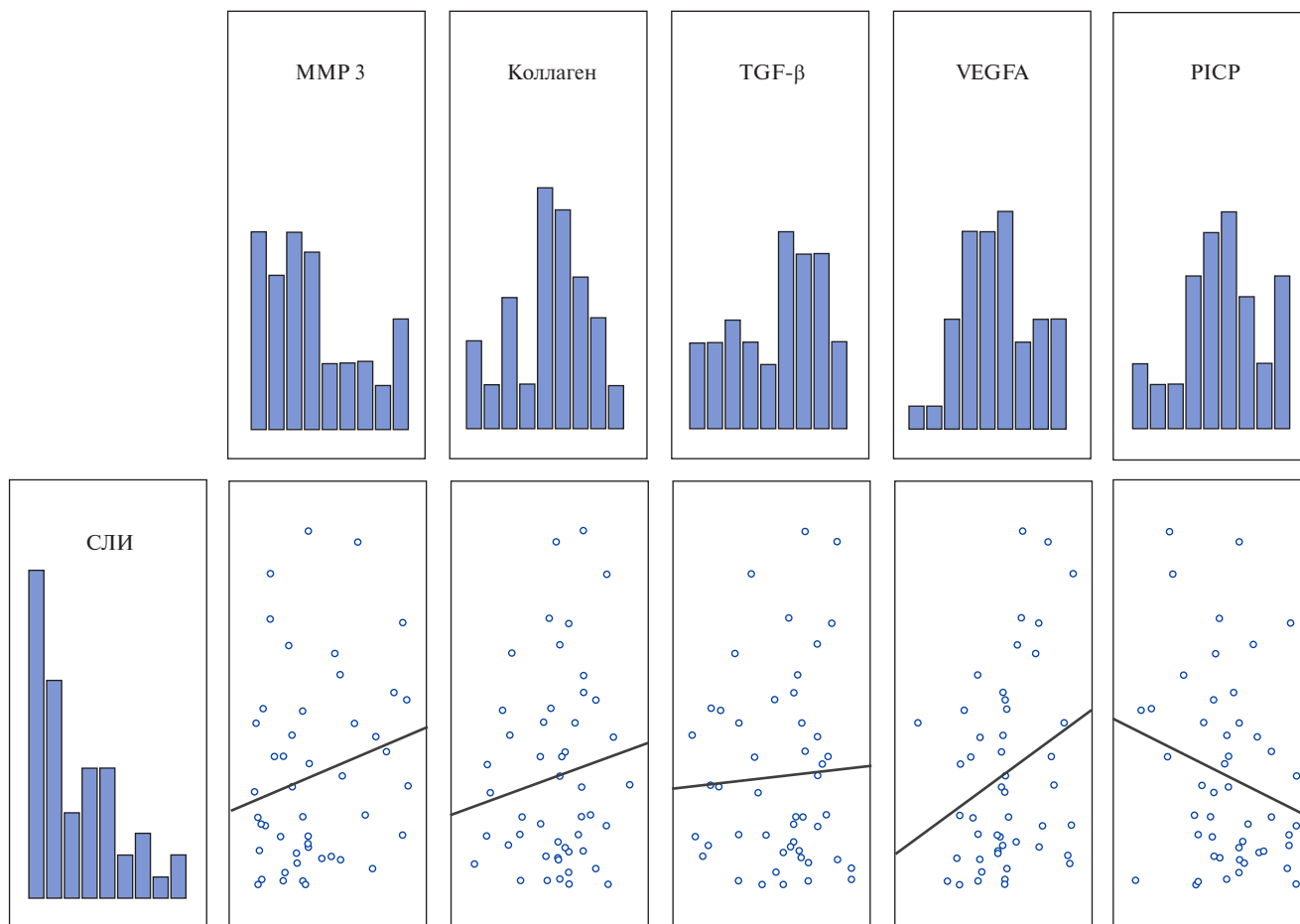


Рис. 4. Взаимосвязь СЛИ с уровнем маркеров фиброза миокарда (корреляционный анализ по Спирмену).

Сокращения: СЛИ — свободный лептиновый индекс, ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, PICP — тромбоцитарный фактор роста, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, VEGFA — васкулоэндотелиальный фактор роста.

к повышению уровня других маркеров фиброза миокарда [11, 12], которые активируют миокардиальные фибробласты.

Заключение

Ранее было доказано, что дизадиipoцитоз может приводить к развитию фиброза миокарда и нарушению диастолической функции сердца, которая происходит за счет его скованности жировым “панцирем”, гипертрофии и фиброза миокарда [13]. В проведенном нами исследовании была показана взаимосвязь тЭЖТ с уровнями провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6), адипокинов (лептин и адипонектин) и маркеров фиброза миокарда (ММП-3, TGF-β и коллагеном). Также нами пока-

зано, что у пациентов с ЭО развивается ЛР, которая взаимосвязана с маркером фиброза VEGFA.

Известно, что ЭО ассоциируется с нарушенной диастолической функцией левого желудочка [13, 14]. Наши данные позволяют предположить, что повышенные уровни профибротических факторов у больных с увеличением тЭЖТ ≥ 7 мм могут быть маркерами наличия доклинических, а значит более ранних признаков липотоксического фиброза миокарда, не выявленного при эхокардиографическом исследовании в виде диастолической дисфункции.

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

Литература/References

1. Izaola O, de Luis D, Sajoux I, et al. Inflammation and obesity (lipoinflammation). *Nutr Hosp*. 2015;31(6):2352-8. doi:10.3305/nh.2015.31.6.8829.
2. Murtazaliev PM, Karelkina EV, Shishkova AA, et al. Pilot project "Improvement of medical care for patients with chronic heart failure": results of the first stage. *Russ J Cardiol*. 2018;23(12):44-50. (In Russ.) Муртазалиева П.М., Карелкина Е.В., Шишкова А.А., и др. Пилотный проект Совершенствование медицинской помощи больным хронической сердечной недостаточностью: результаты I этапа. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(12):44-51. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-44-51.
3. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2360-72. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.509.
4. Ouchi N, Parker JL, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97. doi:10.1038/nri2921.
5. Wu D, Li L, Wu LL. Research Progress of Adipokines in Cardiac Fibrosis Sheng Li Ke Xue Jin Zhan. 2015;46(6):401-7.
6. Donoso MA, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, et al. Increased leptin/adiponectin ratio and free leptin index are markers of insulin resistance in obese girls during pubertal development. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(5):363-70. doi:10.1159/000356046.
7. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *JASE* 2009;22(12):1311-9. doi:10.1016/j.echo.2009.10.013.
8. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Ott AV, et al. Epicardial obesity and a range of metabolic risk factors relation with the prevalence index of coronary atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(2):35-40. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Отт А.В., и др. Взаимосвязь эпикардального ожирения и ряда метаболических факторов риска с индексом распространенности коронарного атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(2):35-40. doi:10.15829/1728-8800-2015-2-35-40.
9. Xu Y, Cheng X, Hong K, et al. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a metaanalysis. *Coron Artery Dis*. 2012;23:227-33. doi:10.1097/MCA.0b013e328351ab2c.
10. Drapkina OM, Emelyanov IM. Fibrosis and atrial fibrillation — mechanisms and Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2013;19(6):487-94. (In Russ.) Драпкина О.М., Емельянов А.В. Фиброз и фибрилляция предсердий — механизмы и лечение. *Артериальная гипертензия*. 2013;19 (6):491-4. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-6-487-494.
11. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):797. doi:10.3390/ijms17070797.
12. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, et al. Cmr quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2013; 6:944-54. doi:10.1016/j.jcmg.2013.05.013.
13. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media 2016. p 155 (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. p 155. ISBN 978-5-9704-3988-3.
14. Gritsenko OV, Chumakova GA, Shevlyakov IV, Trubina EV. The mechanisms of heart failure development in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):81-6. (In Russ.) Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Шевляков И.В., Трубина Е.В. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):81-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-81-86.

Толщина эпикардиальной жировой ткани и биомаркеры воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с выраженностью коронарного атеросклероза

Кошельская О.А.¹, Суслова Т.Е.¹, Кологривова И.В.¹, Марголис Н.Ю.², Журавлева О.А.¹, Харитонов О.А.¹, Кравченко Е.С.¹, Винницкая И.В.¹, Карпов Р.С.¹

Цель. Изучить характер взаимосвязей толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), биомаркеров воспаления и метаболической дисфункции у пациентов с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС) и различной выраженностью коронарного атеросклероза.

Материал и методы. Исследование составили 89 пациентов (47 мужчин и 42 женщины) с документированной стабильной ИБС в возрасте 62,2±6,5 лет, у которых оценивали наличие и выраженность коронарного атеросклероза по данным ангиографии с расчетом индекса Gensini Score (GS). Проводили ультразвуковую оценку тЭЖТ. Определяли содержание глюкозы, липидных фракций, апобелков, С-реактивного белка высокочувствительным методом (hsCRP), провоспалительных цитокинов и адипокинов.

Результаты. В общей выборке пациентов медиана индекса GS составила 13,5 (3,5; 43) баллов, медиана тЭЖТ — 4,93 (3,95; 6,0) мм, медиана hsCRP — 2,1 (1,02; 3,65) мг/л. Корреляционные взаимосвязи индекса GS с индексом массы тела, окружностью талии, тЭЖТ, hsCRP, показателями липидного и углеводного обмена в общей группе пациентов отсутствовали. В ходе линейного регрессионного анализа установлен независимый вклад hsCRP >2,1 мг/л в формирование первых двух тертилей выборки значений GS (при 0 ≤ GS ≤ 28 оценка коэффициента парной линейной регрессии hsCRP на GS $\beta=0,55$ при уровне значимости $p=0,0221$), тогда как у пациентов со значениями индекса GS из третьей тертилии (GS >28 баллов) рост этого показателя имел независимую ассоциацию с возрастанием тЭЖТ (оценка коэффициента парной линейной регрессии тЭЖТ на GS $\beta=0,56$ при уровне значимости $p=0,0015$). Диапазон изменений hsCRP не влиял на значение оценки коэффициента β в моделях парной линейной регрессии у пациентов с GS >28 баллов ($n=29$) и в подгруппе пациентов с GS >28 и hsCRP >2,1 мг/л ($n=18$).

Заключение. Установлено отсутствие независимой ассоциации между тЭЖТ и незначительными или умеренной выраженности атеросклеротическими поражениями коронарных артерий (при значениях индекса GS ≤ 28 баллов) у пациентов с документированной ИБС, тогда как независимым маркером возрастания индекса GS является содержание hsCRP, превышающее 2,1 мг/л. Независимый вклад в формирование выраженного КА (при значениях индекса GS >28 баллов) в равной степени вносят и утолщение ЭЖТ, и умеренно повышенный уровень hsCRP.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.

Кошельская О.А.* — д.м.н., профессор, в.н.с., отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-6679-1269, Суслова Т.Е. — к.м.н., в.н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-9645-6720, Кологривова И.В. — к.м.н., н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-4537-0008, Марголис Н.Ю. — к.т.н., доцент кафедры теории вероятностей и математической статистики, ORCID: 0000-0001-8890-9814, Журавлева О.А. — к.м.н., н.с., отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0003-0106-6813, Харитонов О.А. — лаборант исследователь, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-2818-5882, Кравченко Е.С. — м.н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-1235-9956, Винницкая И.В. — врач-кардиолог, консультативно-диагностическое отделение, ORCID: 0000-0002-6489-0650, Карпов Р.С. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ, ORCID: 0000-0002-7011-4316.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
koshel@live.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарный атеросклероз, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, GS — индекс Gensini Score, HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, IL-6 — интерлейкин-6, UCP-1 — термогенин-1.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):20–26

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-20-26>

Ключевые слова: толщина эпикардиальной жировой ткани, биомаркеры воспаления, коронарный атеросклероз, индекс Gensini Score.

Рукопись получена 20.02.2019

Рецензия получена 18.03.2019

Принята к публикации 25.03.2019



Epicardial fat thickness and biomarkers of inflammation in patients with stable coronary artery disease: correlation with the severity of coronary atherosclerosis

Koshelskaya O. A.¹, Suslova T. E.¹, Kologrivova I. V.¹, Margolis N. Yu.², Zhuravleva O. A.¹, Kharitonova O. A.¹, Kravchenko E. S.¹, Vinnitskaya I. V.¹, Karpov R. S.¹

Aim. To study the relationship between the epicardial fat thickness (EFT), biomarkers of inflammation and metabolic dysfunction in patients with coronary artery disease (CAD) and various severity of coronary atherosclerosis.

Material and methods. The study consisted of 89 patients (47 men and 42 women) with stable CAD at the age of 62,2±6,5 years, who assessed the presence and severity of coronary atherosclerosis according to angiography with the calculation of the Gensini Score (GS). We conducted an ultrasonic evaluation of the EFT. We determined the content of glucose, lipid fractions, apoproteins, pro-inflammatory cytokines and adipokines, C-reactive protein by a highly sensitive method (hsCRP).

Results. In the total sample of patients, the median GS index was 13,5 (3,5; 43) points, the median EFT was 4,93 (3,95; 6,0) mm, the median hsCRP was 2,1 (1,02; 3,65) mg/l.

There were no correlation relationships between the GS index and the body mass index, waist circumference, EFT, hsCRP, lipid and carbohydrate metabolism in the general group of patients. In the course of linear regression analysis, an independent contribution of hsCRP >2,1 mg/l to the formation of the first two tertiles of a sample of GS values was established (0 ≤ GS ≤ 28, paired linear regression hsCRP at GS $\beta=0,55$, $p=0,0221$), whereas in patients with GS values from the third tertile (GS >28 points), the growth of this parameter had an independent association with an increase in the EFT (estimation of the coefficient of paired linear regression of the EFT on GS $\beta=0,56$, $p=0,0015$). The range of hsCRP changes did not affect the value of the β coefficient in paired linear regression models in patients with GS >28 points ($n=29$) and in the subgroup of patients with GS >28 and hsCRP >2,1 mg/l ($n=18$).

Conclusion. The absence of an independent association between EFT and minor or moderate severity of atherosclerotic lesions of the coronary arteries (for GS ≤ 28 points) in patients with CAD, while an independent marker of GS index increase is higher than 2,1 mg/l. An independent contribution to the formation of a severe coronary atherosclerosis (with a GS value of >28 points) is equally made by thickening of EFT, and a moderately elevated level of hsCRP.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):20–26

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-20-26>

Key words: epicardial fat thickness, biomarkers of inflammation, coronary atherosclerosis, Gensini Score.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;

²National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.

Koshelskaya O. A. ORCID: 0000-0002-6679-1269, Suslova T. E. ORCID: 0000-0001-9645-6720, Kologrivova I. V. ORCID: 0000-0003-4537-0008, Margolis N. Yu. ORCID: 0000-0001-8890-9814, Zhuravleva O. A. ORCID: 0000-0003-0106-6813, Kharitonova O. A. ORCID: 0000-0002-2818-5882, Kravchenko E. S. ORCID: 0000-0002-1235-9956, Vinnitskaya I. V. ORCID: 0000-0002-6489-0650, Karpov R. S. ORCID: 0000-0002-7011-4316.

Received: 20.02.2019 **Revision Received:** 18.03.2019 **Accepted:** 25.03.2019

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) является метаболически активным эктопическим депо висцерального и периваскулярного жира, не отделенного фасцией от миокарда и коронарных артерий, и при патологических условиях способна активировать локальную и паракринную секрецию различных медиаторов атерогенеза [1]. Хотя во многих исследованиях показано, что эпикардальное ожирение может рассматриваться как визуальный суррогатный маркер коронарного атеросклероза и его выраженности [2–4], патофизиологические механизмы, опосредующие связь эпикардального ожирения с развитием атеросклероза, все еще нуждаются в уточнении, до сих пор не установлены независимый характер связи толщины ЭЖТ (тЭЖТ) с коронарным атеросклерозом и ее диагностическая ценность в качестве инструмента для стратификации индивидуального риска пациентов с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС). Исходя из воспалительной концепции атеросклероза, измерение уровня биомаркеров хронического субклинического воспаления широко используется для определения степени сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС. Тем не менее, имеющиеся данные об ассоциации повышенного содержания С-реактивного белка (hsCRP) с коронарной болезнью сердца весьма противоречивы: от признания их тесной взаимосвязи [5] до ее отрицания [6, 7]. Поскольку депо ЭЖТ имеет доказанную независимую ассоциацию с повышенным уровнем hsCRP [8], не исключено, что выраженность накопления ЭЖТ и ее дисфункции может также определять те или иные взаимодействия между содержанием hsCRP и коронарным атеросклерозом (КА). В современной литературе отсутствуют исчерпывающие сведения о характере взаимосвязей между тЭЖТ, активностью хронического субклинического воспаления и выраженностью коронарного атеросклероза; недостаточно изучены особенности ассоциации этих процессов на разных этапах атерогенеза. Цель настоящего исследования: изучить потенциальные взаимосвязи толщины ЭЖТ, биомаркеров воспаления и степени метаболической дисфункции с различной

выраженностью КА, оцененного с помощью шкалы Gensini Score у пациентов с документированной хронической ИБС.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации, протокол исследования одобрен независимым локальным этическим комитетом. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 40 до 70 лет с документированной стабильной ИБС, которым была выполнена диагностическая коронароангиография. Все пациенты дали информированное согласие на участие и обработку результатов обследования.

Критериями исключения являлись перенесенное менее 6 мес назад острое осложнение атеросклероза, любое воспалительное заболевание; сахарный диабет с неудовлетворительным контролем гликемии и $HbA_{1c} > 10\%$ или уровнем гликемии в течение суток > 11 ммоль/л; хроническая болезнь почек выше С3б, фракция выброса левого желудочка $< 40\%$; онкологические, гематологические и иммунные заболевания.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика включенных пациентов. Как видно, исследование составили 89 мужчин и женщин с документированной стабильной ИБС в возрасте $62,2 \pm 6,5$ лет, около половины пациентов страдали сахарным диабетом типа 2 (СД2), такая же доля — курильщики. Метаболические нарушения, которые соответствовали критериям метаболического синдрома [9], определялись у 72% больных. Гемодинамически значимые стенозы хотя бы одной из основных коронарных артерий установлены у 68,6% пациентов, у 23,6% пациентов имела место микрососудистая патология, в остальных случаях изменения коронарных артерий были нестенозирующими.

Всем пациентам проводили селективную коронароангиографию на ангиографическом комплексе Cardio-scop-V и компьютерной системе Digitron-3NAC, Siemens (Германия), сотрудниками отделения

Таблица 1
Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов (n=89)

Показатель	
Пол (мужчины/женщины)	47/42
Возраст, лет	60,2±6,5
Доля пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, n (%)	32 (36%)
Длительность ИБС, годы*	2 (1; 5)
Доля пациентов с сахарным диабетом 2 типа, n (%)	37 (41,6%)
Длительность сахарного диабета, годы*	5,5 (2; 12)
Доля пациентов с артериальной гипертензией, n (%)	18 (20,2)
Длительность артериальной гипертензии, годы*	10 (5; 15)
Систолическое АД, мм рт.ст.	127,2±14,1
Диастолическое АД, мм рт.ст.	77,7±8,4
Доля пациентов-курильщиков, n (%)	37 (41,6%)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,1±4,3
Доля пациентов с избыточной массой тела, n (%)	42 (47,2%)
Доля пациентов с ожирением, n (%)	42 (47,2%)
Окружность талии, см	102,5±13,9
Окружность бедер, см	104,7±8,1
Окружность талии/окружность бедер	0,96±0,1
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,92±1,28
Терапия статинами, n (%)	63 (70,8%)
HbA _{1c} (пациенты с сахарным диабетом), %	7,74±1,44
Антигипертензивная терапия, n (%)	
блокаторы РААС	68 (76,4%)
β-адреноблокаторы	64 (71,9%)
антагонисты кальция	26 (29,2%)
тиазидные диуретики	22 (24,7%)
β-адреноблокаторы и диуретики	17 (19,1%)

Примечание: * — данные представлены как Me ((Q_{25%}; Q_{75%})).

Сокращения: АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

рентгенхирургических методов диагностики и лечения (руководитель — к.м.н. Баев А. Е.). Выраженность поражения коронарного русла оценивалась по величине индекса Gensini score.

Толщину эпикардиальной жировой ткани определяли сонографически из парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка в конце систолы [10]. Измерения проводили в течение 3 сердечных циклов, за значение показателя тЭЖТ принимали среднее из 3 последовательных величин.

Степень общего ожирения оценивали по уровню индекса массы тела (ИМТ), наличие абдоминального ожирения — с помощью измерения окружности талии (ОТ).

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание С-реактивного белка высокочувствительным методом (Biomerica, Германия), инсулина (AccuBind, США), интерлейкина (IL)-6 (Вектор-БЕСТ, Россия), фактора некроза опухолей (TNF)-α (Affymetrix, eBioscience, США), рези-

Перемен.: GS, Распред.: Экспоненциальное
Критерий Хи-квадрат = 4,40602, cc = 6 (скорр.), p=0,62191

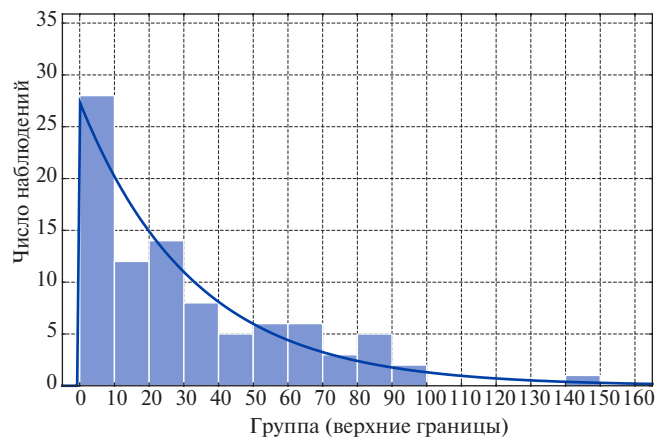


Рис. 1. Гистограмма выборочных значений индекса GS.

стина (Mediagnost, Германия), лептина (Mediagnost, Германия), адипонектина (Assaypro, США), аполипопротеина A1 (DiaSys, Германия). Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом. Исследовали липидный спектр крови (содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), (наборы ЗАО “Диакон-ДС”, Россия). Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом, процентное содержание HbA_{1c} в крови определяли иммунотурбидиметрическим методом (DiaSys, Германия).

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Для описания признаков с отличным от нормального распределением использовались медиана и межквартильный размах — 25-й и 75-й процентиля. Различия числовых характеристик в независимых группах пациентов выявлялись с помощью критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллеса. При исследовании связей количественного индекса Gensini Score (GS) с различными биомаркерами определялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена (Rs). В случаях, когда удавалось выявить статистически значимую корреляционную связь индекса GS с изучаемыми биомаркерами, строились модели линейной регрессии. Оценка взаимосвязи между индексом GS и качественными признаками проводилась с использованием четырехпольных таблиц сопряженности признаков. Результаты статистического анализа принимались как статистически значимые при уровне значимости p<0,05.

Результаты и обсуждение

Гистограмма распределения выборочных значений индекса GS приведена на рисунке 1. Как видно,

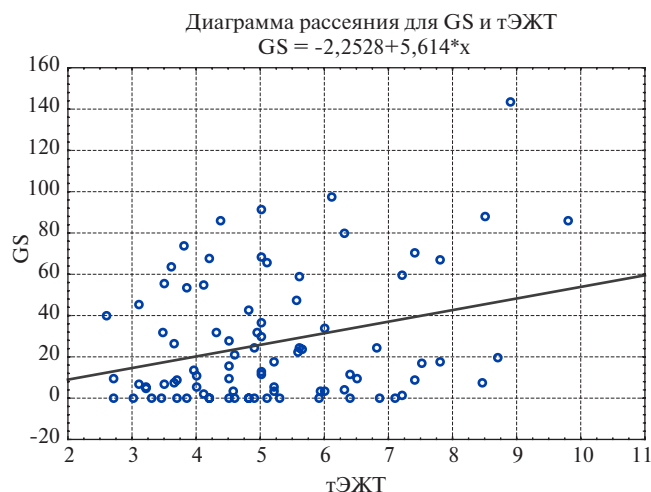


Рис. 2. Диаграмма рассеяния для значений индекса GS и тЭЖТ.

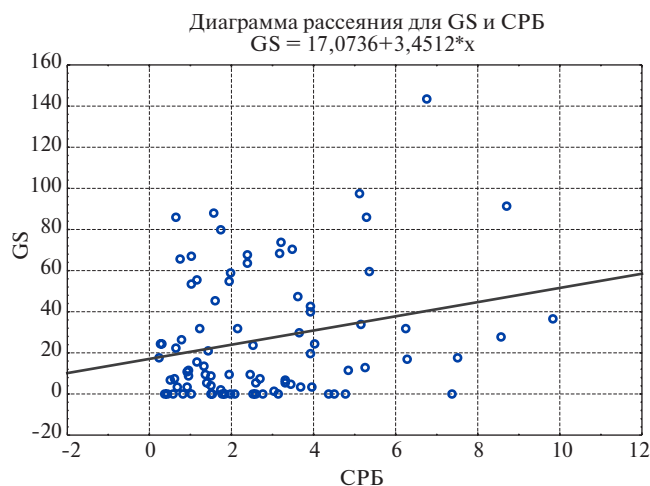


Рис. 3. Диаграмма рассеяния для значений индекса GS и hsСРБ.

Таблица 2

Корреляционные связи между изученными показателями у пациентов с ИБС

Показатели	Индекс GS	ИМТ	ОТ	тЭЖТ	ХС-ЛВП	ТГ	hsСРБ	IL-6	Лептин	Адипонектин
Индекс GS					-0,25			0,33		
ИМТ				0,47		0,25	0,29		0,60	
ОТ				0,36			0,25			-0,26
тЭЖТ		0,47	0,36						0,36	
ХС-ЛВП	-0,25					-0,28		-0,23		0,39
ТГ		0,25			-0,28		0,23			-0,23
hsСРБ		0,29	0,25			0,23		0,40	0,24	0,40
IL-6	0,33				-0,23		0,40			
Лептин		0,60		0,36			0,24			0,27
Адипонектин			-0,26		0,39	-0,23	0,40		0,27	

Примечание: все указанные корреляции значимы, $p < 0,05$.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ТГ — триглицериды, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, GS — индекс Gensini Score, hsСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, IL-6 — интерлейкин-6.

выборка значений индекса GS имеет большой размах: от 0 (у 21 пациента) до 144 баллов. На рисунках 2 и 3 представлены диаграммы рассеяния, характеризующие зависимость индекса GS от показателя тЭЖТ и содержания hsСРБ.

В общей группе пациентов медиана индекса GS составила 13,5 (3,5; 43) баллов, медиана тЭЖТ — 4,93 (3,95; 6,0) мм, медиана hsСРБ — 2,1 (1,02; 3,65) мг/л. Корреляционные взаимосвязи индекса GS во всем его диапазоне с возрастом, полом, ИМТ, ОТ, тЭЖТ, hsСРБ, ОХС, ХС-ЛВП, ТГ и показателями углеводного метаболизма в общей группе пациентов отсутствовали, но были установлены ассоциации индекса GS с содержанием IL-6 ($R_s = 0,33$) и ХС-ЛВП ($R_s = -0,25$) (табл. 2). Наши данные согласуются с результатами, полученными Caselli C, et al. (2015), которые в ходе проведения многофакторного анализа показали, что определение концентраций IL-6 и ХС-ЛВП позволяет предсказать наличие, выраженность

и тяжесть КА, определенного методом компьютерной томографии [11]. Вместе с тем, значения тЭЖТ в нашей выборке не имели корреляционных связей не только с индексом GS, но и с биомаркерами воспаления, показателями липидного и углеводного метаболизма, и демонстрировали линейные ассоциации с ИМТ ($R_s = 0,47$), наличием абдоминального ожирения ($R_s = 0,42$), ОТ ($R_s = 0,36$) и лептином ($R_s = 0,36$). Следует отметить, что утолщение тЭЖТ ≥ 5 мм определялось у 21 пациента (24%) с общим и абдоминальным ожирением (10 мужчин и 11 женщин) без документированного КА или с незначительными изменениями коронарных артерий.

Поскольку выборочные значения индекса GS имели распределение с “тяжелым нулем” (zero-inflated), вся когорта пациентов была разделена на три подгруппы по тертилям для шкалы GS: 0-5 баллов ($n = 30$), 6-28 баллов ($n = 30$) и более 28 баллов ($n = 29$). Пациенты первых двух тертилей были объе-

Таблица 3

**Клинические характеристики, толщина эпикардиальной жировой ткани
и лабораторные показатели у пациентов с ИБС в зависимости от наличия
и выраженности коронарного атеросклероза, оцененного по индексу GS (Me (Q_{25%}; Q_{75%}))**

	Группа 1 (n=60) Индекс GS 0-28 баллов	Группа 2 (n=29) Индекс GS >28 баллов	p
Индекс GS, баллы	5,25 (0; 12,5)	60 (43; 74)	0,000
Муж/жен	29 (48,3%)/31 (51,7%)	18 (62,1%)/11 (37,9%)	
Возраст, годы	61,5 (56; 66,5)	60 (55; 65)	
Курение, п (%)	20 (33,3%)	17 (58,6%)	0,03
Пациенты с СД2, п (%)	18 (30)	10 (34,5)	
Липидснижающая терапия, п (%)	41 (68,3%)	22 (75,9%)	
ИМТ, кг/м ²	29,6 (27,7; 31,1)	30 (26,3; 33,3)	
ОТ, см	100 (94; 105)	102,5 (90; 108)	
тЭЖТ, мм	4,85 (3,90; 5,97)	5,0 (4,1; 6,1)	
hsCRP, мг/л	1,87 (0,94; 3,36)	3,14 (1,6; 5,12)	0,04
IL-6, пг/мл	1,36 (1,01; 1,85)	2,23 (1,48; 3,31)	0,003
TNF-α, пг/мл	0,50 (0,48; 0,91)	0,42 (0,30; 0,70)	
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,50 (1,86; 3,63)	2,72 (2,29; 3,80)	
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,08 (0,96; 1,32)	1,00 (0,83; 1,12)	0,04
Триглицериды, ммоль/л	1,43 (1,13; 2,06)	1,57 (1,13; 2,01)	
Индекс атерогенности	2,96 (2,23; 4,49)	3,49 (2,80; 4,95)	
АпоА1, мг/дл	151,6 (133,0; 170,2)	128,0 (106,8; 156,8)	0,005
HbA _{1c} , %	6,34 (5,63; 7,20)	6,01 (5,40; 6,90)	
Лептин, нг/мл	18,3 (7,7; 32,8)	15,2 (6,9; 26,4)	
Резистин, нг/мл	4,51 (3,48; 5,11)	4,75 (3,89; 5,62)	
Адипонектин, нг/мл	9,23 (6,20; 13,25)	7,59 (5,21; 10,26)	

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, GS — индекс Gensini Score, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, IL-6 — интерлейкин-6, TNF-α — фактор некроза опухоли α.

динены в группу 1 (GS ≤28 баллов, n=60), и проведен анализ изученных показателей в сравнении с группой 2 пациентов из третьей тертили для шкалы GS, имеющих выраженный КА (GS >28, n=29) (табл. 3).

Как видно, значимые межгрупповые различия по полу, возрасту, значениям артериального давления (АД), ИМТ, тЭЖТ, содержанию в крови ХС-ЛНП, ТГ, HbA_{1c} и адипокинов, а также доле пациентов с СД2 и получавших липидснижающую терапию, отсутствовали, тогда как среди пациентов гр. 2 значимо больше была доля курильщиков, выше значения индекса атерогенности и ниже уровень апоА1, что отражает закономерное снижение антиатерогенного потенциала ХС-ЛВП у пациентов с выраженным КА. Кроме того, пациенты гр. 2 характеризовались более высоким содержанием в крови hsCRP, в сравнении с пациентами гр. 1, у которых существенно чаще определялись концентрации hsCRP <1 мг/л (табл. 4).

Поскольку дисфункциональная ЭЖТ является атерогенным триггером и может секретировать как локальные, так и системные медиаторы атерогенеза, что способствует системному образованию свободных радикалов и развитию хронического субклинического воспаления [1], нам представлялось важным

установить, может ли количественная оценка тЭЖТ независимо от других факторов предсказывать наличие и выраженность КА у пациентов с документированной ИБС.

В ходе корреляционного анализа в группе пациентов с отсутствием КА и его незначительной или умеренной выраженностью (гр. 1 GS ≤28, n=60) значимых взаимосвязей индекса GS с показателями общего, абдоминального ожирения, тЭЖТ, биомаркерами воспаления и метаболическими параметрами не определялось. Вместе с тем, после применения группировочного ограничения по уровню hsCRP более медианы (>2,1 мг/л) по данным линейного регрессионного анализа у этих пациентов был установлен независимый вклад hsCRP >2,1 мг/л в формирование невысоких значений индекса GS, отражающих начальные этапы развития атерогенеза (табл. 5).

При проведении линейного регрессионного анализа у пациентов с выраженным КА (гр. 2, индекс GS >28 баллов) был отмечен рост индекса GS с возрастанием значений тЭЖТ (табл. 6), причем независимо от диапазона изменений hsCRP, поскольку оценка коэффициента beta в модели парной линейной регрессии в гр. 2 практически не отличалась

Таблица 4

Распределение пациентов по уровням hsCRP в зависимости от диапазона значений индекса GS

Значения индекса GS	hsCRP <1 мг/л, n (%)	hsCRP 1-3 мг/л, n (%)	hsCRP ≥3 мг/л, n (%)
Гр. 1: 0-28 баллов	16 (83,1%)	24 (58,6%)	20 (48,3%)
Гр. 2: >28 баллов	2 (16,9%)*	12 (41,4%)	15 (51,7%)

Примечание: * — различия между гр. 1 и гр. 2 статистически значимы ($p < 0,0001$).

Сокращения: GS — индекс Gensini Score, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок.

Таблица 5

Модель парной линейной регрессии hsCRP на индекс GS при GS ≤28 баллов и содержании в крови hsCRP >2,1 мг/л (n=17)

	Коэффициент beta*	Стандартная ошибка beta*	p
Индекс GS	0,55	0,22	0,0221

Примечание: * — различия между гр. 1 и гр. 2 статистически значимы ($p < 0,0001$).

Сокращения: GS — индекс Gensini Score, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок.

Таблица 6

Модель парной линейной регрессии толщины ЭЖТ на индекс GS при GS >28 баллов (n=29)

	Коэффициент beta*	Стандартная ошибка beta*	p
Толщина ЭЖТ	0,56	0,16	0,0015

Примечания: * — различия между гр. 1 и гр. 2 статистически значимы ($p < 0,0001$). Коэффициент конкордации $R^2=0,52$.

Сокращения: GS — индекс Gensini Score, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок.

от оценки этого коэффициента в подгруппе пациентов гр. 2, имеющих hsCRP >2,1 мг/л ($\beta^*=0,555$, $p=0,0178$).

Результаты нашего исследования показывают, что прямая линейная связь между тЭЖТ и значениями индекса GS, отражающими незначительные либо умеренной выраженности изменения коронарных артерий, отсутствует, а его независимой детерминантой является содержание hsCRP, превышающее 2,1 мг/л. Вместе с тем, независимая ассоциация между тЭЖТ и индексом GS определяется лишь в случае выраженного КА (при GS >28 баллов), причем вне четкой зависимости от диапазона изменений hsCRP. Хотя в ряде поперечных исследований и исследований “случай-контроль” показано существование ассоциации между повышенными концентрациями hsCRP и тяжестью КА [5], имеются данные и об отсутствии этой зависимости [6-7]. Полученные нами результаты позволяют предположить, что именно на начальных этапах развития КА превышение концентрации hsCRP более 2,1 мг/л может иметь важное патогенетическое значение, не зависящее от наличия или отсутствия эпикардального ожирения, тогда как на стадии выраженного КА степень последнего в равной мере определяется и избыточным накоплением ЭЖТ, и повышенным содержанием hsCRP. Нельзя исключить, что именно фазный характер взаимодействия ЭЖТ с биомаркерами воспаления на разных стадиях атерогенеза может быть причиной получен-

ных прежде противоречивых результатов о вкладе в выраженность КА и тЭЖТ [3, 5-7, 12].

Следует отметить, что в нашем исследовании группы пациентов с различной выраженностью КА демонстрировали отсутствие различий по тЭЖТ. Это наблюдение не исключает наличие у пациентов с GS ≤28 ряда факторов, которые могли бы до некоторой степени “сглаживать” атерогенный потенциал депо ЭЖТ. В частности, в группе пациентов с индексом GS ≤28 имели место более высокое содержание ХС-ЛВП и белка апоА1, более низкий уровень hsCRP, а в общей выборке определялась отрицательная ассоциация между ХС-ЛВП и индексом GS. Результаты исследования Chechi K, et al. (2013) позволяют интерпретировать эти результаты под углом зрения их взаимосвязи с активностью депо ЭЖТ [13]. Так, авторы выявили более высокую, чем в медиастинальной и подкожной фракциях жира, экспрессию в депо ЭЖТ маркера бурой жировой ткани термогенина-1 (UCP-1), участвующего в процессах термогенеза, и установили прямую ассоциацию между экспрессией генов UCP-1 и концентрацией ХС-ЛВП в циркуляции, что указывает на протективные функции ЭЖТ [13]. Кроме того, полученные нами результаты об отсутствии в общей группе пациентов независимой связи тЭЖТ с выраженностью КА могут быть связаны с высокой долей участия в исследовании женщин, у которых роль депо ЭЖТ как атерогенного фактора может быть менее значительной, чем у мужчин [14], за счет кар-

диопротективных эффектов более высокой активности ароматазы подкожной жировой ткани [15].

Ограничениями нашего исследования является его одномоментный дизайн, небольшая выборка пациентов, не позволяющая установить потенциальные гендерные различия взаимосвязей выраженности КА с накоплением ЭЖТ и особенностями субклинического воспаления, некоторая условность разделения диапазона значений индекса GS и отсутствие статинов в схеме лечения на момент исследования у 29,2% пациентов.

Таким образом, результаты нашего исследования указывают на отсутствие у пациентов с документированной ИБС независимой ассоциации между тЭЖТ и незначительными или умеренной выраженности поражениями коронарных артерий (при значениях индекса GS ≤ 28

баллов), тогда как независимым маркером возрастания индекса GS у таких пациентов является содержание hsCRP $> 2,1$ мг/л. В формирование выраженного КА (при значениях индекса GS > 28 баллов) независимый вклад вносят и утолщение ЭЖТ, и повышенный уровень hsCRP, причем в равной степени. Полученные результаты предполагают, что фенотипические и функциональные свойства ЭЖТ по мере развития и прогрессирования атеросклероза способны существенно изменяться. В дальнейших исследованиях акцент должен быть смещен на сопоставление клеточных и молекулярных свойств ЭЖТ с ее количественной оценкой.

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

Литература/References

- Jacobellis G. Local and systemic effect of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):363-71. doi:10.1038/nrendo.2015.58.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. p. 200. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 200 с. ISBN 978-5-9704-3988-3.
- Meenakshi K, Rajendran M, Srikumar S, et al. Epicardial fat thickness: A surrogate marker of coronary artery disease — Assessment by echocardiography. *Indian Heart J*. 2016;68(3):336-41. doi:10.1016/j.ihj.2015.08.005.
- Ansari AM, Mohebbati M, Pousadegh F, et al. Is echocardiographic epicardial fat thickness increased in patients with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *Electronic Physician*. 2018;10(9):7249-58. doi:10.19082/7249.
- Habib SS, Al Masri A. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease. *J Clin Sci Res*. 2012;3:126-30. doi:10.15380/2277-5706.jcsr.12.021.
- Razban MM, Eslami M, Bagherzaden A. The relationship between serum levels of hs-CRP and coronary lesion severity. *Clujul Medical*. 2016;89(3):352-64. doi:10.15386/cjmed-633.
- Eltoft A, Arntzen KA, Hansen JB, et al. C-reactive protein in atherosclerosis — A risk marker but not a causal factor? A 13-year population-based longitudinal study: The Tromsø study. *Atherosclerosis*. 2017;263:293-300. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.001.
- Lai YH, Yun CH, Yang FS, et al. Epicardial adipose tissue relating to anthropometrics, metabolic derangements and fatty liver disease independently contributes to serum high-sensitivity C-reactive protein beyond body fat composition: a study validated with computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(2):234-41. doi:10.1016/j.echo.2011.09.018.
- Russian experts' consensus on metabolic syndrome problem in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prevention, and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(5):4-11. (In Russ.) Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(5):4-11.
- Jacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003;11:304-10. doi:10.1038/oby.2003.45.
- Caselli C, De Graaf MA, Lorenzoni V, et al. HDL cholesterol, leptin and interleukin-6 predict high risk coronary anatomy assessed by CT angiography in patients with stable chest pain. *Atherosclerosis*. 2015;241:55-61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.811.
- Iwayama T, Nitobe J, Watanabe T, et al. The role of epicardial adipose tissue in coronary artery disease in non-obese patients. *J. of Cardiol*. 2014;63:344-9. doi:10.1016/j.jjcc.2013.10.002.
- Cechi K, Blanchard PG, Mathieu P, et al. Brown fat like gene expression in the epicardial fat depot correlates with circulating HDL-cholesterol and triglycerides in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2264-70. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.008.
- Maimaituxun G, Shimabukuro M, Salim HM, et al. Gender-linked impact of epicardial adipose tissue volume in patients who underwent coronary artery bypass graft surgery or non-coronary valve surgery. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0177170. doi:10.1371/journal.pone.0177170.
- Kologrivova IV, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA, Suslova TE. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):3-10. (In Russ.) Кологринова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Суслова Т.Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(3):3-10. doi:10.14341/OMET201733-10.

Особенности ремоделирования сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциацией с ожирением в контексте концепции раннего старения

Бродовская Т. О.¹, Грищенко О. О.², Гришина И. Ф.¹, Перетолчина Т. Ф.¹

Цель. Проанализировать особенности ремоделирования камер сердца при обструктивном апноэ сна и его коморбидной ассоциации с ожирением в контексте концепции старения сердца.

Материал и методы. В исследование включен 101 человек, из них 41 пациент с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), 30 коморбидных пациентов с СОАС и ожирением, группу контроля составили 30 здоровых человек. Средний возраст обследованных составил 40,4±6,7 лет. Оценка СОАС проводилась методом кардиореспираторного мониторинга, структурно-функциональные особенности состояния сердца изучались с использованием метода эхокардиографии, рассчитан средний биологический возраст.

Результаты. Пациенты обеих исследуемых групп характеризовались структурно-геометрической перестройкой левых камер сердца, трансформацией физиологической эллипсоидной модели в сферическую (индекс сферичности ЛЖ 0,64±0,07 в группе контроля, 1,09±0,03 в группе СОАС, 1,01±0,03 в группе СОАС+ожирение, $p<0,05$), протекавшей, в сравнении со здоровыми лицами, на фоне гипертрофии левого желудочка (индекс массы миокарда ЛЖ составил 78,1±23,9 в группе здоровых лиц, 98,1±11,4 в группе СОАС и 116,0±29,4 в группе СОАС+ожирение, $p<0,01$). Систолическая функция в обеих исследуемых группах была сохранена, однако выявлена тенденция к напряжению адаптивных механизмов ремоделирования. Кроме того, в обеих группах выявлена диастолическая дисфункция, которая в группе СОАС связана со снижением эластичности стенок ЛЖ, а в группе СОАС+ожирение — и с нарушением эластичности, и с повышением жесткости стенок ЛЖ. Биологический возраст пациентов с СОАС на 14% превышает паспортный возраст, а при ассоциации СОАС и ожирения — на 39%.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о ремоделировании сердца и негативном влиянии нарушений дыхания во сне на сердечный возраст. В то же время сочетание СОАС с ожирением имеет аддитивный неблагоприятный эффект на процессы ремоделирования и биологический возраст пациентов.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):27–34
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-27-34

Ключевые слова: ожирение, нарушения сна, апноэ, ремоделирование сердца, сердечный возраст.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург; ²Федеральное казенное учреждение Центральный военный клинический госпиталь им. П. В. Мандрыка Министерства обороны России, Москва, Россия.

Бродовская Т. О.* — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-2847-4422, Грищенко О. О. — врач, ORCID: 0000-0001-8764-4877, Гришина И. Ф. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9004-3711, Перетолчина Т. Ф. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой профилактической, семейной и эстетической медицины с курсом пластической хирургии, ORCID: 0000-0001-5379-8121.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tbrod80@gmail.com

ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИСЛЖ — интегральный систолический индекс ремоделирования, ИСЛЖ — индекс сферичности левого желудочка, ИСЛП — индекс сферичности левого предсердия, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КДНС — конечно-диастолическое напряжение стенок, КСМС — конечно-систолический миокардиальный стресс, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 20.01.2019

Рецензия получена 08.02.2019

Принята к публикации 11.04.2019



Features of heart remodeling in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its comorbid association with obesity in the context of the senilism concept

Brodivskaya T. O.¹, Grishchenko O. O.², Grishina I. F.¹, Peretolchina T. F.¹

Aim. To analyze heart remodeling features in with obstructive sleep apnea syndrome and its association with obesity in the context of early cardiac aging.

Material and methods. The study included 101 men, 41 patients with obstructive sleep apnea (OSA), 30 comorbid patients with OSA and obesity, the control group consisted of 30 healthy people. The average passport age of the patients was 40,4±6,7 years. Evaluation of OSA was carried out by cardiorespiratory monitoring, structural and functional features of the heart condition were studied using the echocardiography method, the average biological age was calculated.

Results. Patients of both studied groups were characterized by structural and geometric rearrangement of the left heart chambers, transformation of physiological ellipsoid model into a spherical (left ventricle (LV) sphericity index 0,64±0,07 in the control group, 1,09±0,03 in the OSA group, 1,01±0,03 in the OSA + obesity group, $p<0,05$), LV hypertrophy (LV myocardial mass index was 78,1±23,9 in the group of healthy individuals, 98,1±11,4 in the OSA group and 116,0±29,4 in the OSA + obesity group, $p<0,01$). Systolic function in both study groups was preserved however, a tendency to stress of adaptive remodeling mechanisms was revealed. In addition, diastolic dysfunction was detected in both groups, in OSA group was associated with elasticity of

the LV wall decrease, and in the OSA + obesity group, both with a violation of elasticity and an increase in the LV wall stiffness. The biological age of patients with OSA is 14% higher than the passport age, and with the association of OSA and obesity, by 39%.

Conclusion. The obtained data prove impact of respiratory sleep disorders at heart remodeling as well as increased biological age. At the same time, the association of OSA with obesity has an additive adverse effect on the remodeling processes and the biological age of patients.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):27–34
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-27-34

Key words: obesity, sleep disorders, apnea, heart remodeling, cardiac age.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg; ²P. V. Mandryk Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Brodovskaya T. O. ORCID: 0000-0002-2847-4422, Grishchenko O. O. ORCID: 0000-0001-8764-4877, Grishina I. F. ORCID: 0000-0002-9004-3711, Peretolchina T. F. ORCID: 0000-0001-5379-8121.

Received: 20.01.2019 Revision Received: 08.02.2019 Accepted: 11.04.2019

Клинические и эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что ремоделирование камер сердца является не просто адаптивным процессом, а представляет собой самостоятельный, независимый от других важный фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако, несмотря на достигнутые в настоящее время успехи в изучении этого процесса, при ряде патологических состояний литературные данные, касающиеся особенностей ремоделирования левых камер сердца при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) и ожирении, крайне малочисленны и нередко носят противоречивый характер. Практически не изучены до настоящего времени остаются вопросы роли коморбидной ассоциации СОАС и ожирения в ремоделировании камер сердца и прежде всего в контексте раннего старения сердца.

Одной из актуальных проблем современной кардиологии остается оценка кардиоваскулярного риска. Общепринятые шкалы оценки кардиоваскулярного риска, основанные на календарном возрасте пациентов, в настоящее время подвергаются критике в связи с недоучетом такого фактора как биологический возраст пациента, который способен оказывать существенное влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Для преодоления этого недостатка учеными предлагается определение биологического возраста, синонимами которого являются “сосудистый возраст”, “сердечный возраст”, “возраст сердечно-сосудистого риска” [2-5]. Несмотря на определенные успехи в изучении влияния некоторых факторов, таких как дислипидемия, атеросклероз, на сердечный возраст, значение таких патологических состояний как СОАС и его коморбидной ассоциации с ожирением в изменении биологического возраста остается практически не изученным, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — проанализировать особенности ремоделирования камер сердца при обструктивном апноэ сна и его коморбидной ассоциации с ожирением в контексте концепции раннего сердечного старения.

Материал и методы

В соответствии с поставленной целью в исследование включен 101 человек. Первую группу составил 41 мужчина с СОАС, средний паспортный возраст которых составил $40,2 \pm 8,6$ лет ($p=0,8$), индекс массы тела (ИМТ) $22,7 \pm 2,3$ кг/м² ($p=0,03$), индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) 34 (9; 65) в час, средняя сатурация кислорода крови во время сна $91,1 \pm 4,0\%$. Вторая

группа представлена 30 коморбидными пациентами с СОАС и ожирением, средний паспортный возраст которых составил $42,1 \pm 7,9$ лет, ИМТ — $33,5 \pm 3,5$ кг/м², ИАГ — 38,5 (9; 82) в час ($p=0,3$), средняя сатурация кислорода крови во время сна $91,2 \pm 3,9\%$ ($p>0,05$).

Контрольная группа формировалась целенаправленно из 30 здоровых мужчин-добровольцев, в возрасте $38,1 \pm 10,9$ лет, чей биологический возраст не отличался значимо от паспортного возраста, не имеющих хронических заболеваний, влияющих на внутрисердечную гемодинамику. Показатель индекса Кетле в группе контроля был $22,0 \pm 2,2$ кг/м², ИАГ — $3,1 \pm 0,8$ в час, средняя сатурация кислорода крови во время сна $96,4 \pm 2,1\%$ ($p<0,05$). Все пациенты, вошедшие в клинические группы, были сопоставимы по календарному возрасту, полу, статусу курения, как с контролем, так и между собой.

На проведение исследования получено разрешение этического комитета медицинского автономного учреждения “Екатеринбургский Консультативно-диагностический центр”, г. Екатеринбург, Российская Федерация, протокол № 1 от 18.4.2018г. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: мужчины трудоспособного возраста с установленным диагнозом синдрома обструктивного апноэ сна тяжелой степени и ожирения I-II степени. В исследование не вошли пациенты, страдающие: артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, с клиническими признаками хронической сердечной недостаточности, сахарным диабетом, инфекционными, эндокринными, психическими и онкологическими заболеваниями, анемией, хронической болезнью почек, нарушением мозгового кровообращения в анамнезе.

СОАС был диагностирован методом кардиореспираторного мониторинга на аппарате “Кардиотехника07АДЗ/12 Р” (ЗАО “ИНКАРТ”, Россия). Для анализа результатов применялись Практические клинические рекомендации Американской академии медицины сна (2012г). Оценивался индекс апноэ/гипопноэ, а также средняя сатурация кислорода крови во время сна. Выраженность нарушений дыхания во сне считалась значимой при ИАГ >5 в час, СОАС легкой степени диагностировался при ИАГ 5-14 в час, СОАС средней степени тяжести при ИАГ 15-29 в час, СОАС тяжелой степени при ИАГ >30 в час.

Оценка морфофункционального состояния левых камер сердца проводилась по стандартному прото-

колу эхокардиографического исследования сердца в соответствии с рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца (2009г) и Европейскими рекомендациями по эхокардиографии (2015г). Исследуемые эхокардиографические параметры были разделены на следующие группы: структурно-геометрические показатели, показатели систолической и диастолической функций. К структурно-геометрическим показателям относились конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), (см); конечно-систолический размер левого желудочка (КСР), (см); толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП), (см); толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ), (см); относительная толщина стенки левого желудочка ($ОТС = (ТМЖП_{диаст} + ТЗСЛЖ_{диаст}) / КДР_{ЛЖ}$); индекс сферичности левого предсердия (ЛП); индекс сферичности (ИС) ЛЖ был определен как отношение КДО и сферического объема ЛЖ, рассчитанного по формуле $4/3\pi \times D/2$; масса миокарда левого желудочка ($ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗС_{д} + ТМЖП_{д})^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ грамм. Выполнялось индексирование показателей к значениям площади поверхности тела, определенной по номограмме Дюбуа. За нормальные значения принимались цифры менее 115 г/м^2 у мужчин. С учетом значений этих показателей у пациентов определялись следующие типы ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия ЛЖ при значении $ОТС \leq 0,42$ и менее и $ИММЛЖ \leq 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин; концентрическая гипертрофия при повышении показателей $ОТС > 0,42$ и $ИММЛЖ > 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин; концентрическое ремоделирование ЛЖ, когда $ОТС > 0,42$ и $ИММЛЖ \leq 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ — когда $ОТС \leq 0,42$ и менее и $ИММЛЖ > 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин (ASE/EACVI, 2016).

Систолическую функцию миокарда ЛЖ оценивали по следующим показателям: конечно-диастолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела ($КДО_{и}$), (мл/м^2); конечно-систолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела ($КСО_{и}$), (мл/м^2); фракция выброса ЛЖ в систолу (ФВ), рассчитываемая по Teichholz (%); конечно-систолический миокардиальный стресс ($КСМС$), (дин/см^2), характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ, который рассчитывался по методу R. Devereux $КСМС = \{0,98 \times (0,334 \times КСР \times САД) / ТЗСЛЖ_{сист} \times (1 + ТЗСЛЖ_{сист} / КСР) - 2\} \times 10$; интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР): $ИСИР = ФВ / ИС_{ЛЖ_{диаст}}$.

Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась по трансмитральному кровотоку в режиме импульсного доплера из апикальной четырехкамерной позиции. Регистрировались следующие парамет-

ры диастолической функции ЛЖ: пиковая скорость раннего диастолического наполнения (E , см/с), пиковая скорость позднего диастолического наполнения (A , см/с), отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднедиастолического наполнения ЛЖ (скорость E/A), (ед.). Показатель конечно-диастолического напряжения стенки ЛЖ ($КДНС$) оценивался по формуле Лапласа $КДНС = КДД \times КДР / 4 \times ТЗСЛЖ$.

Биологический возраст определялся по результатам проведенной эхокардиографии расчетным способом по формуле $БВ = -156,066 + (1,52 \times дУА) + (2,041 \times ЛП) + (7,709 \times ТМЖП)$, где $БВ$ — биологический возраст, годы; $дУА$ — диаметр устья аорты, мм; $ЛП$ — размер левого предсердия, мм; $ТМЖП$ — толщина межжелудочковой перегородки, мм [Ваганова Т.В., Спирина К.А., Зубарев М.А. Способ определения биологического возраста человека. Патент 2518347. Официальный бюллетень “Изобретения. Полезные модели” ФГБУ Федеральный институт промышленной собственности. 2014г. №16. ISSN 2313-7436].

Математический анализ проведен в программе Statistica 10 (StatSoft, США). Для оценки полученных данных использовали методы непараметрической статистики — критерий Краскела-Уоллиса, параметрической статистики — t критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Результаты анализа ненормальных выборок представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 процентиля (P_{25} , P_{75}), нормальных выборок — в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение. Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Для определения статистической значимости различий в сравниваемых группах по качественным признакам был проведен расчет и оценка критерия соответствия χ^2 с поправкой Йейтса. Силу статистической связи между признаками оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

При анализе состояния морфометрических показателей левых камер сердца у пациентов с СОАС и коморбидных пациентов с СОАС и ожирением установлено, что структурно-геометрические параметры в исследуемых группах характеризовались, прежде всего, изменением формы левого предсердия и трансформации физиологической эллипсоидной модели в сферическую (табл. 1). Обращает на себя внимание и тот факт, что как нарушения дыхания во сне, так и их сочетание с ожирением, ассоциировались с достоверным изменением показателя индекса сферичности ЛЖ ($0,64 \pm 0,07$ в группе контроля, $1,09 \pm 0,03$ в группе пациентов с СОАС и $1,01 \pm 0,03$ в группе коморбидных лиц, соответственно; $p = 0,001$). Достоверно возрастали в исследуемых клинических

Таблица 1

**Структурно-геометрические показатели левых камер сердца у пациентов с СОАС
и коморбидных пациентов с СОАС и ожирением (данные представлены в виде $M \pm SD$)**

Показатель	Группа контроля n=30	Группа СОАС n=41	Группа СОАС+ожирение n=30	p1-2	p1-3	p2-3
ИСЛП	0,64±0,1	1,1±0,17	1,4±0,1	0,01	0,01	0,03
КДР, мм	45,9±4,4	53,3±5,1	47,8±13,0	0,02	н.д.	0,02
КДРи, мм/м ²	26,1±2,6	27,8±2,9	25,16±2,9	0,043	н.д.	н.д.
КСР, мм	28,3±4,4	33,6±4,0	31,7±9,3	0,04	0,04	н.д.
ТМЖП, мм	8,8±1,3	10,1±2,7	10,5±3,2	0,03	0,03	н.д.
ТЗСЛЖ, мм	8,3±0,95	9,8±3,1	10,2±2,9	н.д.	0,01	н.д.
ИММЛЖ, г/м ²	78,1±23,9	98,1±11,4	116,0±29,4	0,001	0,001	0,007
ОТСЛЖ	0,36±0,05	0,35±0,06	0,41±0,03	н.д.	0,01	0,03
ИСЛЖ	0,64±0,07	1,09±0,03	1,01±0,03	0,001	0,001	н.д.

Примечание: p1-2 — различия между группой контроля и группой с СОАС, p1-3 — различия между группой СОАС+ожирение и группой контроля, p2-3 — различия между группой с СОАС и группой с СОАС+ожирение.

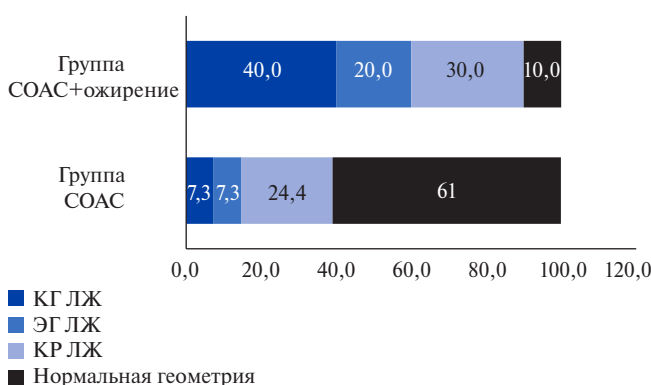


Рис. 1. Характеристика типов ремоделирования ЛЖ у пациентов исследуемых групп, %.

группах в сравнении с контролем и среднестатистические значения иММЛЖ ($p=0,001$). При этом следует отметить, что у пациентов с СОАС в коморбидной ассоциации с ожирением значения иММЛЖ имели достоверно большие значения в сравнении с пациентами, у которых СОАС протекал на фоне нормальных значений массы тела ($p=0,007$). Анализ значений ТМЖП в диастолу у пациентов исследуемых клинических групп выявил общую тенденцию к росту в сравнении с контролем ($p=0,03$). Тогда как величина ТЗСЛЖ в диастолу достигала достоверных различий лишь в группе коморбидных пациентов в сравнении с контролем ($p=0,01$). Аналогичные тенденции прослеживались и в отношении значений ОТСЛЖ, которые оказались достоверно выше у лиц с СОАС в коморбидной ассоциации с ожирением, чем в контроле ($p=0,01$) и у пациентов с СОАС ($p=0,03$). Высокие значения ИСЛП, ИСЛЖ и иММЛЖ (в сравнении с контролем) при сопоставимых с контролем значениях ОТС у пациентов с СОАС сопровождалась ростом значений диаметра

ЛЖ в диастолу ($p=0,001$) как в сравнении со здоровыми лицами, так и с пациентами с коморбидной патологией. У пациентов с СОАС в коморбидной ассоциации с ожирением сферизация левых камер сердца сопровождалась достоверным ростом иММЛЖ и ОТС ЛЖ при отсутствии достоверных различий с контролем в значениях размера ЛЖ в диастолу.

В результате проведенного исследования частоты формирования различных вариантов структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца в исследуемых группах в соответствии с классификацией Ganau A. (1992) (рис. 1) установлено, что среди пациентов группы СОАС нормальная геометрия ЛЖ встречалась практически в каждом втором случае (в 61% случаев), реже, в каждом пятом случае, регистрировался вариант концентрического ремоделирования ЛЖ (в 24,4% случаев), а гипертрофические варианты ремоделирования ЛЖ: концентрический и эксцентрический типы достаточно редко и в равном количестве случаев (в 7,3% случаев, соответственно).

Среди пациентов с СОАС в коморбидной ассоциации с ожирением нормальная геометрия ЛЖ встречалась редко — в 10% случаев и достоверно реже, чем среди пациентов с СОАС ($p<0,001$). Преобладающими типами ремоделирования ЛЖ в исследуемой группе являлись концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ — в каждом четвертом случае (в 30% и 40% случаев, соответственно), при этом концентрический вариант гипертрофии миокарда ЛЖ регистрировался достоверно чаще, чем среди пациентов с СОАС ($p<0,001$). Так же редко, как и в группе с СОАС в исследуемой группе формировался эксцентрический вариант гипертрофии миокарда ЛЖ (в 20,8% случаев). Таким образом, представленные данные могут свидетель-

Таблица 2

Показатели систолической функции левого желудочка сердца у пациентов с СОАС и коморбидных пациентов с СОАС и ожирением (данные представлены в виде $M \pm SD$)

Показатель	Группа контроля n=30	Группа СОАС n=41	Группа СОАС+ожирение n=30	p1-2	p1-3	p2-3
КДО, мл	89,2±27,57	135,9±12,4	123,7±11,9	0,001	0,001	0,01
КСО, мл	31,5±9,56	44,6±13,3	43,9±6,8	0,009	0,01	н.д.
КДОи, мл/м ²	46,7±12,9	71,4±8,9	55,9±9,4	0,0001	0,02	0,003
КСОи, мл/м ²	15,7±4,4	23,2±2,7	20,1±5,2	0,01	0,03	0,043
УО, мл	61,3±23,4	89,1±17,2	78,8±9,8	0,007	0,001	0,008
УОи, мл/м ²	32,3±11,7	46,8±9,5	35,7±5,1	0,004	0,018	0,001
ФВ, %	63,9±8,2	65,6±6,1	64,2±4,6	н.д.	н.д.	н.д.
ИСИР	95,7±19,9	62,3±20,1	59,6±18,9	0,001	0,004	н.д.
КСМС, дин/см ²	127,19±21,7	183,3±24,9	197±21,9	0,01	0,01	0,03
Ао пиковая скорость, м/с	0,98±0,08	1,09±0,06	1,1±0,3	н.д.	н.д.	н.д.

Примечание: p1-2 — различия между группой контроля и группой с СОАС, p1-3 — различия между группой СОАС+ожирение и группой контроля, p2-3 — различия между группой с СОАС и группой с СОАС+ожирение.

ствовать о более выраженном ремоделировании левых камер сердца у пациентов с коморбидной патологией с формированием преимущественно концентрического варианта гипертрофии миокарда ЛЖ.

При анализе показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ у пациентов с СОАС и коморбидных лиц с СОАС и ожирением (табл. 2), наблюдался достоверный рост значений объемных показателей ЛЖ в сравнении с контролем. Об этом свидетельствовало повышение показателя КДОи, значения которого возрастали от 46,7±12,9 в группе контроля до 55,9±9,4 ($p=0,02$) в группе коморбидных лиц, и максимальных значений достигал в группе лиц с СОАС — 71,4±8,9 ($p=0,0001$). Отмечается сходная динамика показателя КСОи (15,7±4,4 в группе контроля, 20,1±5,2 в группе коморбидных лиц, максимальный показатель — 23,2±2,7 — в группе с СОАС, $p<0,05$). Вполне ожидаемым являлось повышение значений показателя УО и УОи в обеих клинических группах, при этом в большей степени среди пациентов СОАС ($p<0,01$). Изменения объемных показателей ЛЖ в клинических группах сопровождались нормальными значениями ФВ (63,9±8,2% в группе контроля, 65,6±6,1 в группе лиц с СОАС и 64,2±4,6 в группе коморбидных пациентов, $p>0,05$) и скорости аортального потока, что указывает на преобладающую роль структурно-геометрических характеристик ЛЖ в поддержании сердечного выброса и реализации закона Франка-Старлинга.

Однако для более точной оценки систолической функции ЛЖ в исследуемых группах был проведен анализ значений ИСИР. Сравнение этого показателя выявило соразмерное снижение в обеих изучаемых группах в сравнении с контролем (95,7±19,9 в группе контроля, 62,3±20,1 в группе лиц с СОАС и 59,7±19,9 в группе коморбидных пациентов, $p=0,001$). Ввиду того, что данный производный показатель позволяет

оценить сократимость миокарда ЛЖ в зависимости от степени его сферизации, то выявленные отличия у пациентов исследуемых групп в сравнении с контрольной могут свидетельствовать о напряжении механизмов адаптации внутрисердечной гемодинамики, неблагоприятных трендах в плане развития систолической дисфункции ЛЖ по мере прогрессирования патологического процесса и, следовательно, раннем старении сердечной мышцы.

Подтверждением данного суждения могут служить и данные анализа средних значений показателя КСМС в исследуемых клинических группах. Так, установлено, что значения данного показателя оказались достоверно выше среди пациентов с СОАС и в его ассоциации с ожирением, в сравнении с контролем, при этом достоверно выше среди последних (127,19±21,7 в группе контроля, 183,3±24,9 в группе СОАС и 197±21,9 в группе коморбидных лиц с СОАС и ожирением, $p<0,05$).

На следующем этапе была проведена оценка диастолической функции ЛЖ у пациентов с СОАС и коморбидной ассоциацией СОАС с ожирением (табл. 3). При оценке диастолической функции ЛЖ были выявлены признаки нарушения активной релаксации миокарда ЛЖ у пациентов обеих клинических групп. Об этом свидетельствовали данные о снижении средних значений пиковой скорости раннедиастолического наполнения ЛЖ в исследуемых группах в сравнении с контролем: 0,6 (0,3; 0,9) м/с в группе СОАС и 0,5 (0,4; 1) в группе СОАС с ожирением, против 0,8 (0,6; 1,5) в группе контроля, соответственно; ($p=0,04$). Анализ показателей, характеризующих жесткость миокарда ЛЖ у пациентов исследуемых групп, также выявил изменения в ряде исследуемых параметров в сравнении с таковыми в контроле. При анализе значений пиковой скорости позднего диастолического наполнения выявлено

Таблица 3

Показатели диастолической функции ЛЖ сердца у пациентов с коморбидной ассоциацией СОАС и ожирения (данные представлены в виде Ме (25;75))

Показатель	Группа контроля n=30	Группа СОАС n=41	Группа СОАС+ожирение n=30	p1-2	p1-3	p2-3
Скорость E, м/с	0,8 (0,6; 1,5)	0,6 (0,3; 0,9)	0,5 (0,4; 1)	0,04	0,04	н.д.
Скорость A, м/с	0,5 (0,37; 0,7)	0,57 (0,2; 0,9)	0,65 (0,5; 0,8)	н.д.	н.д.	0,04
E/A	1,6 (0,9; 2)	1,1 (0,8; 1,4)	0,7 (0,6; 2)	0,01	0,01	0,02
КДНС, дин/см ²	47 (30; 59)	61 (49; 82)	70 (57; 91)	0,01	0,01	0,02

Примечание: p1-2 — различия между группой контроля и группой с СОАС, p2-3 — различия между группой с СОАС и группой с СОАС+ожирение, p1-3 — различия между группой СОАС+ожирение и группой контроля.

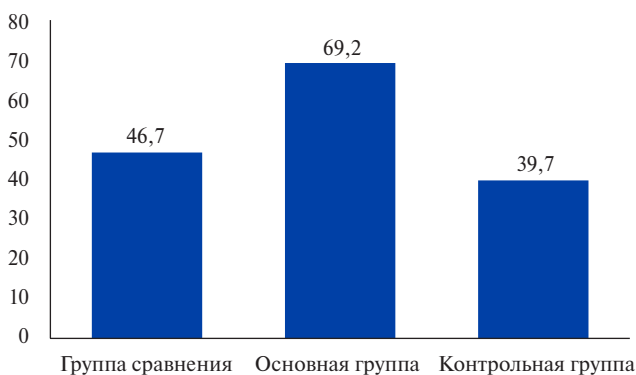


Рис. 2. Средний БВ пациентов исследуемых групп.

достоверное увеличение этого показателя в группе коморбидных лиц, которое отличалось как от здоровых лиц, так и пациентов с нарушениями дыхания во сне с нормальной массой тела: 0,5 (0,37; 0,7) м/с у здоровых, 0,57 (0,2; 0,9) м/с у лиц с СОАС и 0,65 (0,5; 0,8) м/с в группе СОАС+ожирение, соответственно; $p=0,04$). Кроме того, о повышении жесткости стенки ЛЖ, более выраженного в коморбидной клинической группе, свидетельствовало снижение показателя E/A от 1,6 (0,9; 2) в группе здоровых, до 1,1 (0,8; 1,4) в группе СОАС и 0,7 (0,6; 2) в группе СОАС+ожирение, соответственно; $p<0,05$. Дополнительным индикатором, свидетельствующим об имеющейся диастолической дисфункции ЛЖ в обеих исследуемых группах в сравнении с контролем, является выявленное достоверное увеличение показателя динамического напряжения стенок ЛЖ в конце диастолы. Так, показатель КДНС прогрессивно возрастал от $47,1 \pm 13,13$ дин/см² в группе контроля, к $61 \pm 11,9$ дин/см² в группе лиц с СОАС и $70,4 \pm 6,05$ дин/см² в группе коморбидных лиц ($p=0,01$).

При проведении корреляционного анализа показателей, характеризующих геометрию, систолическую и диастолическую функции ЛЖ в исследуемых группах, была выявлена положительная корреляционная связь между степенью тяжести апноэ сна и значениями КДОи ЛЖ ($r=0,67$ ($p<0,05$)) в группе пациентов с СОАС. В группе коморбидных пациен-

тов регистрировалась положительные коррелятивные связи между ИМТ и КДОи $r=0,81$ ($p<0,05$), между ИАГ и КДОи — $r=0,76$ ($p<0,05$), между ИМТ и ТЗСЛЖ ($r=0,85$, $p<0,05$), между ИМТ и КСМС ($r=0,84$, $p<0,05$), а также отрицательные корреляционные взаимосвязи между КДНС и ТМЖП ($r=-0,65$, $p<0,05$), между КДНС и ТЗСЛЖ ($r=-0,74$, $p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о наличии четкой связи между степенью тяжести апноэ сна в коморбидной ассоциации с ожирением и формированием гипертрофии миокарда ЛЖ с нарушением его диастолической функции и тенденцией к систолической дисфункции у пациентов, страдающих СОАС и с СОАС в коморбидной ассоциации с ожирением.

Для подтверждения нашей гипотезы о раннем старении сердца на заключительном этапе исследования был рассчитан средний биологический возраст пациентов в сравниваемых группах (рис. 2). В группе контроля биологический возраст (БВ) составил $39,7 \pm 5,1$ лет и не отличался достоверно от паспортного возраста. При сравнительном анализе показателя сердечного возраста в исследуемых группах отмечено превышение календарного возраста, что может служить подтверждением гипотезы о раннем старении сердца у пациентов нарушениями дыхания во сне и их коморбидной ассоциацией с избыточной массой тела. Так, пациенты с СОАС были на 6,5 лет старше паспортного возраста, показатель сердечного возраста составил $46,7 \pm 11,9$ лет ($p=0,019$). При оценке БВ пациентов с коморбидной патологией получены результаты, которые значимо отличались от здоровых лиц и пациентов с нарушениями дыхания во сне с нормальной массой тела. Их показатель сердечного возраста составил $69,2 \pm 9,3$ лет ($p=0,0001$) и превышал паспортный возраст в среднем на 27 лет. Результаты проведенного корреляционного анализа позволили выявить определенные взаимосвязи между БВ и показателями структурно-функциональной перестройки сердца. Так, в группе пациентов с СОАС установлена ассоциация между показателем сердечного возраста и ТМЖП ($r=0,64$, $p<0,05$). В группе пациентов с СОАС в коморбидной ассоциации с ожи-

рением сердечный возраст коррелировал с показателем КСОи ($r=0,77$, $p<0,05$), ТЗСЛЖ ($r=0,97$, $p<0,05$), ТМЖП ($r=0,88$, $p<0,05$), ИММЛЖ ($r=0,99$, $p<0,05$), а также ОТС ЛЖ ($r=0,77$, $p<0,05$). Выявленные взаимосвязи позволяют предположить, что формирование гипертрофии миокарда ЛЖ играет значимую роль в процессе раннего старения сердца при данной патологии. При этом у пациентов с СОАС в коморбидной ассоциации с ожирением имеет место более раннее старение сердца, чем у пациентов с СОАС.

Обсуждение

Несмотря на определенные успехи в изучении эпидемиологических взаимосвязей между сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушениями дыхания во сне, данные о вкладе СОАС и его коморбидной ассоциации с ожирением в ремоделирование сердца носят противоречивый характер. Так, результаты одного из крупнейших протоколов в области апноэ сна, Sleep Heart Health Study, указывают на существование определенной ассоциации между гипертрофией ЛЖ и нарушениями дыхания во сне, доминирующий вклад в которую вносит индекс апноэ/гипопноэ, наряду со степенью десатурации кислорода во время ночного сна [6]. Данные Yamagushi T, et al. напротив, опровергают влияние количества остановок дыхания во время сна на гипертрофию ЛЖ, однако авторами подчеркивается корреляция между степенью насыщенности крови кислородом и массой ЛЖ [7]. Результаты исследования Sleep Heart Health Study указывают на преобладание эксцентрического паттерна гипертрофии миокарда ЛЖ. При этом, гетерогенность выборки как по гендерному составу, этнической принадлежности, коморбидной патологии, так и, что немаловажно, возрасту (изучаемая когорта была старше, чем в настоящем исследовании, средний паспортный возраст составил 65 ± 12 лет), делают возможным предположение о взаимосвязи между СОАС и эксцентрической гипертрофией ЛЖ у ограниченной категории лиц, а именно пожилых полиморбидных пациентов. Данные Cioffe согласуются с результатами Sleep Heart Health Study только в части ассоциации СОАС и гипертрофии ЛЖ, при этом ведущим паттерном ремоделирования в данном исследовании являлась концентрическая гипертрофия [8]. Следует отметить, что в данном протоколе участвовали лица с различной сопутствующей СОАС патологией, в том числе артериальной гипертензией, сахарным диабетом, одним из основных органов-мишеней которых является сердце. Данные Koga свидетельствуют о ремоделировании сердца со снижением глобальной систолической функции, что по современным представлениям соответствует хронической сердечной недостаточности со сниженной ФВ, и указывают на возможную обратимость процесса ремоделирова-

ния на фоне СРАР-терапии, инициированной на ранних стадиях снижения сократительной способности миокарда ЛЖ у пациентов с СОАС [9]. Итоги работы Bodez D, et al., напротив, вынуждают усомниться в изменениях систолической функции, но указывают на гипертрофию ЛЖ, нарушение его релаксации и диастолическую дисфункцию на фоне СОАС [10]. При этом невозможно исключить вклад сопутствующей патологии в процессы ремоделирования и изменения диастолической функции. У большинства пациентов была установлена артериальная гипертензия, а в процессе мультивариативного анализа не было выявлено взаимосвязей между ремоделированием и СОАС. Указанные ограничения существующих литературных данных, связанные с полиморбидностью, пожилым возрастом, неоднородным гендерным и этническим составом лимитируют представления о вкладе изолированных некоморбидных нарушений дыхания во сне в процессы ремоделирования сердца. При этом в доступной нам литературе не было обнаружено информации о влиянии апноэ сна на БВ.

Сведения о влиянии ассоциации СОАС и ожирения на структурно-функциональные изменения сердца носят ограниченный характер. В когортном исследовании Wisconsin Sleep Cohort Study убедительно показаны интеракции между СОАС и ремоделированием ЛЖ, однако данные корреляционного анализа опровергли влияние ожирения [11]. Полученные Avelar результаты позволяют делать вывод о дилатационной гипертрофии у пациентов с указанной коморбидностью [12]. В то же время Heckbert, Morricone, Wong сообщают не только об увеличении объемов, но и толщины стенок ЛЖ, а также о преобладании концентрических вариантов гипертрофии миокарда ЛЖ над эксцентрическими [13-15].

Таким образом, несмотря на существующие литературные данные о патологии сердечно-сосудистой системы, вопросы вклада нарушений дыхания во сне и их коморбидной ассоциации с ожирением в ремоделирование и преждевременное старение сердца до настоящего времени остаются практически не изученными. Представленные результаты нашего исследования указывают на то, что у пациентов с нарушениями дыхания во сне и их коморбидной ассоциацией с ожирением имеет место увеличение сердечного возраста (биологического) по сравнению с возрастной нормой, а выявленные нарушения структурно-функционального состояния камер сердца свидетельствуют о раннем старении сердца. Так, установлено, что у пациентов с СОАС имеет место повышение БВ на 14% от значений календарного возраста, при этом показателем раннего старения сердца может служить наблюдаемое у данных пациентов формирование гипертрофии миокарда ЛЖ с развитием диастолической дисфункции в виде снижения эластичности и повышения жесткости миокарда.

В то же время, у коморбидных пациентов, нарушения дыхания во сне которых протекают на фоне избыточной массы тела, регистрируется увеличение сердечного возраста на 39% в сравнении с паспортным. При этом проявлением раннего старения сердца является формирование преимущественно концентрического варианта гипертрофии ЛЖ и его диастолической дисфункции, а также тенденцией к снижению его систолической функции.

Проведенное нами исследование имеет определенные ограничения. Первое — это лимитированная статистическая мощность, связанная с размером выборки, которая имеет перспективы по преодолению при увеличении количества наблюдений. Второе — это невозможность установления точных причинно-следственных механизмов выявленных нами изменений, связанная с дизайном исследования, который носил обсервационный кросс-секционный характер. Однако такие механизмы могут быть изучены при лонгитудинальных клинических исследованиях в будущем. Еще одним ограничением является формирование групп, которое осуществлялось не из генеральной совокупности, а из лиц, обратившихся с целью диагностики нарушений дыхания во сне. Потому данные о стаже нарушений дыхания во сне, который потенциально способен оказывать влияние на ремоделирование в общей популяции, остаются неуточненными. Такой фактор может быть

учтен при планировании будущих клинических проспективных наблюдений.

Заключение

Результаты нашего исследования об особенностях ремоделирования сердца на фоне синдрома нарушений дыхания во сне и их коморбидной ассоциации с ожирением, могут явиться ключом к пониманию специфики раннего старения сердца у указанной категории лиц. Кроме того, полученные в ходе исследования данные позволяют рассматривать процесс ремоделирования левых камер сердца с формированием преимущественно гипертрофических вариантов гипертрофии миокарда ЛЖ и развитием диастолической дисфункции, в качестве независимых предикторов раннего старения сердца у пациентов с СОАС и ожирением молодого и среднего возраста. Немаловажное значение в клинической практике имеет и оценка истинного сердечного возраста сердца у лиц с СОАС и в коморбидной ассоциации с ожирением, позволяющая не только определить скорость биологического старения сердца, но и оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений при данной коморбидности.

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

Литература/References

1. Troitskaya EA, Velmakin SV, Kobalava ZD. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. *Arterial Hypertension*. 2017;2:160-71. (In Russ.) Троицкая Е.А., Велькин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2017;2:160-71. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.
2. Drapkina OM, Mandzhieva BA. Vascular age. Mechanisms of aging of the vascular wall. Methods of vascular age assessment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;5:74-82. (In Russ.) Драпкина О.М., Манджиева Б.А. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;5:74-82. doi:10.15829/1728-8800-2014-5-74-82.
3. Drapkina OM, Fadeeva MV. Arterial aging as a cardiovascular risk factor. *Arterial hypertension*. 2014; 4:224-31. (In Russ.) Драпкина О.М., Фадеева М.В. Сосудистый возраст как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия*. 2014;4:224-31.
4. Akasheva DU, Plokhova EV, Strazhesko ID, et al. Heartandage (PartII): clinical manifestations of ageing. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;4:86-90. (In Russ.) Акашева Д.У., Плохова Е.В., Стражеско И.Д., и др. Сердце и возраст (часть II): клинические проявления старения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;4:86-90.
5. Brodovskaya TO, Grishenko OO, Usenko KP, et al. Early heart aging in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Ural medical academic science*. 2018;3:337-45. (In Russ.) Бродовская Т.О., Грищенко О.О., Усенко К.П., и др. Раннее старение сердца на фоне синдрома обструктивного апноэ сна. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2018;3:337-45. doi:10.22138/2500-0918-2018-15-3-337-345.
6. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2008;117:2599-607. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.17892.
7. Yamaguchi T, Takata Y, Usui Y, et al. Nocturnal Intermittent Hypoxia Is Associated With Left Ventricular Hypertrophy in Middle-Aged Men With Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Hypertension*. 2016;29:372-8. doi:10.1093/ajh/hpv115.
8. Cioffi G, Russo TE, Stefanelli C, et al. Severe obstructive sleep apnea elicits concentric left ventricular geometry. *Journal of Hypertension*. 2010;28:1074-82.
9. Koga S, Ikeda S, Urata J, Kohno S. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Men on Global Left Ventricular Myocardial Performance in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *American Journal of Cardiology*. 2008;101:1796-800. doi:10.1016/j.amjcard.2008.02.083.
10. Bodez D, Langa S, Meuleman C, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in obstructive sleep apnoea syndrome by an echocardiographic standardized approach: An observational study. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2015;108:480-90. doi:10.1016/j.acvd.2015.03.006.
11. Korcarz CE, Peppard PE, Young TB, et al. Effects of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on Cardiac Remodeling: The Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2016;39:1187-95. doi:10.5665/sleep.5828.
12. Avelar E, Cloward TV, Walker JM, et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, body mass. *Hypertension*. 2007;49:34-9. doi:10.1161/01.HYP.0000251711.92482.14.
13. Heckbert SR, Post W, Pearson GD, et al. Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of American College of Cardiology*. 2006;48:2285-92. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.072.
14. Morricone L, Malavazos AE, Coman C, et al. Echocardiographic abnormalities in normotensive obese patients: relationship with visceral fat. *Obesity Research*. 2002;10:489-98.
15. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* 2004;110:3081-7. doi:10.1161/01.CIR.0000147184.13872.

Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему

Вайханская Т. Г.¹, Сивицкая Л. Н.², Курушко Т. В.¹, Левданский О. Д.², Даниленко Н. Г.²

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — это сложное, этиологически гетерогенное заболевание миокарда, которое является одной из главных причин сердечной недостаточности и трансплантации сердца. В 2016г экспертами европейской рабочей группы предложено новое определение кардиомиопатии с понятием “клинического континуума ДКМП”, включающего промежуточные варианты с изменением фенотипа у носителей мутаций от субклинической формы до полного проявления признаков заболевания. Классификация ДКМП была дополнена промежуточными фенотипами с включением гипокинетической формы со сниженной сократительной функцией без дилатации желудочков и вариантами с преимущественной дилатацией или аритмогенностью. Патологическая архитектура ДКМП состоит из множества генетических детерминант, взаимодействующих с многочисленными факторами окружающей среды. Клинические проявления зависят не только от злокачественности и пенетрантности генной мутации, но также от ряда других причин — эпигеномных факторов, возраста, токсических воздействий, агрессивности окружающей среды, беременности и влияния приобретенных заболеваний. В статье обобщены современные эпидемиологические данные и представления о специфических молекулярных изменениях с неблагоприятным прогнозом. Для наглядности приведены клинические наблюдения семейной ДКМП с мутациями в генах *RBM20* и *LMNA*.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):35–47

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-35-47>

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, ламинопатия, генетическое тестирование, мутации генов, *LMNA*, *RBM20*.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр “Кардиология”, Минск; ²ГНУ Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Сивицкая Л. Н. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0001-6359-4967,

Курушко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Левданский О. Д. — с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3325-0917, Даниленко Н. Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

tat_vaiikh@mail.ru

АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный, АВ — атрио-вентрикулярный, АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТА — желудочковые тахикардии, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДД — конечно-диастолический диаметр, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КМП — кардиомиопатия, КПМД — конечностно-поясная мышечная дистрофия, ЛЖ — левый желудочек, МДЭД — мышечная дистрофия Эмери Дрейфуса, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКЛЖ — некомпактность левого желудочка, НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ПЖ — правый желудочек, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, сКФК — сывороточная креатинфосфокиназа, СН — сердечная недостаточность, CCCY — синдром слабости синусового узла, СУИQT — синдром удлиненного интервала QT, ТС — трансплантация сердца, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — Холтер-мониторирование, ЭхоКГ — эхокардиография, DES — ген десмина, FLNC — ген филамина С, HNDC — гипокинетическая кардиомиопатия без дилатации желудочков, LMNA — ген белка ламина А/С, NGS — технология секвенирования нового поколения, PLN — ген фосфаламбана, RBM20 — ген РНК-связывающего мотив белка-20, SCN5A — ген, кодирующий α-субъединицу 5-типа натриевого канала, TTN — ген белка титина.

Рукопись получена 28.10.2018

Рецензия получена 17.12.2018

Принята к публикации 22.12.2018



Dilated cardiomyopathy: reconceptualization of the problem

Vaykhanskaya T. G.¹, Sivitskaya L. N.², Kurushko T. V.¹, Levdansky O. D.², Danilenko N. G.²

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a complex, etiologically heterogeneous myocardial disease, which is one of the main causes of heart failure and heart transplantation. In 2016, experts from the European working group proposed a new definition of cardiomyopathy, which includes intermediate variants with a change in phenotype in carriers of mutations from subclinical form to the full manifestations of the disease. The classification of DCM was supplemented with intermediate phenotypes with the inclusion of a hypokinetic form with reduced contractile function without ventricular dilatation and variants with predominant dilation or arrhythmogenicity. Pathological architectonics of DCM consists of many genetic determinants that interact with numerous environmental factors. Clinical manifestations depend not only on the malignancy and penetrance of the gene mutation, but also on a number of other causes — epigenomic factors, age, toxic effects, environmental aggressiveness, pregnancy, and the effects of other acquired diseases. The article summarizes the current epidemiological data and ideas about specific molecular changes with an unfavorable prognosis. For clarity, we present clinical observations of familial DCM with mutations in the *RBM20* and *LMNA* genes.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):35–47

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-35-47>

Key words: dilated cardiomyopathy, laminopathy, genetic testing, gene mutations, *LMNA*, *RBM20*.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk; ²Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Vaykhanskaya T. G. ORCID: 0000-0002-2127-8525, Sivitskaya L. N. ORCID: 0000-0001-6359-4967, Kurushko T. V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Levdansky O. D. ORCID: 0000-0002-3325-0917, Danilenko N. G. ORCID: 0000-0002-3270-3080.

Received: 28.10.2018 **Revision Received:** 17.12.2018 **Accepted:** 22.12.2018

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является этиологически гетерогенным заболеванием миокарда, которое определяется дилатацией левого желудочка (ЛЖ) или бивентрикулярной дилатацией с систолической дисфункцией миокарда при отсутствии факторов гемодинамической перегрузки (гипертензия, клапанные пороки, врожденные аномалии сердца) или коронарной патологии (ишемическая болезнь сердца) [1]. Известно, что сложные взаимодействия между генетическими и негенетическими факторами оказывают влияние на тяжесть сердечной недостаточности, прогноз ДКМП и осложнения, включающие жизнеопасные нарушения сердечного ритма и проводимости, тромбоэмболические эпизоды и потребность в трансплантации сердца [2].

Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, распространенность ДКМП ранее была значительно недооценена: 36,5:100000, или 1:2700, с соотношением 3:4 женщин и мужчин, по данным первых исследований, проведенных в Миннесоте (Olmstead County) с 1975 по 1984гг [3, 4]. Эти эпидемиологические исследования основывались на предшествующих, менее чувствительных методах визуализации сердечной патологии. Позже Hershberger R, et al. (2013) использовали другой эпидемиологический подход к оценке популяционной частоты ДКМП, основанный на распространенности сердечной недостаточности с дилатацией и дисфункцией ЛЖ (суррогатные точки) [2]. С учетом неоднородности заболевания и значительной вариабельности клинических проявлений, эксперты пришли к выводу, что ДКМП является таким же распространенным заболеванием, как и гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), — частота случаев ДКМП в клинической практике может достигать 1:250–500, а вариабельность распространенности семейных форм ДКМП (по данным мета-анализа 23 исследований) с диапазоном от 2% до 65% указывает на значительную гетерогенность как клинических проявлений, так и критериев диагностики, а также частоты выявляемости, поступательно возрастающей вследствие более систематического клинического и высокотехнологического инструментального скрининга [5, 6]. Удельный вес ДКМП в европейском реестре оказался неожиданно высоким — почти 40% от всех форм кардиомиопатий, что поддерживает экстраполяцию сопоставимости эпидемиологических данных — распространенность ДКМП в Европе близка к распространенности ГКМП [7]. Но даже эти цифры могут быть недооценены вследствие наличия ряда факторов, усложняющих раннюю диагностику заболевания. В частности, это длительный доклинический этап — многие пациенты имеют пролонгированную преклиническую стадию болезни, которая характеризуется минимальной симптоматикой и незначительными структурными отклонениями

сердечно-сосудистой системы. Неполная пенетрантность наследственных форм кардиомиопатии и возрастная зависимость клинических проявлений, которые выходят за рамки существующего определения и критериев диагностики ДКМП, также затрудняют раннее выявление болезни.

Для устранения разрыва между классическим пониманием фенотипа ДКМП и вариабельностью клинических проявлений заболевания у родственников, для решения актуальной проблемы — ранней и досимптомной диагностики с потенциально прицельной профилактикой — в 2016г эксперты европейской рабочей группы (ESC: Y. Pinto и др.) предложили пересмотреть и обновить текущее определение ДКМП [8]. Существующее с 2008г определение ДКМП [1] хорошо зарекомендовало себя в клинической практике, однако оно имеет ряд важных ограничений. Так, дефиниции охватывают широкий спектр клиничко-генетических и приобретенных аномалий, проявляющихся в виде специфических электрических, структурных и морфофункциональных нарушений, которые со временем претерпевают значительные изменения. В особенности, это относится к генетически детерминированным ДКМП, для которых характерна отсроченная (задержанная или неполная) экспрессия кардиальных признаков, в результате чего многие носители мутаций имеют промежуточные фенотипы, которые не соответствуют стандартному определению, пониманию и типичному представлению клиницистов о кардиомиопатии [8]. Эксперты ввели понятие “клинического континуума ДКМП”, включающего несколько клинических вариантов с последовательным изменением фенотипа у носителей мутации от субклинической формы (промежуточные фенотипы) до полного проявления признаков кардиомиопатии (КМП). Промежуточные фенотипы включают дилатацию желудочков с сохраненной систолической функцией, гипокинетические формы без дилатации с систолической/сократительной дисфункцией и варианты, характеризующиеся преимущественной аритмогенностью — с нарушениями сердечного ритма и проводимости.

В целом, экспертами представлена сложная фенотипическая и генетическая архитектура ДКМП с точки зрения гетерогенности генотипической составляющей и значительной вариабельности клинических проявлений. Заболевание может (и должно) распознаваться у носителей наследственных мутаций на ранней стадии; такой клинический фенотип отличается наличием сократительной дисфункции (гипокинетический миокард) со сниженной фракцией выброса (ФВ) без дилатации ЛЖ. Промежуточные стадии ДКМП, представленные на рисунке 1, обычно предшествуют сердечной недостаточности, обусловленной систолической дисфункцией и желудочковой дилатацией [7, 8].



Рис. 1. Эволюция клинических проявлений ДКМП с новыми промежуточными фенотипическими вариантами.

Примечание: дополнительная классификация фенотипов: ND/D (без дилатации/дилатационный фенотип), NH/H (без гипокИнеза/гипокINETический фенотип), Mut “+” (наличие патогенной мутации) или Mut “-” (отсутствие мутации), A/CD (аритмический фенотип/фенотип с дефектами проводимости).

На рисунке 1 схематически представлен “континуум ДКМП” в виде доклинических и клинических стадий заболевания. У многих родственников пробандов, которые являются носителями патогенных мутаций, существует доклиническая стадия (иногда длительная) без выраженных структурно-функциональных проявлений болезни, которая впоследствии прогрессирует к изолированной дилатации ЛЖ (присутствует у 25% родственников с семейной формой ДКМП, и позже развивается полный фенотип в последующие годы) или к аритмогенному фенотипу (желудочковые или наджелудочковые аритмии, дефекты проводимости), который может наблюдаться на ранней стадии генетических заболеваний, например, при мутациях в гене ламина А/С, десмина или при нейромышечной патологии [9-11]. Это связано с тем, что морфоструктурные изменения отличаются разной степенью пенетрантности и прогрессируют с возрастом, а на первых этапах заболевания очевидные анатомические признаки и значительные функциональные изменения могут отсутствовать, в то время как на ультраструктурном уровне (по данным электронной микроскопии) происходят необратимые изменения, которые способны приводить к электрической дисфункции и аритмиям. Как правило, стадия систолической дисфункции обычно связана с дилатацией ЛЖ, но в некоторых ситуациях (как у носителей мутаций в генах ламина А/С, десмина, а также у некоторых пациентов с неизвестной генети-

ческой причиной [9-13]) дилатация ЛЖ может отсутствовать; поэтому во избежание диагностической путаницы эксперты предложили новый промежуточный фенотип ДКМП — гипокINETическую кардиомиопатию без дилатации желудочков (HNDC или DCM [ND-H]).

Существующий ранее постулат, свидетельствующий о том, что каждая патогенная генетическая мутация приводит к определенному типу заболевания сердца, сегодня изменен на новую концепцию — фенотип зависит не только от злокачественности и пенетрантности генной мутации, но также от ряда других причин — эпигеномных факторов, возраста, токсических воздействий, агрессивности окружающей среды, беременности и влияния других сопутствующих приобретенных состояний и заболеваний. Семейные формы заболевания встречаются в 20-50% случаев ДКМП [7], а этиотропные генетические детерминанты сегодня могут быть идентифицированы в 30-40% случаев при секвенировании более 40 генов-кандидатов ДКМП [1, 2, 6, 9]. Среди семейных форм ДКМП преобладают саркомерная и митохондриальная патология, нейромышечные расстройства нередко сопутствуют проявлениям “семейной истории”. Дополнительные факторы, такие как воздействие токсинов, беременность, сопутствующие заболевания (диабет, аритмии и миокардит), также влияют на развитие фенотипа и ухудшают прогноз. “Этиологический перекрест”

патогенетических факторов ДКМП схематически представлен на рисунке 2.

Генетические мутации часто повышают восприимчивость к агрессивным факторам внешней среды, способствующим развитию ДКМП [8, 9]. Перекрывание приобретенных болезней с фенотипом генетических расстройств приводит к более неоднозначным клиническим проявлениям ДКМП и повышает сложность диагностики этого этиологически самого гетерогенного заболевания. Для семейной формы ДКМП характерно аутосомно-доминантное (АД) или аутосомно-рецессивное (АР) наследование генетических мутаций в 90% случаев, X-сцепленный и митохондриальный типы наследования прослеживаются в остальных случаях [14]. Аутосомно-доминантные формы ДКМП связаны с изменением нуклеотидной последовательности в более чем 40 генах, кодирующих функциональные белки сердечной мышцы. Несмотря на то, что эти варианты ассоциированы с ДКМП, патогенная роль для многих из них остается неопределенной [14-18]. Генотип-фенотипические корреляции при ДКМП еще точно не определены,



Рис. 2. Этиологический перекрест негенетических факторов (приобретенные болезни и состояния) с генетическими причинами ДКМП.

клинико-генетические взаимосвязи тщательно изучаются до сих пор, но некоторые характерные признаки мутаций уже хорошо известны, их специфические проявления представлены в таблице 1 [1, 2, 8-58].

Мутации в гене титина (*TTN*), кодирующем гигантский белок, прикрепленный к Z дискам и толстой нити миозина, являются одними из наиболее распространенных генетических причин ДКМП и составляют около 25% семейных и до 18% спорадических случаев [19-25]. *TTN* — самый большой ген, известный в геноме человека, поэтому изучение его множественных вариантов стало возможным только с развитием технологий секвенирования нового поколения (NGS). Филаменты титина обеспечивают сборку миофибрилл, стабилизацию и поддержание пассивной жесткости саркомера. Огромное количество миссенс-вариантов являются в большинстве случаев непатогенными или их клиническая значимость остается неопределенной. Патогенными принято считать укорачивающие титин варианты — нонсенс и сплайсинг мутации, а также варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания. Важно отметить, что *TTN*-укорачивающие/усекающие (*TTN truncation*) варианты ассоциированы с высоким риском желудочковых аритмий, с развитием интерстициального фиброза и выраженными изменениями митохондриальной функции кардиомиоцитов [26, 27]. В некоторых исследованиях [26-29] выявлены значимые корреляции между развитием желудочковых нарушений сердечного ритма и укорачивающим механизмом *TTN* мутаций; определены основные триггеры развития ДКМП у *TTN*-позитивных носителей: вирусная инфекция, токсическое воздействие, миокардит или системные аутоиммунные заболевания [22].

Мутации в гене *RBM20* (РНК-связывающий белок 20), регуляторе сплайсинга и экспрессии титина и других белков, также являются причиной развития семейной ДКМП с частотой выявления 2-3% [30, 31]. Фенотип носителей *RBM20* мутаций отличается более частым развитием фибрилляции предсердий и про-

Таблица 1

Основные гены-кандидаты ДКМП, перекрестные фенотипы кардиомиопатий, типы наследования и характерные генотип-фенотипические признаки

Обозначение генов (частота выявления при ДКМП)	Типы наследования	Ассоциированные кардиомиопатии	Клинические характерные проявления
Цитоскелетные гены			
<i>LDB3</i> , Cypher/ZASP	АД	ДКМП, ГКМП, НКЛЖ	— Миофибриллярная миопатия, тип 4
<i>MYRN</i> , миопаалладин (3-4%)	АД, АР	ДКМП, ГКМП, РКМП	— Частое перекрывание фенотипов; — Миопатия Nemaline (тип 11-АР)
<i>TTN</i> , титин (12-25%)	АД, АР	ДКМП, ГКМП, РКМП АПЖК	— Раннее начало миопатии; — Перипартальная КМП; — КЛМД 2J (АР) — Частота обратного ремоделирования ЛЖ >50%
<i>VCL</i> , метавинкулин (1%)	АД	ДКМП, ГКМП	

Саркомерные гены			
<i>ACTC1</i> , α-сердечный актин	АД	ДКМП, ГКМП, НКЛЖ РКМП	— Дефект межпредсердной перегородки
<i>MYBPC3</i> , миозин-связывающий протеин С	АД	ДКМП, ГКМП, НКЛЖ РКМП	
<i>MYH7</i> , β-миозин тяжелые цепи (4%)	АД, АР	ДКМП, ГКМП, НКЛЖ	— Периферическая миопатия
<i>TNNC1</i> , тропонин С (<1%)	АД	ДКМП, ГКМП	
<i>TNNI3</i> , тропонин I (<1%)	АД, АР	ДКМП, РКМП, ГКМП	
<i>TNNT2</i> , тропонин Т (3%)	АД	ДКМП, ГКМП, НКЛЖ РКМП	
Гены, ассоциированные с дефектами проводимости			
Цитоскелетный ген DES , десмин (<1%)	АД, АР	ДКМП, ГКМП РКМП	— Мышечное накопление десмина; — КПМД 2R (АР) или миофибриллярная миопатия (АД/АР); — Дефекты проводимости (фасцикулярные и АВ-блокады); — Желудочковые аритмии и ВСС; — Миокардиальный фиброз ЛЖ
Ген ядерной оболочки LMNA , ламин А/С (6-8%)	АД, АР	ДКМП, АПЖК, НКЛЖ	— Врожденная МД, МД ЭД, КПМД 1В; — АВ-блокады, фасцикулярные и внутрижелудочковые нарушения проводимости, суправентрикулярные и желудочковые аритмии, ВСС; — Молодой возраст начала и высокая пенетрантность; — Частая потребность в ТС; — Уровень доказательств класса IIa для имплантации КВД при наличии 2-х факторов риска из четырех: нЖТ при ХМ, ФВЛЖ <45% при первом обследовании, мужской пол и нонсенс механизмы мутаций
Ген ионных каналов SCN5A , кодирующий α-субъединицу натриевого канала 5 типа (2-3%)	АД, АР	ДКМП, АПЖК	— Синдром Бругада, СССУ (АР), СУИQT тип 3, ФП, ФЖ, АВ блокады; — Желудочковая и супра-вентрикулярная аритмии (ФП)
Гены, ассоциированные с жизнеопасными аритмиями			
Десмосомный ген DSC2 , десмоколлин 2	АД, АР	ДКМП, АПЖК	— Подошвенно-ладонный кератоз и шерстистые волосы
Десмосомный ген DSP , десмоплакин (2%)	АД, АР	ДКМП, АПЖК	— Буллезный эпидермолиз, кератодермия, шерстистые волосы; — Желудочковые аритмии; — Вовлечение правого желудочка; — Фиброз миокарда ЛЖ.
Цитоскелетный ген FLNC , филамин С (1%)	АД	ДКМП, РКМП, АПЖК	— Миофибриллярная миопатия тип 5; — Желудочковые аритмии и ВСС (аритмии не связаны с дисфункцией ЛЖ); — Нижне/задне-боковой субэпикардиальный или трансмуральный фиброз; — Перекрывающийся фенотип с леводоминантной АПЖК; — Вовлеченность правого желудочка; — Частота обратного ремоделирования ЛЖ низкая
Саркоплазматический PLN , фософламбан (<1%)	АД	ДКМП, ГКМП	— Раннее начало ДКМП; — Прогрессирование СН с необходимостью ТС; — Желудочковые аритмии; — Низковольтная ЭКГ
Ядерный ген RBM20 , кодирующий РНК-связывающий мотив белка-20 (2%)	АД	ДКМП	— Суправентрикулярные аритмии (ранняя ФП); — Высокая пенетрантность; — Прогрессирование СН с ранним началом
Саркоплазматический RYR2 , кодирующий рианодиновые рецепторы-2	АД	ДКМП, АПЖК	— Катехоламинергическая полиморфная ЖТ
Цитоскелетный ген титин — TTN truncation (12-25%)	АД	ДКМП, ГКМП, РКМП, АПЖК	— Желудочковые аритмии — Интерстициальный фиброз; — Редукция гипертрофии

Сокращения: АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный, АВ — атриовентрикулярный, АПЖК — аритмогенная правожелудочковая ардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КВД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, КПМД — конечностно-поясная мышечная дистрофия, LMNA — ламин А/С, ЛЖ — левый желудочек, МДЭД — мышечная дистрофия Эмери Дрейфуса, НКЛЖ — кардиомиопатия некомпактного левого желудочка, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СССУ — синдром слабости синусового узла, СН — сердечная недостаточность, СУИQT — синдром удлиненного интервала QT, ТС — трансплантация сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХМ — Холтер-мониторирование, truncation — механизмы мутаций, приводящие к синтезу укороченного белка.

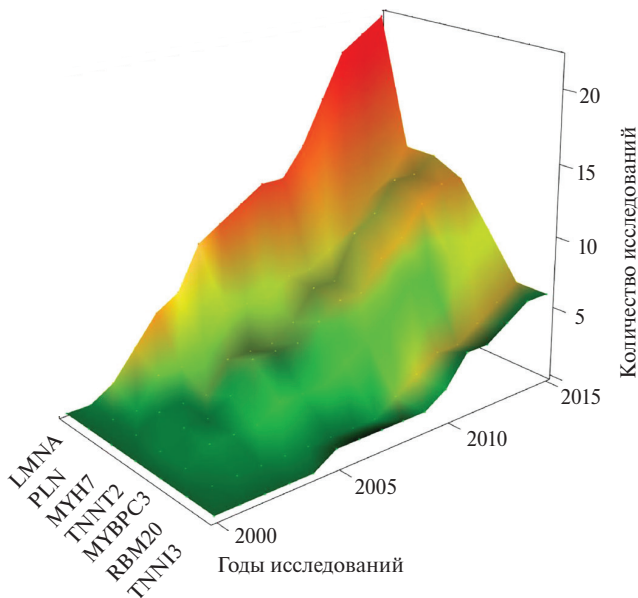


Рис. 3. График клинической значимости мутаций генов по данным 23 исследований.

Примечание: цветовой градиент отражает клиническую значимость генетических мутаций — зеленый цвет отражает наименьшую клиническую значимость, а красный цвет демонстрирует самые высокие агрессивные свойства исследуемых генов.

грессирующей сердечной недостаточностью; согласно данным мета-анализа более 8 тысяч пациентов, трансплантация сердца (ТС) была выполнена в 27% случаев *TTN*-ассоциированной ДКМП, а средний возраст реципиентов составил 28,5 лет [32].

В результате изучения аритмогенных фенотипов ДКМП с исследованием генетической составляющей, наиболее злокачественным этиопатогенетическим субстратом были признаны мутации в генах *LMNA* [33], *FLNC* (филамин С) [34], *DES* (десмин) [35, 36], *PLN* (фосфаламбан) [37, 38] и *SCN5A* (α -субъединица 5-типа натриевого канала) [39, 40]. Эти варианты ассоциированы с типичной эволюцией нарушений сердечного ритма и проводимости — от атриовентрикулярных (АВ) блокад (*LMNA*, *DES* и *SCN5A*) к суправентрикулярным и желудочковым жизнеопасным аритмиям (*LMNA*, *FLNC*, *PLN* и *SCN5A*). Важно отметить, что желудочковые аритмии могут предшествовать систолической дисфункции, повышая риск внезапной сердечной смерти (ВСС) независимо от степени снижения сократительной функции ЛЖ [41].

Анализ проведенных исследований подтверждает крайнюю важность использования генетической информации при оценке риска ВСС и тщательной стратификации аритмогенного риска у пациентов с ДКМП. При исследовании носителей укорачивающих мутаций гена филамина С (*FLNC*) выявлены перекрестные фенотипы дилатационной и аритмогенной кардиомиопатии (с преимущественным пора-

жением левого желудочка), которые часто осложнялись ВСС [34]. При наличии соответствующих клинических факторов превентивная имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД) должна быть в первую очередь рассмотрена для этих пациентов [42]. Таким образом, пациенты с мутациями в *LMNA*, *PLN*, *RBM20*, *FLNC*, *DES* или *SCN5A* подвержены риску неблагоприятного прогноза ДКМП и/или более высокой степени злокачественности аритмий, которые также характерны и для *TTN*-укорачивающих вариантов (truncating mutation) [29-41].

Электрическая нестабильность, характерная для вышеперечисленных генетических мутаций, создает фенотипический перекрест между ДКМП, аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатией (АПЖК) и каналопатиями. Мутации *LMNA* связаны с высоким риском развития злокачественных желудочковых тахикардий (ЖТА) независимо от тяжести систолической дисфункции и дилатации ЛЖ [34, 42]. Кроме того, мутации в генах десмосомных белков, которые обычно ассоциированы с развитием АПЖК, сегодня имеют убедительную доказательную базу в причастности к сложному патогенезу аритмического фенотипа ДКМП [43, 44]. Важно отметить, что ДКМП может быть обусловлена мутациями в генах, кодирующих или модулирующих ионные каналы (*PLN*, *RYR2* и *SCN5A*) [38-40]. Мутантные белки вызывают дисфункцию натриевых, кальциевых и калиевых каналов, что поддерживает альтернативный механизм развития дилатации, вызванной, прежде всего, нарушением электрической функции кардиомиоцитов, а не их структурным дефектом [45]. В частности, миссенс-мутации в гене *SCN5A*, которые чаще связаны с синдромами Бругада и удлиненного интервала QT, в случаях семейной формы ДКМП значительно повышают риск развития аритмий и нарушения проводимости.

Для определения клинической значимости генов-кандидатов ДКМП, Kauffman E, et al. (2016) провели мета-анализ генетических и фенотипических проявлений ДКМП по данным более 20 исследований и представили статистическую обработку результатов в виде 3D графика. Конечными точками в анализе были приняты неблагоприятные события/исходы в виде ТС, ЖТА и ВСС. Как представлено на рисунке 3, самыми агрессивными генами, мутации которых были ассоциированы с плохим прогнозом, оказались *LMNA* и *PLN* [32].

Согласно действующим рекомендациям европейских экспертов, первичным пациентам с ДКМП, имеющим положительный семейный анамнез или признаки, указывающие на генетическую причину заболевания, т.н. “красные, или горячие флаги-указатели”, например: семейные дефекты проводимости (АВ блокады различной степени, внутрижелудочковые блокады); скелетно-мышечная семейная

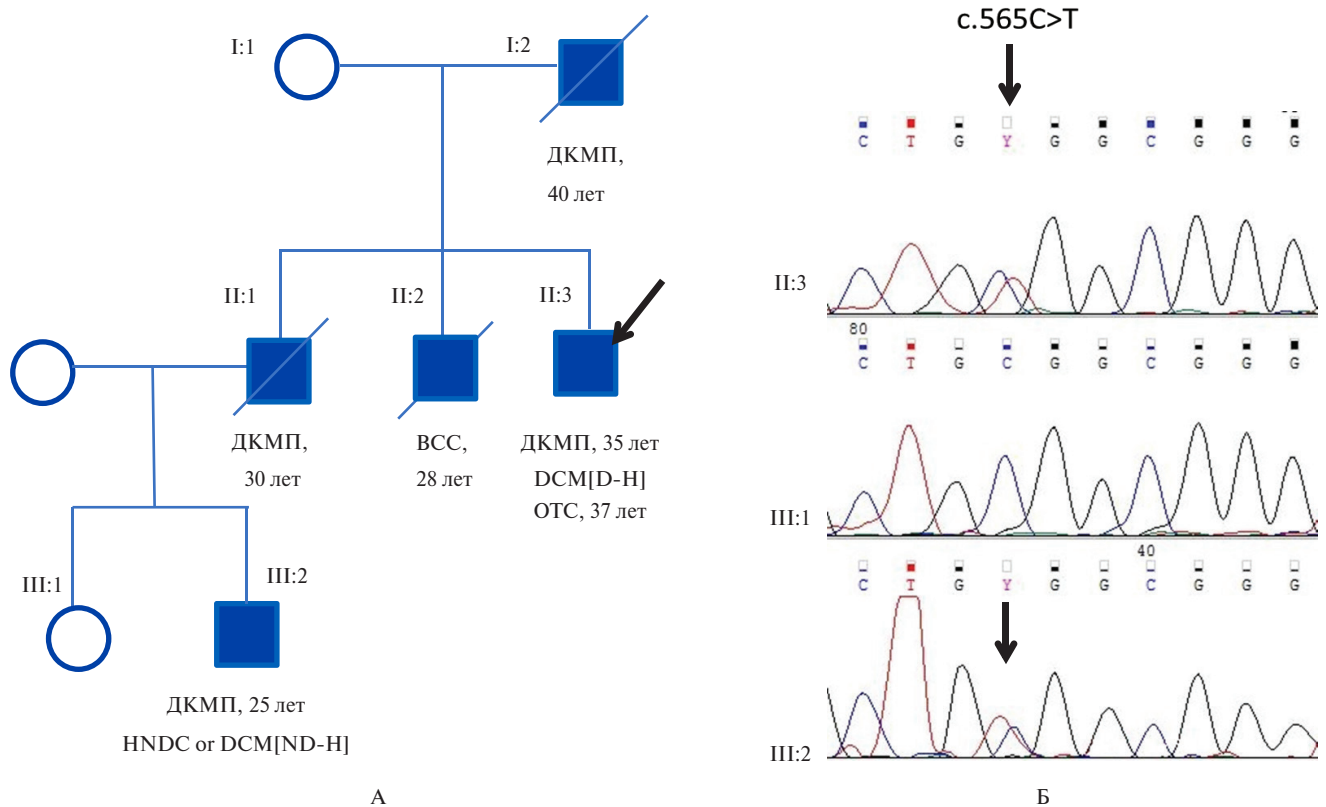


Рис. 4 (А, Б). Генеалогическое древо пробанда А. и фрагменты секвенирования гена *LMNA*. **А)** родословная семьи А. (стрелкой указан пробанд, □ — мужской пол; ○ — женский пол; ■ — заболевший носитель мутации; / — гибель пациента); **Б)** фрагменты секвенирования 3-го экзона гена *LMNA* у пробанда и членов семьи (мутация *c.565C>T* отмечена стрелками у родственников II:3 и III:2).

патология (мышечная слабость, повышение креатинфосфокиназы); жизнеопасные ЖТА или семейные случаи ВСС в возрасте до 45 лет; специфические псевдо-инфарктные изменения ЭКГ/ЭхоКГ в области задне/ниже-боковых сегментов ЛЖ (аномальный Q-зубец/акинезия миокарда), должно быть предложено генетическое исследование с консультированием [46, 47]. Несмотря на тот факт, что четкие гено-фенотипические корреляции пока еще точно не определены, некоторые характерные клинические особенности, так называемые “красные” указатели-признаки установлены: первая степень АВ-блокады, которая часто встречается в начальных стадиях болезни при ламинопатии, десминопатии, миотонической дистрофии (хотя нельзя исключить и острый миокардит); низковольтная ЭКГ специфична для *PLN* мутаций, которые изменяют экспрессию белка фосфоламбана и вызывают нарушение регуляции Ca^{+2} в саркомере, способствуя аномальной адгезии миоцитов с нарушением их целостности и снижением сократительной способности; специфические псевдо-инфарктные изменения ЭКГ или ЭхоКГ в области задне/ниже-боковых сегментов ЛЖ (или миокардиальный фиброз этой локализации) характерны для *FLNC* мутаций; диастолическая дисфункция ЛЖ может быть ранним признаком латентной

стадии болезни — десминопатии — задолго до манифестации дилатации и систолической дисфункции со снижением ФВЛЖ [48, 49]. Поэтому для выявления более тонких и ранних механизмов нарушения сократительной функции ЛЖ целесообразно использовать тканевой доплер с технологией тканевой визуализации (*speckle tracking imaging*), позволяющей оценить степень и скорость продольной, радиальной и циркулярной миокардиальной деформации [50]. Не менее важными являются и лабораторные методы исследования, которые должны включать оценку уровня сывороточной креатинфосфокиназы (сКФК), так как дистрофинопатии, заспопатии (мутации гена *LDB3*), ламинопатии, десминопатии и миофибрилярные миопатии нередко сопровождаются повышением уровня сКФК [48-50].

Ранняя идентификация патогенной мутации или приобретенной причины является важным шагом для реализации профилактических предсимптомных вмешательств, поскольку некоторые генетические мутации (*LMNA*, *FLNC*, *PLN*, *DES*, *RBM20*) являются высокопенетрантными и аритмогенными [49-51]. Как пример ранней диагностики ДКМП с промежуточными фенотипами представим два клинических наблюдения семейной формы заболевания с мутациями в генах *LMNA* и *RBM20*.

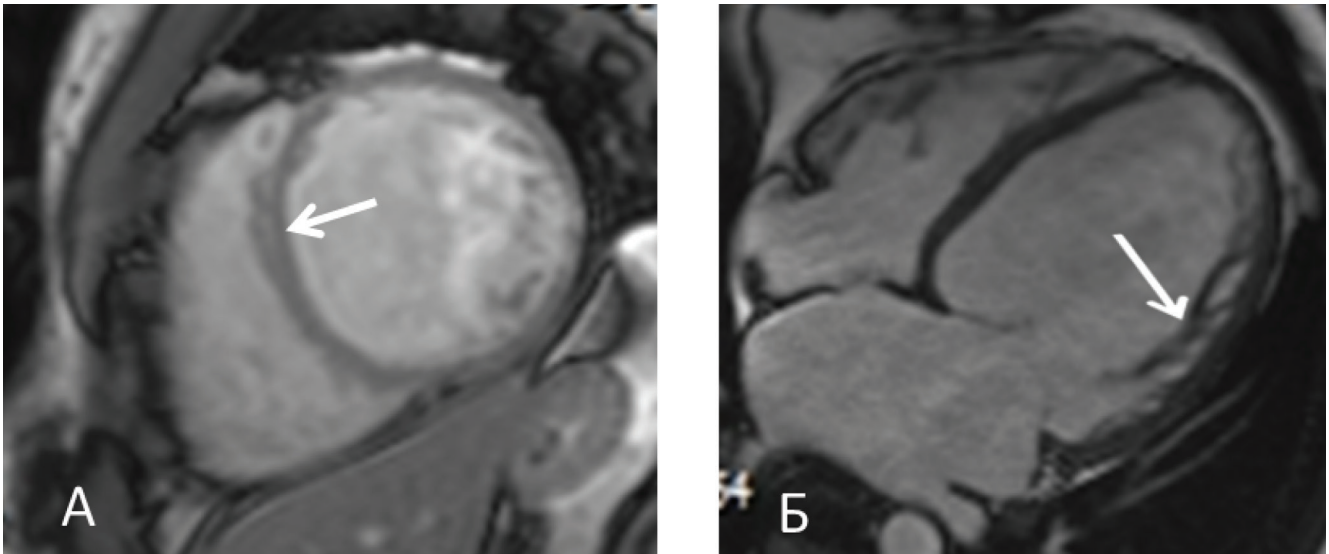


Рис. 5 (А, Б). МРТ сердца в двух проекциях у пробанда А. с признаками фиброза миокарда: **А)** зона фиброза в области МЖП (проекция по короткой оси); **Б)** зона гипертрабекулярности свободной стенки ЛЖ (проекция по длинной оси сердца).

Клинический случай 1. Пациент А., муж., 1979 г.р. с дебютом ДКМП в возрасте 35 лет. Семейная история болезни трагична — ДКМП выявлена у 5 членов семьи (отец умер в 40 летнем возрасте, 2 старших брата погибли в возрасте 28 и 31 года, у племянника выявлено снижение ФВЛЖ). Генеалогическое древо семьи А. представлено на рисунке 4А.

Первые жалобы пробанда А. в виде одышки, чувства сердцебиения и нарушения сердечного ритма появились в 35-летнем возрасте. Клиника СН развивалась быстро, в течение 6 месяцев с момента появления первых симптомов — одышки и слабости.

При ЭКГ обследовании выявлены признаки АВ-блокады 1 ст. (PR интервал 210 мс), полной блокады левой ножки пучка Гиса (QRS ширина 148 мс) и фрагментация QRS комплекса в LI, LII, aVF, V1-V3 отведениях. При суточном мониторингировании ЭКГ регистрировалась синусовая тахикардия, прерываемая полиморфной желудочковой экстрасистолью (ЖЭС) в виде одиночных сокращений и эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (нЖТ).

При ЭхоКГ исследовании выявлены дилатация и глобальная систолическая дисфункция обоих желудочков с дилатацией предсердий: ФВ ЛЖ 27%, среднее значение глобальной продольной деформации ЛЖ (global longitudinal strain — GLS mean) составило -8,6%; КДД ЛЖ 74 мм (индекс 38 мм/м²), КСД ЛЖ 64 мм, КДО ЛЖ 286 мл, КСО ЛЖ 210 мл; КДО ПЖ 161 мл, КСО ПЖ 116 мл, ФВ ПЖ 28%. Выявлены признаки гипертрабекулярного строения верхушечного сегмента боковой стенки ЛЖ и среднего сегмента задней стенки ЛЖ. По данным МРТ с контрастным усилением верифицировано расширение полостей ЛЖ и ПЖ с нарушением глобальной и локальной сократимости миокарда ЛЖ (ФВ 26%) и ПЖ (ФВ

28%) с накоплением контрастного вещества (гадолиний) в средних слоях миокарда, соответствующим зонам линейного фиброза в области межжелудочковой перегородки (рис. 5).

При нейромышечном обследовании патологии скелетной мускулатуры не обнаружили, уровни сКФК (67-78 U/L) не превышали референтные значения. Атеросклеротических изменений венечного русла по данным селективной коронароангиографии не выявили.

Пациенту А. была проведена имплантация сердечного ресинхронизирующего устройства с функцией КВД. Однако несмотря на проводимую медикаментозную терапию и оптимальную бивентрикулярную стимуляцию, симптомы СН и негативное ремоделирование сердца в дальнейшем прогрессировали. В результате, в возрасте 37 лет пациенту с тяжелой СН, резистентной к медикаментозной и ресинхронизирующей терапии, была выполнена успешная ортотопическая ТС.

С информированного согласия пациента было проведено секвенирование *LMNA* (метод Sanger) и выявлена гетерозиготная замена с.565C>T в 3 экзоне, приводящая к миссенс мутации в белке — p.R189W (фрагмент секвенирования представлен на рисунке 4Б). Ранее в литературе уже сообщалось об этой мутации, ассоциированной с изолированной формой ДКМП1А и гипертрабекулярным строением миокарда [54]. Для сегрегационного анализа проведено анамнестическое, клиническое и генетическое обследование близких родственников пробанда А. в соответствии с Хельсинкской декларацией о принципах научных исследований. У матери (I:1) и племянницы (III:1) пробанда клинико-инструментальных признаков заболевания не было выявлено, и генетическое тестирование было отрицательным.

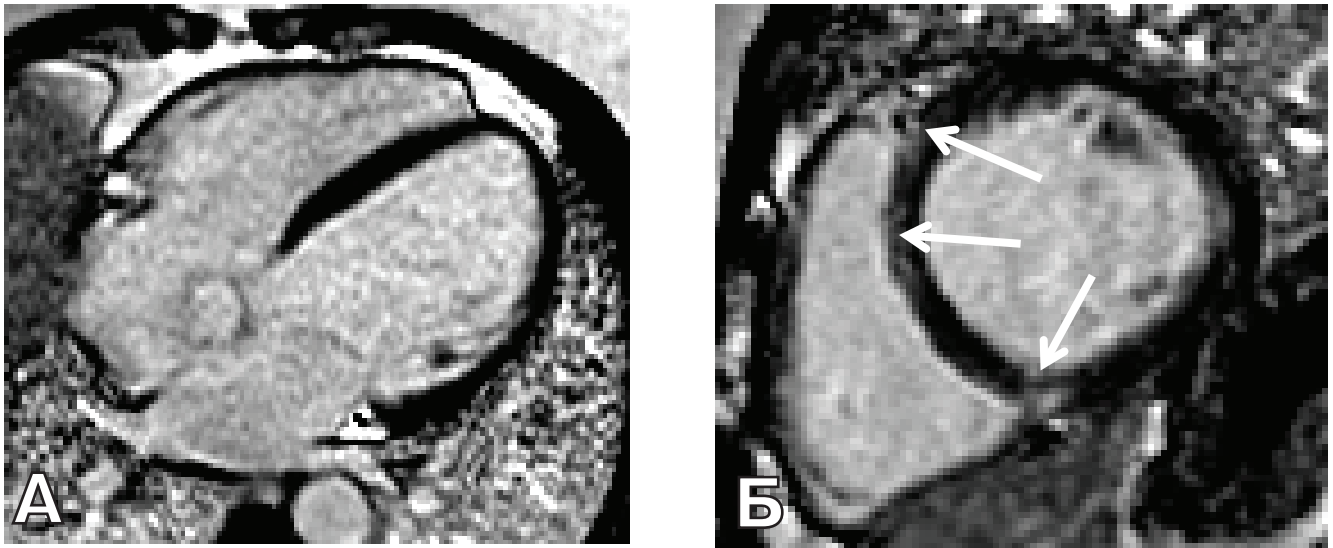


Рис. 6 (А, Б). МРТ сердца с контрастированием пациентки К: **А)** стандартная 4-камерная позиция по длинной оси в конечную диастолу сердечного цикла — признаки дилатации левого предсердия и обоих желудочков; **Б)** проекция по короткой оси — признаки отсроченного накопления гадолиния в точках прикрепления свободной стенки ПЖ и в средне-базальных сегментах межжелудочковой перегородки (зоны фиброза указаны стрелками).

При ЭхоКГ обследовании бессимптомного 25-летнего племянника (III:2) пробанда А. дилатации и глобальной систолической дисфункции ЛЖ не выявили (КДО 150 мл, КСО 72 мл, КДД 48 мм, ФВ 52%). Однако были обнаружены признаки гипертрофического строения миокарда в базальных сегментах боковой стенки и средних сегментах задней стенки ЛЖ и локальная сократительная дисфункция этих сегментов (GLS — -12,3% и -12,7%, соответственно, при среднем значении GLS — -16,3%). При МРТ с контрастным усилением выявлены признаки гипертрофичности миокарда в средне-боковых, верхушечных и передне-боковых сегментах ЛЖ, снижение локальной и глобальной сократительной функции ЛЖ (ФВ 47%). При секвенировании *LMNA* у 25-летнего асимптомного родственника пробанда А. выявлено носительство гетерозиготной миссенс мутации p.R189W.

Таким образом, на основании косегрегационного анализа проведено раннее диагностирование высокопенетрантной мутации, детерминирующей семейную форму ДКМП-1А у асимптомного члена семьи (III:2) пробанда А. в начальной стадии заболевания в виде нового промежуточного фенотипа — гипокинетической кардиомиопатии без дилатации ЛЖ (HNDC или DCM-ND-H). В классификации MOGE(S) международный буквенный код заболевания у родственника (III:2) пробанда А. будет выглядеть следующим образом:

$M_{DCM[ND-H]} O_H G_{AD} E_{G-LMNA[p.R189W]} S_1$.

Клинический случай 2. Пробанд К., 1974 г.р., жен. В 30-летнем возрасте впервые появились жалобы на чувство нарушения сердечного ритма и одышку

при быстрой ходьбе. При клиническом обследовании выявлены нарушения сердечного ритма и проводимости (ЖЭС и внутрижелудочковая блокада). При динамическом Холтер-мониторировании (ХМ) регистрировалась желудочковая эктопия с индексом ЖЭС от 3% до 15%. По данным ЭхоКГ исследования структурно-функциональной патологии сердца выявлено не было. После исключения патологии щитовидной железы и заболеваний желудочно-кишечного тракта пациентке была назначена эффективная антиаритмическая терапия препаратом IC класса. В дальнейшем пациентка у кардиолога не наблюдалась, кратность и дозирование лекарственного препарата регулировала самостоятельно, принимала “иногда по необходимости”. В последующие 7-10 лет состояние пациентки постепенно ухудшалось, она стала отмечать снижение переносимости физических нагрузок, нарастающую одышку при быстрой ходьбе и нарушения сердечного ритма, устойчивые к ранее эффективному антиаритмическому препарату. Так, в 2015г пациентка К. обратилась в РНПЦК, где впервые в возрасте 40 лет при ЭхоКГ были выявлены структурно-функциональные изменения сердца — дилатация левых отделов сердца с диффузным гипокинезом миокарда ЛЖ и нарушение локальной сократительной функции ПЖ (В-режим: КДО ЛЖ 244 мл, КСОЛЖ 153 мл, ФВЛЖ 37%, КДД ЛЖ 69 мм; КДО ПЖ 82 мл, КСОПЖ 56 мл, ФВПЖ 32%). При ХМ выявлено патологическое количество желудочковой эктопии (7856 ЖЭС: одиночные, парные, групповые, пароксизмы мономорфной нЖТ с ЧСС 140-158 уд./мин).

При МРТ исследовании сердца с контрастным усилением были подтверждены диагностические

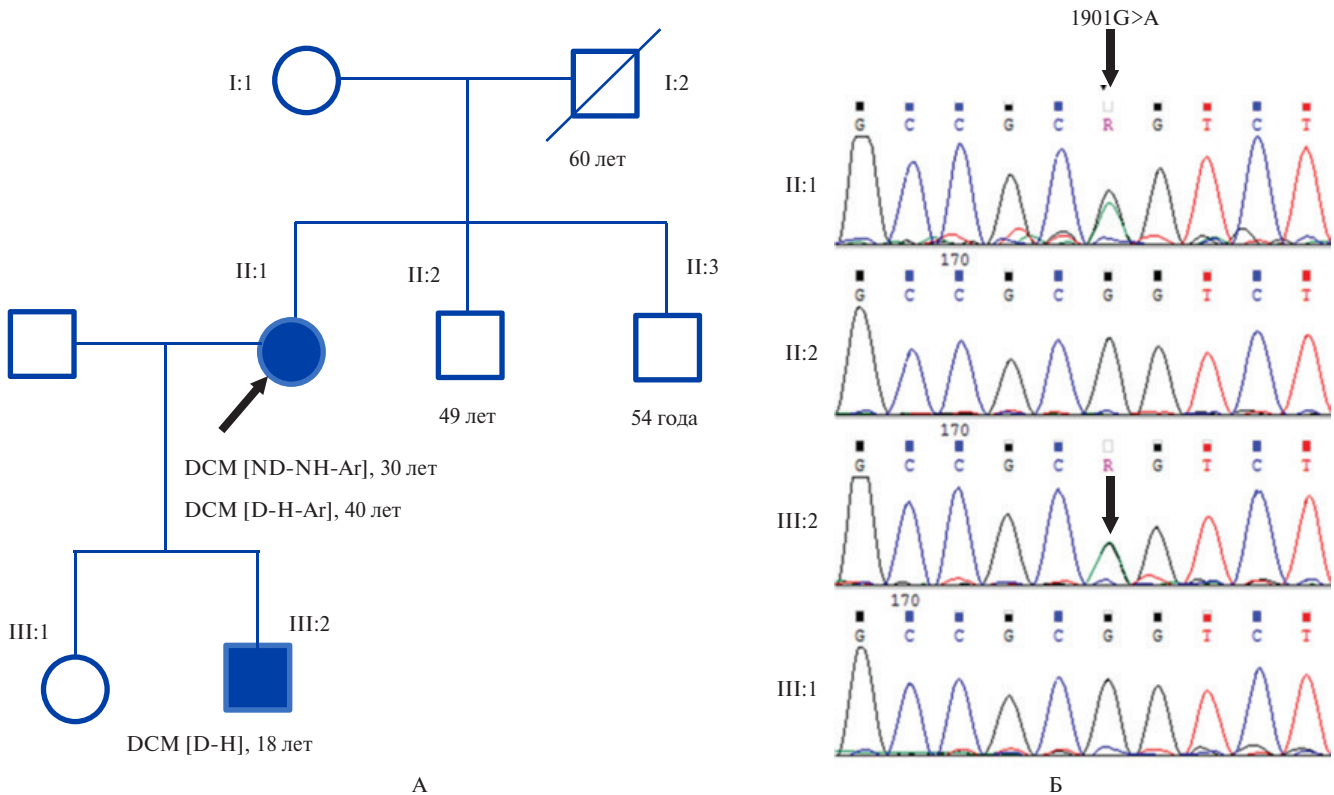


Рис. 7 (А, Б). Генеалогическое древо пробанда К. и фрагменты секвенирования гена *RBM20*. **А)** родословная с указанием пробанда стрелкой; **Б)** фрагменты секвенирования 9-го экзона гена *RBM20* у пробанда и членов семьи (мутация с.1901G>A отмечена стрелками у родственников II:1 и III:2).

критерии ДКМП: бивентрикулярное расширение полостей сердца с глобальной систолической дисфункцией и нарушением локальной сократительной функции. В отсроченную фазу сканирования зоны фокального накопления контрастного вещества (гадолиний) определялись в точках прикрепления свободной стенки ПЖ и в средне-базальных сегментах межжелудочковой перегородки. Фрагменты МРТ сердца пациентки с контрастным усилением (продольная и поперечная проекции) представлены на рисунке 6.

При каскадном семейном обследовании фенотип ДКМП выявлен у асимптомного сына (III:2) пробанда К. По данным ЭхоКГ у 18-летнего юноши также обнаружено расширение полости ЛЖ со снижением глобальной и локальной сократительной функции ЛЖ (ФВ 40%), а также признаки незначительного снижения глобальной сократительной функции ПЖ (ФВ 42%). При МРТ исследовании выявлены признаки отсроченного накопления контрастного вещества в нижних точках прикрепления свободной стенки ПЖ (фиброз в точках прикрепления является частой находкой при ДКМП, обусловленных мутациями *RBM20*). На ЭКГ наблюдались признаки полной блокады правой ножки пучка Гиса, при ХМ патологической эктопической активности не зарегистрировано.

Генетическое исследование пробанда К. (II:1) и её членов семьи было проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. У пациентов было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования образцов биологического материала и разрешение на анонимную публикацию результатов.

В результате NGS у пациентки К. была выявлена гетерозиготная замена в 9-ом экзоне гена *RBM20* — с.1901G>A (NM_001134363, rs267607001). Эта мутация приводит к замещению высококонсервативного аргининового остатка на глутаминовый в RS-доме белка — p.R634Q. При генетическом тестировании родственников пробанда (секвенирование *RBM20* по методу Сенгера) выявлена такая же нуклеотидная замена у её сына (III:2). Носительство мутации у других родственников не обнаружено. Генеалогическое древо семьи пробанда К. и фрагменты секвенирования 9-го экзона гена *RBM20* у членов семьи пробанда с мутацией с.1901G>A представлены на рисунке 7.

Таким образом, каскадный скрининг семьи пробанда К. и косегрегационный анализ данных позволили диагностировать ДКМП-1DD с носительством *RBM20* мутации у асимптомного молодого человека в возрасте 18 лет. Ретроспективный анализ медицинской документации с оценкой клинических, анамне-

Таблица 2

Нозологическая классификация фенотипа ДКМП в семье пробанда К.

Члены семьи	Возраст (лет)	Классификация MOGE(S)
II:1	30	$M_{DCM[ND-NH-Ar]} O_H G_U E_{G-NA} S_I$
	40	$M_{DCM[D-H-Ar]} O_H G_{AD} E_{G-RBM20 [p.R634Q]} S_{III}$
III:2	18	$M_{DCM[D-H]} O_H G_{AD} E_{G-RBM20 [p.R634Q]} S_I$

стических и клинико-инструментальных данных позволяет предположить, что дебютом ДКМП у пациентки К. был аритмический фенотип с манифестацией (в виде ЖЭС высоких градаций) заболевания в ранней стадии, предшествующей полной пенетрантности с развернутой фенотипической картиной дилатации и систолической дисфункции. Современное морфофункциональное описание семейной формы ДКМП, с указанием фенотипа/генотипа и эволюция болезни в семье К. согласно международному буквенному коду классификации MOGE(S) представлены в таблице 2.

Таким образом, на примере двух клинических случаев продемонстрированы важность генетического тестирования и необходимость каскадного семейного скрининга. В результате проведенной диагностики и косегрегационного анализа были выявлены клинические варианты ДКМП на досимптомной стадии у молодых людей в возрасте 25 и 18 лет. В первом случае у носителя *LMNA* мутации диагностирован промежуточный фенотип гипокINETической кардиомиопатии без дилатации желудочков ($DCM_{[ND-H]}$), во втором случае — асимптомная, но классическая ДКМП с дилатацией и диффузным гипокИнезом ($DCM_{[D-H]}$) у носителя мутации *RBM20*. Эволюция промежуточного аритмического фенотипа на ранней стадии ДКМП с формированием в дальнейшем полных признаков заболевания у пациентки К. демонстрирует трудности ранней диагностики семейной кардиомиопатии с неполной пенетрантностью и возрастной зависимостью клинически значимых проявлений.

Обсуждение

Таким образом, представленные клинические наблюдения подтверждают необходимость выделения промежуточных стадий ДКМП, так как заболевание представляет собой континуум субклинических и клинических фенотипов. Дополнительные “красные флаги-указатели” в диагностике ДКМП (табл. 1) должны быть использованы в повседневной практике, и кардиологи должны иметь представление о том, каким образом специфические мутации влияют на аритмический риск или на прогрессивность СН, какие характерные признаки “злокачественных” мутаций уже известны, а также о важности риск-стратификации пациентов для определения тактики лечения и первичной профилактики. И хотя сам генетический субстрат пока ещё не может быть модифицирован у пациентов с ДКМП, обнаружение патогенных мутаций в “проаритмогенных” генах (*LMNA*, *DES*, *FLNC*, *PLN*) при наличии других общепринятых факторов риска способны модифицировать рекомендации для превентивной имплантации КВД с повышением класса показаний (например, III→IIa или IIa→I) [50, 52, 54].

Так, мутации в гене *LMNA* ассоциированы с нарушениями сердечной проводимости и аритмиями. В 2018г норвежские ученые Hasselberg N. и Naugaa K. из Университетской больницы Осло опубликовали результаты исследований с анализом распространенности, пенетрантности и кардиальной экспрессии *LMNA* мутаций среди пациентов с семейной ДКМП. В результате исследования неродственных пациентов (n=561), патогенные мутации в гене *LMNA* обнаружены у 6%. Ежегодная заболеваемость бессимптомных *LMNA* позитивных родственников составила 9%, а в течение 4,4 лет у 61% асимптомных *LMNA* носителей развивался полный фенотип ДКМП. Сердечная трансплантация (период наблюдения 7,8 лет) была выполнена пациентам с *LMNA*-ассоциированной ДКМП в 19% случаев [54]. Похожие результаты представлены и немецкими учеными; так, по данным исследования Pankuweit S. (2018), *LMNA*-детерминированные варианты были выявлены в среднем у 1 из 16 пациентов с семейной формой ДКМП, и почти каждый пятый носитель *LMNA* мутации нуждался в ТС [55].

В опубликованном в 2016г исследовании представлены результаты мета-анализа доступных фенотипических данных 8097 генотипированных пациентов с ДКМП. В общей сложности, выявлено 5% носителей *LMNA* мутаций и 1% носителей мутаций в гене *PLN* — это 6% от общего числа генопозитивных пациентов, которые показали самую высокую распространенность ВСС, ТС и жизнеугрожающих ЖТА по сравнению с мутациями в саркомерных генах [32]. Желудочковые аритмии у пациентов с *PLN*- и *RBM20*-ассоциированными фенотипами ДКМП наблюдались реже, чем у *LMNA* носителей, но значительно выше, чем у пациентов с саркомерными вариантами ДКМП. Согласно данным мета-анализа 31 исследования, частота ТС была самой высокой среди *LMNA*-позитивных пациентов с ДКМП (27%), несколько ниже у *PLN*-ассоциированной ДКМП (20%) и 12% среди *RBM20*-детерминированной ДКМП [32].

Заключение

В последнее десятилетие накопились многочисленные данные, свидетельствующие о развитии финального дилатационного фенотипа как конечной морфофункциональной стадии для самых разных заболеваний, где генетические детерминанты

выступают или в качестве ведущей этиопатогенетической роли (как, например, в случае явного семейного заболевания) или способствуют модуляции болезни (в спорадических случаях приобретенной ДКМП). Заболеваемость ДКМП постепенно и неуклонно прогрессирует и радикально отличается своей крайней гено- и фенотипической гетерогенностью; чаще регистрируются кардиоцитотоксические проявления вследствие активного применения противоопухолевых препаратов (антрациклины и алкилирующие агенты) и адъювантной лучевой терапии при лечении онкопатологии. Во многих странах мира отмечается рост потребления и других препаратов, способных индуцировать сердечную дисфункцию при длительном применении медикаментов: клозапин, фенотиазиды, трициклические антидепрессанты, литий, эфедрин, анаболические стероиды [1, 7, 9, 11]. В патогенезе миокардита/воспалительной КМП и перипартальной КМП генетическая предрасположенность наряду с аутоиммунными и воспалительными факторами также играет значительную роль. Так, в ряде исследований обнаружено, что полиморфизм rs12212067 гена *FOXO3* ассоциирован с вирусно-воспалительной кардиомиопатией, а мутации в гене *TTN*, детерминирующие развитие перипартальной кардиомиопатии, ассоциированы с семейной ДКМП, не диагностированной ранее [56, 57].

Эволюция систем классификации, визуализирующих технологий и методов генетической диагностики позволили использовать разработанные эффективные стратегии лечения при нарушениях, имеющих одни и те же структурные, молекулярные, морфофункциональные характеристики и общие клинические проявления [47, 50, 52]. Важным шагом к применению персонифицированного лечения на основе

индивидуальной риск-стратификации пациентов с ДКМП является интегральная оценка множества факторов — семейного анамнеза, клинических проявлений, результатов мультимодальных средств визуализации и анализа пусковых триггеров заболевания с тщательной оценкой генетических данных и интерпретацией степени патогенности вариантов. Анализ вариантов — сложная задача, необходимо учитывать механизм мутации, функциональную роль белка и корреляции между генотипом и фенотипом в семьях. Варианты неизвестного значения (VUS) становятся все более распространенными результатами секвенирования (NGS). Наш практический опыт подтверждает сложность этиологической диагностики ДКМП, помимо оценки генов-кандидатов, необходимо учитывать множество других модификаторов болезни (от воздействия антрациклинов, алкоголя, вирусной персистенции до влияния сопутствующих заболеваний — диабета, тиреотоксикоза, ожирения, миокардита) и, по возможности, дифференцировано оценивать влияние других генов, эпигенетики и образа жизни. Несмотря на значительный прогресс в лечении кардиомиопатий и многообещающие результаты геномных и протеомных исследований, будущие методы лечения, вероятно, будут связаны с локальным воздействием на специфический патогенетический субстрат/механизм. Молекулярное понимание патогенеза ДКМП, наряду с диагностическими возможностями, открывает новые перспективы не только для персонализированной медицины, но и для разработки новых лечебных стратегий.

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

Литература/References

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
- Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:531-47. doi:10.1038/nrcardio.2013.105.
- Williams DG, Olsen EG. Prevalence of overt dilated cardiomyopathy in two regions of England. *Heart*. 1985;54:153-5. doi:10.1136/hrt.54.2.153.
- Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation*. 1989;80:564-72. doi:10.1161/01.CIR.80.3.564.
- Petretta M, Pirozzi F, Sasso L, et al. Review and meta-analysis of the frequency of familial dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 2011;108:1171-6. doi:10.1016/j.amjcard.2011.06.022.
- Sweet M, Taylor MR, Mestroni L. Diagnosis, prevalence, and screening of familial dilated cardiomyopathy. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2015;3:869-76. doi:10.1517/21678707.2015.1057498.
- Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018;29:270-310. doi:10.1093/eurheartj/ehx819.
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: A position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016;37:1850-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv727.
- McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res American Heart Association* 2017;121:731-48. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309396.
- Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace* 2014;16:563-71. doi:10.1093/europace/eut291.
- Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e579-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000455.
- Narula N, Favalli V, Tarantino P, et al. Quantitative expression of the mutated lamin A/C gene in patients with cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1916-20. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.059.
- Anastasakis A, Papatheodorou E, Ritsatos K, et al. Sudden unexplained death in the young: epidemiology, aetiology and value of the clinically guided genetic screening. *Europace* 2018;20(3):472-80. doi:10.1093/europace/euw362.
- Favalli V, Serio A, Grasso M, Arbustini E. Genetic causes of dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2016;102(24):2004-14. doi:10.1136/heartjnl-2015-308190.
- Garcia J, Tahiliani J, Johnson NM, et al. Clinical genetic testing for the cardiomyopathies and arrhythmias: a systematic framework for establishing clinical validity and addressing genotypic and phenotypic heterogeneity. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:20. doi:10.3389/fcvm.2016.00020.

16. Harakalova M, Kummeling G, Sammani A, et al. A systematic analysis of genetic dilated cardiomyopathy reveals numerous ubiquitously expressed and muscle-specific genes. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:484-93. doi:10.1002/ehf.255.
17. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
18. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. Utility of Post-Mortem Genetic Testing in Cases of Sudden Arrhythmic Death Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2134-45. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.046.
19. Gigli M, Begay RL, Morea G, et al. A review of the giant protein titin in clinical molecular diagnostics of cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:21. doi:10.3389/fcvm.2016.00021.
20. Akinrinade O, Olilla L, Vattulainen S, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in Finnish patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36:2327-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv253.
21. Begay RL, Graw S, Sinagra G, et al. Role of titin missense variants in dilated cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(11):e002645. doi:10.1161/JAHA.115.002645.
22. Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(7):619-28. doi:10.1056/NEJMoa1110186.
23. Norton N, Li D, Rampersaud E, et al. Exome sequencing and genome-wide linkage analysis in 17 families illustrate the complex contribution of TTN truncating variants to dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(2):144-53. doi:10.1161/CIRCGENETICS.
24. Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36:1123-35. doi:10.1093/eurheartj/ehu301.
25. Walsh R, Thomson KL, Ware JS, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med*. 2017;19:192-203. doi:10.1038/gim.2016.90.
26. Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Derks KWW, et al. Titin cardiomyopathy leads to altered mitochondrial energetics, increased fibrosis and long-term life-threatening arrhythmias. *Eur Heart J*. 2018;39(10):864-73. doi:10.1093/eurheartj/ehx808.
27. Tayal U, Newsome S, Buchan R, et al. Phenotype and Clinical Outcomes of Titin Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70:2264-74. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.063.
28. Tayal U, Prasad SK. Titin cardiomyopathy: why we need to go big to understand the giant. *Eur Heart J*. 2018;39:874-75. doi:10.1093/eurheartj/ehy109.
29. Akinrinade O, Alastalo TP, Koskenvuo JW. Relevance of truncating titin mutations in dilated cardiomyopathy. *Clin Genet*. 2016;90(1):49-54. doi:10.1111/cge.1274.
30. Guo W, Schafer S, Greaser ML, et al. RBM20, a gene for hereditary cardiomyopathy, regulates titin splicing. *Nat Med*. 2012;18(5):766-73. doi:10.1038/nm.2693.
31. van den Hoogenhof MMG, Beqqali A, Amin AS, et al. RBM20 mutations induce an arrhythmogenic dilated cardiomyopathy related to disturbed calcium handling. *Circulation*. 2018; 138:1330-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031947.
32. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(2):127-39. doi:10.1007/s00392-016-1033-6.
33. Parks SB, Kushner JD, Nauman D, et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2008;156(1):161-9. doi:10.1016/j.ahj.2008.01.026.
34. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68:2440-51. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.927.
35. Arbustini E, Pasotti M, Pilotto A, et al. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:477-83. doi:10.1016/j.ejheart.2005.11.003.
36. Capetanaki Y, Papathanasiou S, Diokmetzidou A, et al. Desmin related disease: a matter of cell survival failure. *Current Opinion in Cell Biology*. 2015;32:113-20. doi:10.1016/j.ceb.2015.01.004.
37. Young HS, Ceholski DK, Trieber CA. Deception in simplicity: Hereditary phospholamban mutations in dilated cardiomyopathy. *Biochemistry and Cell Biology*. 2015;93(1):1-7. doi:10.1139/bcb-2014-0080.
38. van der Zwaag PA, van Rijsingen IAW, Asimaki A, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(11):1199-207. doi:10.1093/eurjhf/hfs119.
39. McNair WP, Sinagra G, Taylor MRG, et al. Familial Cardiomyopathy Registry Research Group. SCN5A Mutations Associate With Arrhythmic Dilated Cardiomyopathy and Commonly Localize to the Voltage-Sensing Mechanism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:2160-8. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.084.
40. Zaklyazminskaya E, Dzemeshevich S. The role of mutations in the SCN5A gene in cardiomyopathies. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863:1799-805. doi:10.1016/j.bbamcr.2016.02.014.
41. Tayal U. Genetics and genomics of dilated cardiomyopathy and systolic heart failure. *Genome Med*. 2017;9:20. doi:10.1186/s13073-017-0410-8.
42. van Rijsingen IAW, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk Factors for Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59:493-500. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.078.
43. Elliott P, O'Mahony C, Syrris P, et al. Prevalence of Desmosomal Protein Gene Mutations in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:314-22. doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.937805.
44. Spezzacatene A, Sinagra G, Merlo M, et al. The familial Cardiomyopathy Registry. Arrhythmogenic Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: Natural History and Predictors of Life-Threatening Arrhythmias. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002149-10. doi:10.1161/JAHA.115.002149.
45. Stillitano F, Turnbull IC, Karakikes I, et al. Genomic correction of familial cardiomyopathy in human engineered cardiac tissues. *Eur Heart J*. 2016;37:3282-4. doi:10.1093/eurheartj/ehw307.
46. Mogensen J, van Tintelen JP, Fokstuen S, et al. The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions: a viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics. *Eur Heart J*. 2015;36:1367-70. doi:10.1093/eurheartj/ehv122.
47. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1448-58. doi:10.1093/eurheartj/ehs397.
48. Japp AG, Gulati A, Cook SA, et al. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):2996-3010. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.590.
49. Bollen IAE, Schudt M, Harakalova M, et al. Genotype-specific pathogenic effects in human dilated cardiomyopathy. *J Physiol (Lond)*. 2017;595(14):4677-93. doi:10.1113/JP274145.
50. Merlo M, Cannata A, Gobbo M, et al. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):228-39. doi:10.1002/ehf.1103.
51. Di marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2017;5(1):28-38. doi:10.1016/j.jchf.2016.09.017.
52. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36:2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
53. Botto N, Vittorini S, Colombo MG, et al. A novel LMNA mutation (R189W) in familial dilated cardiomyopathy: evidence for a 'hot spot' region at exon 3: a case report. *Cardiovascular Ultrasound*. 2010;8:9-14. doi:10.1186/1476-7120-8-9.
54. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J*. 2018;39(10):853-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx596.
55. Pankuweit S. Lamin A/C mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2018;39:861-3. doi:10.1093/eurheartj/ehx650.
56. Loebel M, Holzhauser L, Hartwig JA, et al. The forkhead transcription factor Foxo3 negatively regulates natural killer cell function and viral clearance in myocarditis. *Eur Heart J*. 2018;39:876-87. doi:10.1093/eurheartj/ehx624.
57. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, et al. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35:2165-73. doi:10.1093/eurheartj/ehu050.

Ожирение и беременность: сердечно-сосудистые и метаболические рискиВеселовская Н.Г.^{1,2,3}, Чумакова Г.А.^{1,2,3}

Последние годы ожирение стало лидировать как фактор сердечно-сосудистого риска в разных клинических группах, включая женщин детородного возраста. По данным эпидемиологических исследований за последние 10 лет ожирение у беременных женщин регистрируется в 15-38% случаев. Ожирение является доказанным фактором риска, осложняющим течение беременности, родов и послеродового периода. Наличие ожирения у женщины до родов является фактором риска бесплодия, выкидышей в раннем сроке и врожденных аномалий развития плода. Избыточный вес и ожирение у беременных приводят к увеличению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на высокую распространенность ожирения у беременных механизмы возникновения осложнений, методы коррекции и профилактики изучены недостаточно. Учитывая неблагоприятный прогноз у детей матерей с ожирением, необходимы исследования по оценке роли висцеральной жировой ткани, адипокинов в формировании инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, системного воспаления в риске развития осложнений у беременной женщины и рожденного ребенка, а также программы первичной профилактики ожирения в детородном возрасте и прегравидарной подготовки.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):48–52<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-48-52>**Ключевые слова:** беременность, ожирение, сердечно-сосудистый риск.**Конфликт интересов:** не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²ФГБУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; ³КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Веселовская Н.Г.* — д.м.н., ассистент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО; с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза; зав. кардиологическим отделением № 4 Алтайского краевого кардиологического диспансера, ORCID: 0000-0001-8654-7020, Чумакова Г.А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО; в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-2810-6531.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nadezhda100@rambler.ru

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИР — инсулинорезистентность, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ФР — фактор(ы) риска.

Рукопись получена 28.01.2019

Рецензия получена 18.02.2019

Принята к публикации 25.02.2019

**Obesity and pregnancy: cardiovascular and metabolic risks**Veselovskaya N. G.^{1,2,3}, Chumakova G. A.^{1,2,3}

In recent years, obesity has become the leader as a cardiovascular risk factor in various clinical groups, including women of childbearing age. According to epidemiological studies over the past 10 years, obesity in pregnant women is recorded in 15-38% of cases. Obesity is a proven risk factor that complicates pregnancy, childbirth and the postpartum period. The presence of obesity in women before childbirth is a risk factor for infertility, miscarriage in the early period and congenital malformations in the fetus. Overweight and obesity in pregnant women lead to an increase in maternal and perinatal morbidity and mortality. Despite the high prevalence of obesity in pregnant women, the mechanisms for the occurrence of complications, methods of correction and prevention have not been studied enough. Considering the unfavorable prognosis in children of obese mothers, studies are needed to assess the role of internal adipose tissue, adipokines in the formation of insulin resistance, endothelial dysfunction. It is also needed to evaluate effect of systemic inflammation in the risk of developing complications in a pregnant woman and child, as well as programs for primary prevention of obesity in childbearing age.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):48–52<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-48-52>**Key words:** pregnancy, obesity, cardiovascular risk.**Conflicts of interest:** nothing to declare.

¹Altai State Medical University, Barnaul; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ³Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul, Russia.

Veselovskaya N. G. ORCID: 0000-0001-8654-7020, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531.

Received: 28.01.2019 **Revision Received:** 18.02.2019 **Accepted:** 25.02.2019

Растущая распространенность избыточного веса и ожирения во всем мире была названа глобальной пандемией [1]. За последние 20 лет ожирение стало лидировать как фактор сердечно-сосудистого риска в разных клинических группах, включая женщин детородного возраста.

Распространенность ожирения среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 1,8% до 25,3% в разных странах. По данным эпидемиологических исследований за последние 10 лет ожирение у бере-

менных женщин регистрируется в 15-38% случаев. Повторнородящие страдают ожирением в два раза чаще. Отмечается рост частоты ожирения у женщин за 5 и более лет до наступления беременности [2].

Ранее было доказано, что у женщин, беременность которых протекала на фоне повышенного веса, риск ожирения через 15 лет в несколько раз выше, чем у женщин с нормальным весом до беременности [3] (рис. 1).

Ожирение является доказанным фактором риска (ФР), осложняющим течение беременности, родов

и послеродового периода. Наличие ожирения у женщины до родов является ФР бесплодия, выкидышей в раннем сроке и врожденных аномалий развития у плода. Известно, что у беременных с ожирением чаще встречаются преэклампсия, гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, а также преждевременные роды [4, 5].

Эклампсия во всем мире является одной из главных причин материнской и младенческой смертности. Одним из основных ФР возникновения преэклампсии является ожирение. Доказана важная роль воспалительных изменений, связанных с нейрогуморальной активностью висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в риске развития гестационной артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции, играющих ведущую роль в возникновении преэклампсии [6]. Ряд исследований демонстрирует, что гиперлептинемия связана с развитием ишемии плаценты и развитием преэклампсии [7]. Повышение уровня лептина у беременных крыс, ассоциировалось с повышением артериального давления и плацентарных факторов, играющих роль в развитии преэклампсии [8]. Наличие ожирения и инсулинорезистентности (ИР) перед беременностью или чрезмерным увеличением веса во время беременности связаны со снижением миграции цитотрофобласта и возникновением ремоделирования внутриматочных артерий, что в свою очередь вызывает плацентарную гипоксию и ишемию. Плацента начинает продуцировать провоспалительные цитокины, антиангиогенные факторы, индуцирующие эндотелиальную дисфункцию, уменьшение продукции оксида азота, нарастание оксидативного стресса, что приводит к возникновению характерных для преэклампсии артериальной гипертензии, протеинурии и отеков [9].

Известно, что у беременных при физиологически протекающей беременности может наблюдаться гиперинсулинемия и снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Но при наличии ожирения в период беременности возникает высокий риск формирования ИР и сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) [10]. Гестационный СД наблюдается в 2,3% случаев у беременных женщин с индексом массы тела (ИМТ) 18,5–24,9 кг/м² и уже в 9,5% случаев у женщин, страдающих ожирением [11]. Проведенный мета-анализ показал 3,76-кратное повышение риска гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением [11].

Кроме того, материнское ожирение приводит к неблагоприятному краткосрочному и долгосрочному прогнозу у рожденных детей. Существует понятие так называемого “перинатального программирования”, в связи с тем, что было установлено влияние течения внутриутробного и раннего послеродового периода на дальнейший прогноз для здоровья и жизни новорожденного ребенка. Результаты эпиде-

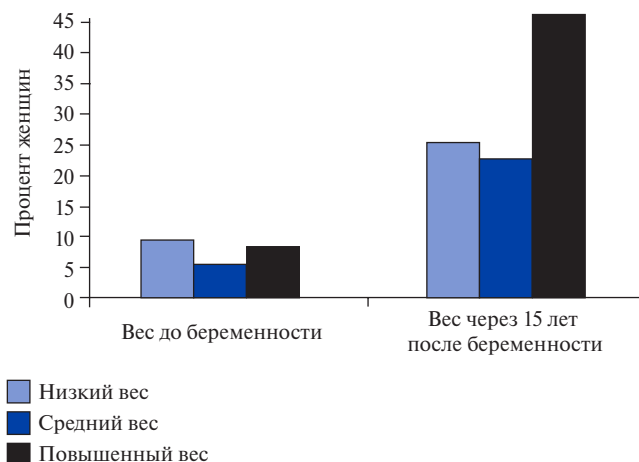


Рис. 1. Распространённость повышенного веса и ожирения через 15 лет у женщин с разной массой тела до беременности [3].

миологических, клинических и экспериментальных исследований на животных показали связь избыточного приема пищи во время пренатального и раннего послеродового периода с возникновением ожирения, СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний в будущем у взрослого человека [12]. Также известно, что ожирение матери и ее избыточное питание в период беременности приводит к продукции большого количества адипокинов, провоспалительных цитокинов, которые запускают процессы воспаления в плаценте и ее утолщение. Накопление макрофагов в плаценте приводит к замедлению поступления аминокислот и других питательных веществ в организм плода, задержке внутриутробного развития, развитию пороков сердечно-сосудистой и центральной нервной систем у ребенка, а также повышает риск мертворождения [5] (рис. 2).

На моделях животных показано, что у детёныша матери с ожирением в период гестации формируется запрограммированное повышение аппетита, физическая инертность и патологическое формирование избыточного количества адипоцитов ВЖТ с высокой нейрогуморальной активностью [13]. В исследовании у беременных крыс было продемонстрировано, что программа правильного питания во время беременности имела положительное влияние на метаболический фенотип потомков [14].

Кроме того, проведены исследования, доказавшие более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 типа, ожирения, онкологических заболеваний и бронхиальной астмы у детей и взрослых, рожденных от матерей, имевших ожирение в период беременности.

Так, в Финляндии было выявлено, что у мужчин, родившихся от матерей с высоким ИМТ, регистрируется большая частота развития ишемической болезни сердца в течение жизни [15]. В исследовании в Нидерландах было показано, что ожирение матери было



Рис. 2. Патогенез неблагоприятного прогноза у ребенка [5].

независимым ФР развития у детей бронхиальной астмы, ожирения и СД 2 типа [16]. Также были выявлены большая частота мертворождения, врожденных пороков сердца, патологии ЦНС у детей, рожденных от женщин с ожирением независимо от их возраста, наследственности и этнической принадлежности [17-19]. В другом исследовании было показано, что повышенный ИМТ у женщин до беременности ассоциируется с высоким риском ожирения у ребенка в будущем [20].

Патогенетические механизмы, связывающие неблагоприятный прогноз у рожденного ребенка от матери с ожирением, до настоящего времени до конца не изучены. Известно, что беременность на фоне ожирения сопровождается гиперинсулинемией, воспалением, эндотелиальной дисфункцией и оксидативным стрессом, что является пусковым механизмом плацентарной и эмбриональной дисфункции на ранней стадии [21]. При ожирении в период беременности из организма матери большое количество триглицеридов и свободных жирных кислот поступает в организм плода, происходит избыточное скопление в печени жировых клеток, запускающих процессы оксидативного стресса и глюконеогенеза, далее происходит активация стволовых клеток костного мозга, участвующих в регуляции воспалительной активности плазмы, что в дальнейшем приводит к пожизненно высокому риску провоспалительного ответа при избыточном питании в орга-

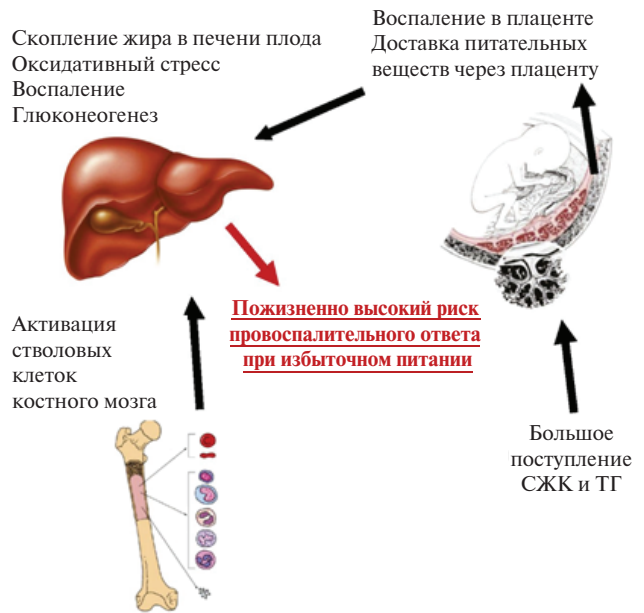


Рис. 3. Патогенез провоспалительных изменений в организме плода при ожирении матери [22].



Рис. 4. Патогенез оксидативного стресса в организме матери и плода [23].

низме ребенка и взрослого человека, увеличивая риск раннего развития атеросклероза [22] (рис. 3).

Повышенное содержание холестерина в организме матери при ожирении и избыточном питании ведет к усиленному окислению липидов в плаценте, снижению активности антиоксидантных ферментов в организме плода, индуцируя раннее развитие атеросклероза у этих детей [23] (рис. 4).

Было доказано, что ИР в период беременности, связанная с ожирением матери, приводит к метаболическим нарушениям в сначала в организме матери, а затем и в организме плода. Данный механизм запускает так называемую программу фетально-неонатального ожирения у ребенка, а затем метаболиче-

ского синдрома и СД 2 типа у взрослого человека, замыкая порочный круг [24] (рис. 5).

Таким образом, большая распространённость ожирения среди беременных женщин, осложнение течения беременности и родов, а также значительное влияние на состояние плода, ребенка и взрослого человека, рожденного от матери с ожирением, приобретают большое социальное значение и создают необходимость профилактики данного ФР на этапе прегравидарной подготовки и разработки программы ведения беременности у женщины с ожирением.

В период прегравидарной подготовки врачу-специалисту (акушеру-гинекологу, терапевту) необходимо оценить: ИМТ, окружность талии (ОТ) и метаболические ФР (липидный спектр, глюкозу крови) у женщины, планирующей беременность. При ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ и ОТ $\geq 80 \text{ см}$ должны быть даны рекомендации по коррекции веса и здоровому питанию, которые должны включать следующие пункты в период подготовки к беременности:

- Ограничение калорийности питания.
- Уменьшение употребления жиров, в особенности, животного происхождения.
- Максимальное уменьшение приема пищи в вечернее время суток.
- Употребление во второй половине дня только пищи растительного происхождения
- Принимать пищу следует не менее пяти раз в день маленькими порциями.
- Увеличение физической активности средней интенсивности не менее 30 мин в день.

Рекомендации должны содержать пункт о необходимости снижения веса перед планированием беременности ввиду более высокого риска осложнений при беременности на фоне ожирения. Основой лечения ожирения являются ограничение калорийности питания и увеличение физической активности, достижение энергетического баланса, что входит в понятие здорового образа жизни. В период беременности должны быть даны рекомендации по здоровому образу жизни, правильному питанию и обязательному специальному комплексу физических тренировок (плавание, дозированная ходьба, лечебная физкультура). Консультирование должно носить индивидуальный характер с учетом возраста, сопутствующей патологии, степени ожирения, течения беременности и проводиться с участием акушера-гинеколога, терапевта (кардиолога, эндокринолога) и диетолога.

При обращении женщины с ожирением в период беременности активное снижение веса противопока-

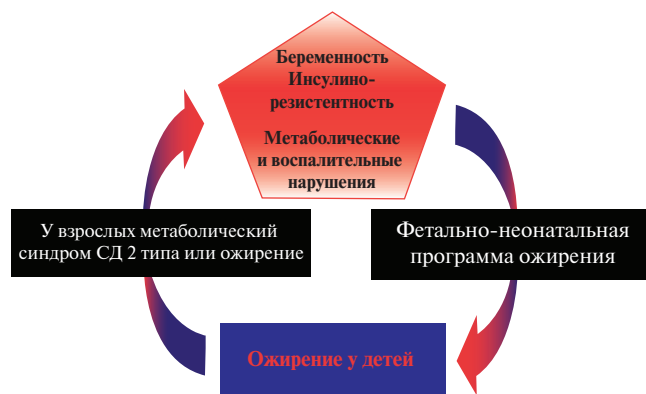


Рис. 5. Схема фетально-неонатальной программы ожирения [24].

зано. Доказано, что снижение веса в период беременности или недостаточная прибавка массы тела, в том числе у женщины с ожирением связаны с рядом осложнений как у матери, так и у плода [25].

В то же время, известно, что ожирение и чрезмерное гестационное увеличение веса являются независимыми ФР осложнений беременности [26]. Проведены исследования, доказавшие пользу правильного питания, физической активности и комплексного подхода в борьбе с избыточной прибавкой массы тела в период беременности у женщин с ожирением [27-29].

Заключение

Избыточный вес и ожирение у беременных приводят к увеличению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на высокую распространенность ожирения у беременных, механизмы возникновения осложнений, методы коррекции и профилактики изучены недостаточно. Учитывая неблагоприятный прогноз у детей матерей с ожирением, необходимы исследования по оценке роли ВЖТ, адипокинов в формировании ИР, эндотелиальной дисфункции, системного воспаления в риске развития осложнений у беременной женщины и рожденного ребенка, а также программы первичной профилактики ожирения в детородном возрасте и прегравидарной подготовки.

Будущие наблюдательные исследования могли бы помочь в понимании возможности изменить “перинатальное программирование” и снизить риск развития ожирения и СД 2 типа в течение жизни.

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

Литература/References

1. Stevens GA, Singh GM, Lu Y. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr.* 2012;10(1):22-6. doi:10.1186/1478-7954-10-22.
2. Palmer B, Clegg J. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;15(402):113-9. doi:10.1016/j.mce.2014.11.029.
3. Phelan S. Pregnancy: a "teachable moment" for weight control and obesity prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(2):135-43. doi:10.1016/j.ajog.2009.06.008.
4. Bryant M, Santorelli G, Lawlor DA. A comparison of South Asian specific and established BMI thresholds for determining obesity prevalence in pregnancy and predicting pregnancy complications: Findings from the Born in Bradford cohort. *Int J Obes.* 2014;38(3):444-50. doi:10.1038/ijo.2013.117.
5. Wilson RM, Messaoudi I. The impact of maternal obesity during pregnancy on offspring immunity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418:134-42. doi:10.1016/j.mce.2015.07.028.
6. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med.* 2014;31:273-81. doi:10.1111/dme.12381.
7. Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanism. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015;309:1326-43. doi:10.1152/ajpregu.00178.2015.
8. Palei AC, Spradley FT, Granger JP. Chronic hyperleptinemia results in the development of hypertension in pregnant rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015;308:855-61. doi:10.1152/ajpregu.00286.2014.
9. Lopez-Jaramillo P, Juan Barajas J, Rueda-Quijano S. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol.* 2018;9:1838. doi:10.3389/fphys.2018.01838.
10. Athukorala C, Rumbold AR, Willson KJ, et al. The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;10:56-65. doi:10.1186/1471-2393-10-56.
11. Torloni MR, Betran AP, Horta BL, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev.* 2009;10:194-203. doi:10.1111/j.1467-789X.2008.00541.x.
12. Plagemann A. Maternal diabetes and perinatal programming. *Early Hum Dev.* 2011;87:743-7. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.08.018.
13. Samuelsson AM, Matthews PA, Argenton M, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension.* 2008;51(2):383-92.
14. Nathanielsz PW, Ford SP, Long NM, et al. Interventions to prevent adverse fetal programming due to maternal obesity during pregnancy. *Nutr Rev.* 2013;71(1):78-87. doi:10.1111/nure.12062.
15. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. *BMJ.* 1997;315(7112):837-40.
16. Gaillard R, Steegers EA, Duijts L. Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the Generation R Study. *Hypertension.* 2014;63(4):683-91.
17. Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, et al. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(5):1046-55. doi:10.1002/oby.20088.
18. Scott-Pillai R. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: a retrospective study in a UK obstetric population, 2004-2011. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2013;120:932-29. doi:10.1111/1471-0528.12193.
19. McMahon DM, Liu J, Zhang H. Maternal obesity, folate intake, and neural tube defects in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013;97(2):115-22. doi:10.1002/bdra.23113.
20. Adane AA, Tooth LR, Mishra GD. The role of offspring's birthweight on the association between pre-pregnancy obesity and offspring's childhood anthropometrics: a mediation analysis. *J Dev Orig Health Dis.* 2019;10:1-8. doi:10.1017/S2040174418001137.
21. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 2017;356:64. doi:10.1136/bmj.j1.
22. Friedman JE. Obesity and Gestational Diabetes Mellitus Pathways for Programming in Mouse, Monkey, and Man — Where Do We Go Next? The 2014 Norbert Freinkel Award Lecture *Diabetes Care.* 2015; 38(8):1402-11. doi:10.2337/dc15-0628.
23. Leiva A, Pardo F, Ramirez A. Fetoplacental vascular endothelial dysfunction as an early phenomenon in the programming of human adult diseases in subjects born from gestational diabetes mellitus or obesity in pregnancy. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:349286. doi:10.1155/2011/349286.
24. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction.* 2010;140(3):365-71. doi:10.1530/REP-10-0088.
25. Moehlecke M, Costenaro F, Reichelt A. Low Gestational Weight Gain in Obese Women and Pregnancy Outcomes *AJP Rep.* 2016;6(1):77-82. doi:10.1055/s-0035-1566309.
26. O'Reilly JR, Reynolds RM. The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring. *Clin Endocrinol.* 2013;78:9-16. doi:10.1111/cen.12055.
27. Tomlinson JW. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ.* 2012;344:2088. doi:10.1136/bmj.e2088.
28. Choi J, Fukuoka Y, Lee JH. The effects of physical activity and physical activity plus diet interventions on body weight in overweight or obese women who are pregnant or in postpartum: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Prev Med.* 2013;56:351-364. doi:10.1016/j.ypmed.2013.02.021.
29. Sui Z, Grivell RM, Dodd JM. Antenatal exercise to improve outcomes in overweight or obese women: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91:538-45. doi:10.1111/j.1600-0412.2012.01357.x.

Возможности нелекарственной коррекции климактерических нарушений у женщин с метаболическим синдромом: фокус на протромбогенный потенциал крови и провоспалительный статус

Бериханова Р. Р.^{1,2}, Миненко И. А.²

Цель. Изучить динамику показателей гемостаза, маркеров системного воспаления на фоне нелекарственной коррекции климактерических нарушений у женщин с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. 330 женщин 45-50 лет с МС и климактерическими расстройствами разделены на 5 групп. Базовое лечение применяли все женщины. В основной группе и группах сравнения в лечебную программу включались: лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, перорально поливитамины и минералы, а также физические факторы в различных комбинациях (вибротерапия, хромотерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия). Определяли в динамике концентрацию фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), параметры гемостаза.

Результаты. Через 6 мес. применения всех лечебных комплексов с физиотерапией у пациенток с климактерическим синдромом легкой степени тяжести отмечено достоверное увеличение уровня международного нормализованного отношения (МНО) с 0,99 до 1,04, регресс уровня фибриногена на 14,6-15,4%, СРБ на 16,3-20,5% ($p < 0,05$). У пациенток с климактерическим синдромом средней степени тяжести лучшие результаты достигнуты при использовании комплекса с полным набором всех перечисленных факторов: увеличение уровня МНО с 0,97 до 1,01, снижение уровня фибриногена на 14,6%, уровня СРБ — на 19,6% ($p < 0,05$).

Заключение. Полимодальные программы, включающие физиотерапию, улучшают показатели гемостаза, способствуют снижению уровня маркеров воспаления. При среднетяжелых климактерических расстройствах приоритетной является программа с одновременным использованием вибротерапии, хромотерапии, мелотерапии, ароматерапии и аэроионотерапии.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):53–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-53-60>

Ключевые слова: климактерический синдром, метаболический синдром, гемостаз, физиотерапия, фибриноген, С-реактивный белок.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФБУ Центральная клиническая больница гражданской авиации, Москва;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Бериханова Р. Р. — к.м.н., врач акушер-гинеколог; соискатель кафедры интегративной медицины, ORCID: 0000-0002-2193-5468, Миненко И. А. — д.м.н., профессор кафедры интегративной медицины, ORCID: 0000-0002-6766-8764.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rumiska07@mail.ru

КС — климактерический синдром, МНО — международное нормализованное отношение, МС — метаболический синдром, СРБ — реактивный белок, МГТ — менопаузальная гормональная терапия.

Рукопись получена 27.03.2019

Рецензия получена 02.04.2019

Принята к публикации 09.04.2019



Possibilities of non-drug correction of menopausal disorders in women with metabolic syndrome: focus on prothrombotic potential of the blood and pro-inflammatory status

Berikhanova R. R.^{1,2}, Minenko I. A.²

Aim. To study the dynamics of hemostasis, markers of systemic inflammation on the background of non-drug correction of menopausal disorders in women with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. Three hundred thirty women 45-50 years old with MS and menopausal disorders are divided into 5 groups. Basic treatment received all women. In the study group and comparison groups, the following were included in the treatment program: physiotherapy exercises, drinking balneotherapy, oral multivitamins and minerals, as well as physical factors in various combinations (vibrot therapy, chromotherapy, melotherapy, aromatherapy, aeroionotherapy). The concentration of fibrinogen, C-reactive protein (CRP), hemostasis parameters were determined in dynamics.

Results. After 6 months of use of all medical complexes with physiotherapy in patients with menopausal syndrome of mild severity, a significant increase in the level of international normalized ratio (INR) was observed from 0,99 to 1,04, fibrinogen level regressed by 14,6-15,4%, CRP by 16,3-20,5% ($p < 0,05$). In patients with climacteric syndrome of moderate severity, the best results were achieved when using the complex with a full set of all the listed factors: an increase in the INR level from 0,97 to 1,01, a decrease in the level of fibrinogen by 14,6%, and the CRP level — by 19,6% ($p < 0,05$).

Conclusion. Polymodal programs, including physiotherapy, improve hemostasis, provide reducing the level of inflammatory markers. In moderate climacteric

disorders, the priority is given to the program with simultaneous use of vibrot therapy, chromotherapy, melotherapy, aromatherapy and aeroionotherapy.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):53–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-53-60>

Key words: menopausal syndrome, metabolic syndrome, hemostasis, physiotherapy, fibrinogen, C-reactive protein.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Central Clinical Hospital of General Aviation, Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University Moscow, Russia.

Berikhanova R. R. ORCID: 0000-0002-2193-5468, Minenko I. A. ORCID: 0000-0002-6766-8764.

Received: 27.03.2019 **Revision Received:** 02.04.2019 **Accepted:** 09.04.2019

Угрожающие темпы роста распространенности метаболического синдрома (МС), ассоциированного с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, определяют пристальный интерес медицинского сообщества к вопросам его диагностики, лечения и профилактики [1, 2]. Повышенный сердечно-сосудистый риск обусловлен суммарным эффектом ряда взаимосвязанных патогенетических механизмов, которые замыкаются в порочный круг: нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, дислипидемия, хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, повышение протромбогенного потенциала крови [3, 4]. Обменно-эндокринные нарушения, характерные для периода инволюции репродуктивной системы у женщины, способствуют формированию менопаузального МС и усугубляют его течение. В свою очередь, исходное наличие МС при вступлении женщины в менопаузальный переход создает условия для течения климактерического периода по патологическому сценарию [5, 6]. В настоящее время первостепенная роль менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в коррекции как климактерических, так и метаболических расстройств, профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин не вызывает сомнений. Однако специалисты Российского общества акушеров-гинекологов (2016) рекомендуют применять МГТ у женщин с климактерическими нарушениями средней и тяжелой степени [7]. Для пациенток с расстройствами легкой степени, с наличием противопоказаний к МГТ или отказывающихся от приема гормональных препаратов не разработаны эффективные способы коррекции проявлений климакса и метаболических нарушений. Очевидна необходимость разработки немедикаментозной стратегии, ориентированной на коррекцию обменно-эндокринных расстройств, поддержание высокого качества жизни у данного контингента женщин.

Цель: изучить динамику показателей гемостаза, маркеров системного воспаления на фоне нелекарственной коррекции климактерических нарушений у женщин с МС.

Материал и методы

Осуществлено клиническое обследование 330 женщин. Все женщины дали информированное добровольное согласие на включение в исследование. Исследование проведено согласно международным этическим требованиям, ВОЗ (правила GCP-Good Clinical Practice) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» (№ 01-13 от 23.01.2013).

Методом рандомизации было сформировано 5 групп обследованных. Каждая группа разделена

на две подгруппы по уровню суммарного модифицированного менопаузального индекса (ММИ): подгруппа 1 — пациентки с климактерическим синдромом (КС) легкой степени тяжести, подгруппа 2 — пациентки с КС средней степени тяжести.

1. Основная группа — 60 женщин, у которых применяли лечебный комплекс «А»: комбинация преформированных лечебных физических факторов, реализуемых физиотерапевтической установкой (SPA-капсула)-вибротерапия, полноспектральная и селективная хромотерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия; лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, дополнительный пероральный прием поливитаминов и минералов на фоне стандартного лечения (диетотерапия, нормализация образа жизни, повышение физической активности, прием витаминов А, Е). Подгруппа А 1 — 32 женщины, подгруппа А 2 — 28 женщин.

2. Первая группа сравнения — 59 женщин, у которых применялся комплекс «Б»: комбинация физических факторов — вибротерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, дополнительный пероральный прием поливитаминов и минералов на фоне стандартного лечения. Подгруппа Б 1 — 30 женщин, подгруппа Б 2 — 29 женщин.

3. Вторая группа сравнения — 66 женщин, у которых применялся комплекс «В»: комбинация физических факторов — полноспектральная и селективная хромотерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, дополнительный пероральный прием поливитаминов и минералов на фоне стандартного лечения. Подгруппа В 1 — 34 женщин, подгруппа В 2 — 32 женщины.

4. Третья группа сравнения — 70 женщин, у которых использовался комплекс «Г»: поливитамины с минералами, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия на фоне стандартного лечения. Подгруппа Г 1 — 36 женщин, подгруппа Г 2 — 34 женщины.

5. Группа контроля — 75 женщин, у которых применяли комплекс «Д»: стандартное лечение, включающее диетотерапию, нормализацию образа жизни, повышение физической активности, прием витаминов А, Е. Подгруппа Д 1 — 38 женщин, подгруппа Д 2 — 37 женщин.

Группы не имели статистически достоверных различий по возрасту, социальному статусу, уровню образования, региону проживания, спектру генитальной и экстрагенитальной патологии.

Критерии включения:

— женщины 45-50 лет (средний возраст $47,2 \pm 3,2$ лет), находящиеся в периоде менопаузального перехода или ранней естественной постменопаузы (до 2 лет);

— наличие исходно МС, диагностированного согласно рекомендациям экспертов Всероссийского

научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр, 2009);

- наличие климактерического синдрома легкой и средней степени тяжести, типичная осложненная форма (на фоне МС);

- отсутствие приема МГТ в анамнезе;

- отсутствие исходно нарушений функции щитовидной железы.

Критерии не включения:

- острые заболевания сердечно-сосудистой системы; острые воспалительные заболевания; кровотечения; злокачественные новообразования; опухоли в стадии роста; сахарный диабет.

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость физических факторов; индивидуальная непереносимость компонентов витаминно-минерального средства.

Базовое лечение применялось в непрерывном режиме у пациенток всех групп и включало нормализацию образа жизни — рациональное питание, повышение физической активности, отказ от курения, соблюдение режима труда и отдыха. Составлялась индивидуальная диета с пониженной энергетической ценностью. Рекомендовался дробный прием пищи 5-6 раз/сут. маленькими порциями в одно и то же время. Состав рациона был представлен продуктами, содержащими сложные углеводы (злаки, фрукты, овощи), пищевые волокна, сводилось к минимуму потребление простых углеводов, насыщенных жиров, соли (до 3 г в сут.), исключались кофе, алкоголь. Повышение физической активности достигалось посредством ежедневной ходьбы на свежем воздухе в течение 30 мин. При наличии артериальной гипертензии пациентки получали стандартную антигипертензивную терапию (моксонидин 200 мкг внутрь 1 раз/сут. непрерывно) (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012г № 708н “Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)).

Питьевая бальнеотерапия: прием внутрь минеральной воды “Ессентуки № 4” в объеме 180-300 мл (3 мл на 1 кг массы тела) комнатной температуры за 30 мин до еды; длительность курса составляла четыре недели, повторный курс через 3 мес.

Лечебная физкультура: в непрерывном режиме ежедневная утренняя гигиеническая гимнастика в течение 10-15 мин, тренировка мышц тазового дна (гимнастика Кегеля) (Kegel A, 1952).

Физиотерапия. Применялись комбинации преформированных физических факторов, реализуемых мультифакторной физиотерапевтической установкой “Spectra Color SPA System” (“Sybaritic Inc.”, USA, регистрационное удостоверение МЗ РФ № 97/532 от 22.05.1997). Совместимость факторов соответство-

вала приложению “Перечня необходимых медицинских услуг и процедур, отпускаемых в специализированных санаториях больному по профилю его заболевания. Методические указания” (утверждены Минздравом РФ 22.12.1999, № 99/229).

В основной группе использовалась программа, включающая сочетанное воздействие вибротерапии, полноспектральной и селективной хромотерапии, мелотерапии, ароматерапии, аэроионотерапии (комплекс А). В первой группе сравнения применялось воздействие вибротерапии, мелотерапии, ароматерапии, аэроионотерапии (комплекс Б). Во второй группе сравнения комбинировались полноспектральная и селективная хромотерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия (комплекс В).

Общая вибротерапия осуществлялась в течение 15 мин, режим вибрации с меняющейся частотой от 10 до 60 Гц и нарастающей амплитудой до 7 мм, нарастание частоты вибрации в течение 8-10 сек. Пассивная (рецептивная) мелотерапия заключалась в применении релаксирующих мелодий в течение 30 мин. Ароматерапия: распылялись ароматические масла внутри капсулы: лаванда (*Lavandula officinalis*), фенхель обыкновенный (*Foeniculum vulgare*). Полноспектральная хромотерапия осуществлялась в течение 30 мин, длина волны от 760 до 400 нм. Селективная хромотерапия: применялся зеленый свет в течение 30 мин, длина волны 530 нм. Аэроионотерапия — обдув лица воздухом с преобладанием отрицательных ионов в течение 30 мин. Внутри капсулы создавался индивидуальный комфортный микроклимат: температура 30-35° С, удобное контурное ложе позволяло принять расслабляющую позу. Сеансы в условиях физиотерапевтической установки “Spectra Color SPA System” проводились два раза в неделю в течение 30 мин, курс 10 сеансов. Повторный курс через 3 мес. Всего 20 процедур за время наблюдения.

Витамины и минералы. У пациенток группы контроля витаминотерапия заключалась в приеме внутрь витамина А (ретинола пальмитата) 100000 МЕ и витамина Е (альфа-токоферола ацетата) 0,1 г 2 раза/сут. в течение 30 дней, повторные курсы через 4 мес. согласно инструкции.

Пациентки основной группы и групп сравнения принимали перорально комбинацию витаминов и минералов: 22 сбалансированных компонента и кальция карбонат с холекальциферолом (витамин D3). Комбинированный витаминный препарат принимался ежедневно по 1 капсуле в сут. во время или после еды. Курс лечения 6 мес., препарат, содержащий кальция карбонат 1250 мг (эквивалентно элементарному кальцию — 500 мг) и холекальциферол (витамин D3) 5 мкг (200 МЕ), принимался внутрь по 1 таблетке 2 раза/сут. 1 мес., повторный курс через 3 мес.

Исследовали концентрацию фибриногена, АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое

Таблица 1

Показатели системы гемостаза в группах обследованных

Период наблюдения	Основная группа, n=60		Первая группа сравнения, n=59		Вторая группа сравнения, n=66		Третья группа сравнения, n=70		Группа контроля, n=75	
	A1, n=32	A2, n=28	B1, n=30	B2, n=29	B1, n=34	B2, n=32	G1, n=36	G2, n=34	D1, n=38	D2, n=37
Тромбоциты, $10^3/\text{мм}^3$, M±m (180-320)										
До лечения	285,7±2,7	286,7±2,4	284,6±2,8	287,9±2,9	286,8±3,1	284,9±2,2	285,4±2,7	287,1±2,5	285,9±2,6	285,7±2,7
Через 3 мес. лечения	274,3±2,5	283,2±2,2 [#]	273,7±2,7	285,7±2,4	284,6±3,2	285,8±2,6	283,7±2,2	286,6±2,8	283,9±2,9	286,7±2,4
Через 6 мес. лечения	270,7±2,7	284,7±2,4	272,6±2,8	284,9±2,9	283,7±2,5	284,4±3,2	280,9±2,7	284,9±3,0	283,6±3,2	288,7±2,8
Протромбиновое время, сек, M±m (11,8-15,1)										
До лечения	13,38±0,22	13,10±0,19	13,40±0,20	13,30±0,22	13,39±0,19	13,22±0,20	13,55±0,20	13,31±0,19	13,37±0,20	13,26±0,14
Через 3 мес. лечения	13,82±0,26	13,3±0,24	13,71±0,25	13,40±0,24	13,74±0,22	13,45±0,22	13,62±0,19	13,38±0,11	13,25±0,15	13,33±0,14
Через 6 мес. лечения	13,98±0,24 [#]	13,75±0,24	13,98±0,20 [#]	13,42±0,19	13,97±0,15 [#]	13,48±0,22	13,86±0,14	13,45±0,22	13,24±0,11*	13,2±0,16*
МНО, M±m (0,84-1,15)										
До лечения	0,99±0,003	0,97±0,005 ^o	0,99±0,003	0,98±0,003 ^o	0,99±0,004	0,97±0,003 ^o	1,0±0,004	0,98±0,003 ^o	0,99±0,004	0,98±0,003 ^o
Через 3 мес. лечения	1,03±0,004 [#]	0,99±0,003 ^o	1,02±0,002 [#]	0,99±0,004 ^o	1,02±0,003 [#]	1,0±0,004 ^o	1,01±0,003	0,99±0,004 ^o	0,98±0,003*	0,99±0,003 ^o
Через 6 мес. лечения	1,04±0,005 [#]	1,01±0,004 ^o	1,04±0,004 [#]	0,99±0,002 ^o	1,04±0,002 [#]	1,0±0,003 ^o	1,03±0,003 [#]	1,0±0,003 ^o	0,98±0,002*	0,98±0,003*
Тромбиновое время, сек, M±m (12,0-18,0)										
До лечения	13,7±0,17	13,4±0,14	13,8±0,16	13,4±0,14	13,7±0,15	13,5±0,12	13,8±0,14	13,3±0,12 ^o	13,7±0,14	13,4±0,14
Через 3 мес. лечения	13,9±0,15	13,5±0,13 ^o	14,0±0,17	13,4±0,15 ^o	13,9±0,17	13,5±0,14 ^o	13,8±0,16	13,4±0,11 ^o	13,7±0,13	13,5±0,12
Через 6 мес. лечения	14,1±0,15	13,7±0,12 ^o	14,0±0,13	13,5±0,13 ^o	14,0±0,14	13,6±0,14 ^o	13,9±0,15	13,5±0,14 ^o	13,8±0,13	13,4±0,14 ^o
АЧТВ, сек, M±m (24,0-35,0)										
До лечения	26,9±0,17	25,1±0,15 ^o	26,8±0,16	25,3±0,18 ^o	27,0±0,17	25,2±0,15 ^o	27,0±0,16	25,3±0,15 ^o	26,9±0,14	25,1±0,12 ^o
Через 3 мес. лечения	27,3±0,15	25,5±0,13 ^o	27,2±0,13	25,5±0,15 ^o	27,3±0,14	25,3±0,14 ^o	27,0±0,14	25,5±0,14 ^o	26,9±0,13*	25,0±0,13 ^o
Через 6 мес. лечения	27,7±0,18 [#]	25,9±0,13 ^o	27,5±0,16 [#]	25,6±0,18 ^o	27,6±0,17 [#]	25,5±0,16 ^o	27,2±0,15*	25,5±0,12 ^o	27,0±0,15*	25,0±0,12 ^o
XIIa-зависимый фибринолиз, мин, M±m (5-12)										
До лечения	11,0±0,12	11,5±0,17 ^o	10,7±0,20	11,3±0,20 ^o	10,8±0,18	11,4±0,19 ^o	10,9±0,15	11,4±0,18 ^o	10,8±0,16	11,5±0,17 ^o
Через 3 мес. лечения	9,4±0,19 [#]	9,9±0,14 ^o	9,7±0,20 [#]	10,8±0,13 ^o	9,6±0,19 [#]	10,8±0,15 ^o *	10,3±0,16 ^o *	11,1±0,16 ^o *	10,5±0,11*	11,3±0,14 ^o *
Через 6 мес. лечения	8,6±0,12 [#]	9,2±0,14 ^o	8,8±0,12 [#]	9,7±0,16 ^o *	8,6±0,11 [#]	9,8±0,14 ^o *	9,8±0,19 ^o *	10,9±0,13 ^o *	10,3±0,13*	11,2±0,14 ^o *

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению показателями основной группы, [#] — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения, ^o — $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1 и 2.

время), тромбиновое время, тромбиновое время в плазме крови на коагулографе “ACL 9000” (“INSTRUMENTATION LABORATORY”, США) с использованием реактивов той же фирмы, производили определение международного нормализованного отношения (МНО) по формуле:

МНО (INR) = (Протромбиновое время пациента) / Нормальное среднее протромбиновое время^{МИЧ (ISI)}, где ISI (International Sensitivity Index of thromboplastin), он же МИЧ (Международный индекс чувствительности) — показатель чувствительности используемого тромбопластина, стандартизирующий его относительно международного стандарта. Производилось опреде-

ление Хагеман-зависимого фибринолиза (Архипов А.Г., Еремин Г.Ф., 1985). С-реактивный белок (СРБ) определялся латексным иммунотурбидиметрическим методом.

Статистический анализ результатов исследования осуществлялся с использованием стандартного пакета программы “STATISTICA® for Windows 6.0” (“StatSoft Inc”, USA). Количественные показатели представлены в виде количества случаев (n), средней ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий средних значений определяли по t-критерию Стьюдента. Сравнение относительных показателей, характеризующих частоту определенного при-

Таблица 2

Фибриноген и СРБ в группах обследованных

Период наблюдения	Основная группа, n=60		Первая группа сравнения, n=59		Вторая группа сравнения, n=66		Третья группа сравнения, n=70		Группа контроля, n=75	
	A1, n=32	A2, n=28	B1, n=30	B2, n=29	B1, n=34	B2, n=32	Г1, n=36	Г2, n=34	Д1, n=38	Д2, n=37
Фибриноген, г/л, M±m (2,0-4,0)										
До лечения	3,9±0,04	4,1±0,05 ^о	4,0±0,04	4,1±0,05 ^о	4,0±0,05	4,1±0,05 ^о	4,0±0,05	4,1±0,05 ^о	3,9±0,05	4,1±0,05 ^о
Через 3 мес. лечения	3,6±0,03 [#]	3,8±0,02 ^{#о}	3,7±0,02 [#]	3,9±0,02 ^{#о*}	3,8±0,02 [#]	3,9±0,03 ^{#о*}	3,9±0,02 ^{#*}	4,0±0,03 ^{#о*}	3,9±0,02 [*]	4,0±0,02 ^{о*}
Через 6 мес. лечения	3,4±0,02 [#]	3,5±0,02 ^{#о}	3,4±0,03 [#]	3,6±0,03 ^{#о*}	3,5±0,03 [#]	3,6±0,02 ^{#о*}	3,6±0,03 ^{#*}	3,7±0,03 ^{#о*}	3,7±0,04 ^{#*}	3,9±0,04 ^{#о*}
С-реактивный белок, мг/л, M±m (0-5)										
До лечения	4,4±0,08	4,6±0,08 ^о	4,3±0,08	4,6±0,08 ^о	4,3±0,07	4,6±0,06 ^о	4,3±0,05	4,5±0,07 ^о	4,3±0,05	4,5±0,08 ^о
Через 3 мес. лечения	3,8±0,04 [#]	4,1±0,06 ^{#о}	3,8±0,04 [#]	4,3±0,08 ^{#о*}	3,8±0,04 [#]	4,3±0,04 ^{#о*}	3,9±0,03 ^{#*}	4,3±0,04 ^{#*}	4,1±0,05 ^{#*}	4,4±0,05 ^{о*}
Через 6 мес. лечения	3,5±0,04 [#]	3,7±0,07 ^{#о}	3,6±0,04 [#]	3,9±0,08 ^{#о*}	3,6±0,04 [#]	4,0±0,05 ^{#о*}	3,7±0,04 [#]	4,2±0,05 ^{#о*}	3,9±0,05 ^{#*}	4,3±0,05 ^{#о*}

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению показателями основной группы, [#] — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения, ^о — $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1 и 2.

знака — непараметрическим методом по критерию χ^2 Пирсона. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$.

Результаты

Изучение показателей гемостаза у женщин с КС на фоне МС исходно выявило протромбогенные изменения в коагуляционном и фибринолитическом звеньях (табл. 1). Обнаружено, что у пациенток с КС средней степени тяжести протромбогенный потенциал крови был выше по сравнению с пациентками с КС легкой степени тяжести, о чем свидетельствовали достоверно более низкие значения МНО, более высокие значения АЧТВ, ХПа-зависимого фибринолиза, данные различия между подгруппами сохранялись на протяжении всего времени наблюдения.

Количество тромбоцитов изменилось на фоне лечения малозначимо в обеих подгруппах всех групп. У пациенток подгрупп А1, Б1 и В1 через 6 мес. лечения достоверно увеличилось протромбиновое время — соответственно на 4,5%, 4,3% и 4,3% ($p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями), различия между подгруппами не были статистически значимыми. В подгруппах Г1 и Д1 протромбиновое время увеличилось, но изменения не были достоверными. В подгруппах 2 всех исследуемых групп статистически значимых изменений данного показателя на фоне лечения не зафиксировано.

Достоверное увеличение уровня МНО, важнейшего стандартизированного показателя системы гемостаза, относительно исходного наблюдалось в подгруппах А1, Б1 и В1 уже через 3 мес. лечения, а в подгруппе Г1 — через 6 мес. лечения. Среди подгрупп 2 уровень МНО через 3 мес. достоверно увеличился только в подгруппе А2, через 6 мес. достигнуто достоверное увеличение уровня МНО в подгруппе Б2, В2 и Г2. В обеих подгруппах контрольной группы уровень МНО значимо не изменился.

Тромбиновое время увеличилось за время наблюдения в обеих подгруппах основной группы и групп сравнения, но различия не были достоверными. В обеих подгруппах группы контроля данный показатель оставался на исходном уровне.

У пациенток подгрупп А1, Б1 и В1 через 6 мес. лечения достоверно увеличилось АЧТВ — соответственно на 3,0%, 2,6% и 2,2% ($p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями), различия между подгруппами не были статистически значимыми. В подгруппах Г1 и Д1 показатель АЧТВ на фоне лечения значимо не изменился. Среди пациенток с КС средней степени тяжести АЧТВ достоверно увеличилось только через 6 мес. терапии в подгруппе А2 — на 2,6% ($p < 0,05$). В подгруппах Б2, В2, Г2 и Д2 значимых изменений АЧТВ не зафиксировано.

Исходно выявлено угнетение активности фибринолитической системы у пациенток с КС на фоне МС, причем более выраженное в пациенток с КС средней степени тяжести в сравнении с пациентками с КС легкой степени. Уже через 3 мес. лечения уровень ХПа-зависимого фибринолиза достоверно снизился в подгруппе А1, Б1, и В1, соответственно на 14,5%, 9,3%, 11,1% ($p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями). Через 6 мес. наблюдался достоверный регресс данного показателя в подгруппе А1 на 21,8%, в подгруппе Б1 на 17,8%, в подгруппе В1 на 20,4%, ($p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями). Следует заметить, что различия между подгруппами не были статистически значимыми. В подгруппе Г1 уровень ХПа-зависимого фибринолиза тоже достоверно снизился: через 3 мес. лечения на 5,5%, через 6 мес. лечения — на 10,1% ($p < 0,05$, при сравнении с исходными показателями), но показатель был достоверно выше в сравнении с подгруппой А1.

Среди подгрупп пациенток с КС средней степени уровень ХПа-зависимого фибринолиза достоверно снизился через 3 мес. лечения только в подгруппе А2

на 13,9%, через 6 мес. терапии регресс показателя составил 21,8% ($p < 0,05$). В подгруппах Б2, В2 и Г2 статистически значимое уменьшение уровня ХПв-зависимого фибринолиза отмечено через 6 мес. терапии, соответственно, на 14,1%, 14,0% и 4,4% ($p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями), но показатель был достоверно ниже в сравнении с подгруппой А2. В обеих подгруппах группы контроля статистически значимого изменения уровня ХПв-зависимого фибринолиза не наблюдалось.

В таблице 2 отражены уровни фибриногена — маркера воспаления, связь которого с инсулинорезистентностью и другими компонентами МС в настоящее время не вызывает сомнений, и СРБ — важнейшего предиктора кардиометаболического риска. Нами обнаружено, что у пациенток с КС средней степени тяжести на фоне МС уровни фибриногена и СРБ были достоверно выше в сравнении с показателями пациенток с КС легкой степени тяжести.

Среди пациенток с КС легкой степени тяжести наиболее выраженный регресс уровня фибриногена отмечен в подгруппе А1, Б1 и В1: соответственно, через 3 мес. лечения на 7,6%, 7,5% и 7,5%, через 6 мес. лечения — на 15,4%, 14,6%, 15,0% ($p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями, $p > 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами). В подгруппе Г1 уровень фибриногена достоверно снизился через 3 мес. лечения на 2,5%, через 6 мес. лечения на 9,8% ($p < 0,05$). Подгруппа Д1 продемонстрировала уменьшение уровня фибриногена только через 6 мес. лечения на 5,1% ($p < 0,05$). Заметим, что показатели подгрупп Г1 и Д1 были достоверно выше в сравнении с показателями подгруппы А1.

Сравнительная оценка уровня уровней фибриногена в подгруппах женщин с КС средней степени показала наиболее значимый регресс показателя в подгруппе А2 через 3 мес. лечения на 7,5%, через 6 мес. лечения на 14,6% от исходного ($p < 0,05$). Статистически значимое снижение уровня фибриногена наблюдалось и в подгруппах Б2, В2 и Г2: соответственно, через 3 мес. лечения на 4,9%, 4,9% и 2,5%, через 6 мес. лечения на 12,2%, 12,2% и 9,8% ($p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями). Однако в указанных подгруппах уровень фибриногена на фоне лечения был достоверно выше в сравнении с подгруппой А2. В подгруппе Д2 уровень фибриногена достоверно уменьшился только через 6 мес. лечения на 4,9%.

Среди пациенток с КС легкой степени тяжести уровень СРБ наиболее существенно снизился в подгруппах А1, Б1 и В1: соответственно через 3 мес. лечения на 13,6%, 11,6% и 11,6%, через 6 мес. лечения на 20,5%, 16,3%, 16,3% ($p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями, $p > 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами). В подгруппах Г1 и Д1 тоже наблюдалось статистически значимое

уменьшение СРБ — соответственно, через 3 мес. лечения на 9,3% и 4,6%, через 6 мес. лечения на 11,6% и 9,3% ($p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями), при этом в данных подгруппах на фоне терапии уровень СРБ был достоверно выше против подгруппы А1.

Анализ динамики уровня СРБ у пациенток с КС средней степени тяжести показал наиболее выраженный его регресс при применении комплекса А через 3 мес. лечения — на 10,9%, через 6 мес. лечения на 19,6% ($p < 0,05$). В подгруппах Б2 и В2 уровень СРБ снизился достоверно через 3 мес. лечения равнозначно на 6,5%, через 6 мес. лечения соответственно на 15,2% и 13,0% ($p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями). В подгруппах Г2 и Д2 статистически значимый регресс уровня СРБ наблюдался только через 6 мес. лечения — на 6,6% и 4,4%, соответственно ($p < 0,05$). Важно, что показатель в точках контроля в подгруппах Б2, В2, Г2 и Д2 был достоверно выше по сравнению с подгруппой А2.

Обсуждение

О сопряженности сердечно-сосудистого риска с формированием хронического провоспалительного статуса и эндотелиальной дисфункцией, характеризующейся повышением концентрации эндотелиальных вазоконстрикторов, активацией прокоагулянтного и проагрегантного звеньев гемостаза и угнетением функции антикоагулянтного, фибринолитического и антиагрегантного звеньев, у пациентов с МС убедительно доказано в большом количестве работ. Возрастная гипоестрогения у женщин акцентирует негативную перестройку обменных процессов и системы гемостаза, характерную для МС [8]. При разработке терапевтической стратегии известные эффекты каждого лечебного фактора соотносились с патогенетическими механизмами расстройств, характерных для КС и МС.

Безусловными базовыми компонентами лечебных комплексов явились диета и нормализация образа жизни, что согласуется как с рекомендациями экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009) [9], так и с рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов по ведению женщин в климактерии (2016) [7]. Данные литературы подтверждают необходимость применения у женщин в зрелом возрасте витаминов и минералов, которые совокупно регулируют функционирование антиоксидантной системы и тем самым реализуют цитопротективное действие, препятствуя повреждению сосудистой стенки, формированию атеросклеротических бляшек, запуску процессов тромбообразования [10].

Включение в программу питьевой бальнеотерапии было обосновано ее установленным регулирующим

щим влиянием на метаболизм. Инсулинстимулирующее действие минеральной воды при внутреннем приеме реализуется за счет активации функциональных взаимоотношений в энтероинсулярной системе. Минеральные воды повышают чувствительность тканей к инсулину, усиливают утилизацию глюкозы печенью, активируют ферменты антиоксидантной защиты, снижают уровень перекисного окисления липидов, что крайне важно для поддержания гемостатического гомеостаза. Питьевая бальнеотерапия является патогенетически оправданной у пациенток с МС и КС. Показано, что включение ее в комплексные программы реабилитации при коморбидной патологии у пациентов с МС оказывает положительное влияние на углеводный, жировой обмен, гемостаз [11].

Музыка, как ритмический раздражитель, оказывает антистрессорное действие. Ее применение в комплексном лечении больных с сердечно-сосудистой патологией повышает эффективность терапии [12]. За счет воздействия на обонятельную сенсорную систему ароматерапия модулирует деятельность эндокринной системы, снижает последствия психоэмоционального стресса [13]. Аэроионизация оказывает антистрессовое, антирадикальное, иммуномодулирующее действие, активизирует метаболизм, стабилизирует вегетативную регуляцию. Биологическое действие отрицательных аэроионов реализуется за счет передачи заряда тканям и стимуляции рецепторов кожи и слизистых оболочек, влияния на тонус парасимпатической нервной системы. Полноспектровая хромотерапия и зеленый свет посредством воздействия на зрительный анализатор, экстраокулярную фотонейроэндокринную систему, кожу способствует положительной модуляции психоэмоциональных процессов, координации биоритмов, улучшает метаболизм тканей, реологические свойства крови [14]. Основанием для использования низкочастотной вибротерапии явилась ее способность снижать сосудистый тонус, улучшать микроциркуляцию, трофику тканей за счет возбуждения механорецепторов кожи, первичных окончаний мышечных веретен, влияния на вегетативные нервные проводники [15].

Полученные результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии комплексных программ нелекарственной коррекции климактерических расстройств у пациенток с МС на показатели коагулограммы, уровень воспалительных маркеров. Применение программ с физиотерапией позволило

в большей степени улучшить состояние системы гемостаза и провоспалительный статус в сравнении с программами без физиотерапии. Важно отметить, что у женщин в периоде менопаузального перехода результаты лечения оказались лучше, чем у женщин в периоде постменопаузы. Также сравнительный анализ полученных нами показателей показал, что у пациенток с МС и КС средней степени тяжести протромбогенный потенциал крови, уровни фибриногена и СРБ достоверно выше в сравнении с пациентками с МС и КС легкой степени тяжести. У женщин с КС средней степени тяжести для достижения лучших результатов по показателям гемостаза, уровню СРБ и фибриногена потребовалось применение всего ряда физиотерапевтических факторов: вибротерапии, хромотерапии, мелотерапии, ароматерапии и аэроионотерапии.

Высокую эффективность программ с физиотерапией мы объясняем синергическим действием диетотерапии, ЛФК, бальнеотерапии, приема витаминов и минералов и ряда физиотерапевтических факторов.

Заключение

Таким образом, для снижения протромбогенного потенциала крови и улучшения провоспалительного статуса у пациенток с КС легкой и средней степени тяжести и МС целесообразно применять комплексные программы, включающие физиотерапевтическое воздействие. Ранее начало лечения (в периоде менопаузального перехода) улучшает его результаты. У пациенток с КС среднетяжелого течения на фоне МС для поддержания гемостатического гомеостаза и снижения уровня маркеров воспаления необходимо сочетанное применение всего ряда физиотерапевтических факторов (вибротерапия, мелотерапия, аэроионотерапия, хромотерапия, ароматерапия). Стандартный подход не позволяет значительно улучшить состояние системы гемостаза и провоспалительный статус у пациенток с КС и МС.

Разработанная терапевтическая стратегия направлена на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин с климактерическими расстройствами на фоне МС, является особенно актуальной при отсутствии возможности применения МГТ пациенток с МС.

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

Литература/References

1. Zavalishina SYu, Medvedev IN. Comparison of opportunities from two therapeutical complexes for correction of vascular hemostasis in hypertensives with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(2):15-21. (In Russ.) Завалишина С.Ю., Медведев И.Н. Сравнительная оценка терапевтических возможностей двух лечебных комплексов в плане коррекции сосудистого гемостаза у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(2):15-21. doi:10.15829/1728-8800-2017-2-15-21.
2. Belenkov YuN, Privalova EV, Kaplunova VYu, et al. Metabolic Syndrome: Development of the issue, main diagnostic criteria. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018;14(5):757-64. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):757-64. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764.
3. Aitbaev KA, Murkamilov IT. Obesity and metabolic syndrome: pathophysiological role of gut microbiota and potential of the alternative therapy. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. 2017;6(3):120-30. (In Russ.) Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т. Ожирение и метаболический синдром: патофизиологическая роль кишечной микробиоты и потенциальные возможности альтернативной терапии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(3):120-30. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-120-130.
4. Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016;534:213-17. doi:10.1038/nature18309.
5. Zotova OA, Shakirova EA. Obesity and metabolic syndrome in obstetrics and gynecology. *Fundamental'naya i klinicheskaya medicina*. 2017;3:120-30. (In Russ.) Зотова О.А., Шакирова Е.А. Ожирение и метаболический синдром в практике врача акушера-гинеколога. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017;3:120-30. doi:10.23946/2500-0764-2017-2-3-70-75.
6. Dobrohotova YuE, Ilyina IYu, Narimanova MR, Ibragimova DM. Metabolic syndrome in postmenopausal women. *Rossiiskij medicinskij zhurnal. Mat' i ditya*. 2018;1:33-8. (In Russ.) Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Нариманова М.Р., Ибрагимова Д.М. Метаболический синдром у пациенток в постменопаузальном периоде. *Российский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2018;1:33-8. doi:10.32364/2618-8430-2018-1-1-33-38.
7. Clinical recommendations of the Ministry of health of the Russian Federation. Menopause and menopause in women. 2016. Russian society of obstetricians and gynecologists, Russian Association for menopause. (In Russ.) Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации "Менопауза и климактерическое состояние у женщины", 2016: Российское общество акушеров-гинекологов, Российская ассоциация по менопаузе. http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Менопауза_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshhiny.pdf.
8. Nikolenko LA, Alyohin DI, Nikolenko ES. Postmenopause, metabolic syndrome and ischemic heart disease (literature review). *Problemy reproduktsi*. 2015;21(3):117-21. (In Russ.) Николенько Л.А., Алёхин Д.И., Николенько Е.С. Постменопауза, метаболический синдром и ИБС (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015;21(3):117-21. doi:10.17116/repro2015213117-121.
9. Recommendations of experts of the all-Russian scientific society of cardiologists on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision) *Prakticheskaya medicina*. 2010;44:81-101. (In Russ.) Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Практическая медицина*. 2010;44:81-101.
10. Shih EV, Mahova AA. Clinical and pharmacological aspects of using hormone-like effects of micronutrients during menopause. *Medicinskij sovet*. 2016;2:68-73. (In Russ.) Ших Е.В., Махова А.А. Клинико-фармакологические аспекты использования в климактерический период гормоноподобных эффектов миконутриентов. *Медицинский совет*. 2016;2:68-73.
11. Zhernov VA, Frolkov VK, Zubarkina MM. The mechanisms underlying the therapeutic effects of reflexotherapy and drinking mineral waters in the patients presenting with metabolic syndrome. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury*. 2017;94(2):36-41. (In Russ.) Жернов В.А., Фролков В.К., Зубаркина М.М. Механизмы лечебного действия акупунктуры и питьевых минеральных вод при метаболическом синдроме. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2017;94(2):36-41. doi:10.17116/kurort201794236-41.
12. Yakupov EhZ, Nalbat AV, Semenova MV, Tlegenova KA. Music therapy as an effective method of neurorehabilitation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2017;5:14-21. (In Russ.) Якупов Э.З., Налбат А.В., Семенова М.В., Тлегинова К.А. Эффективность музыкотерапии в реабилитации больных инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;5:14-21. doi:10.17116/jnevro20171175114-21.
13. Shutova SV. Aromaterapy: physiological effects and possible mechanisms (literature review). *Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*. 2013;4(1):1330-6. (In Russ.) Шутова С.В. Ароматерапия: физиологические эффекты и возможные механизмы (обзор литературы). *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2013;4(1):1330-6.
14. Physiotherapy and balneology. Ed. Bogolyubov VM. M.: Izdatel'skij dom BINOM, 2018. p. 408. (In Russ.) Физиотерапия и курортология. Книга I. Под ред. Боголюбова В.М. М.: Издательский дом БИНОМ, 2018. с.408. ISBN 978-5-9518-0273-6.
15. Ivanova IV. Effect of vibro-thermo-aromatherapy on seniors organism during the treatment of combined pathology of circulatory system and the musculoskeletal apparatus. *Klinicheskie i fundamental'nye aspekty gerontologii*. Samara: Samarskij gosudarstvennyj medicinskij universitet. 2015:160-3. (In Russ.) Иванова И.В. Влияние вибро-термо-ароматерапии на организм пожилого человека в процессе лечения сочетанных патологий сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата. *Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии*. Самара: Самарский государственный медицинский университет. 2015:160-3. ISBN 978-5-91830-094-7.

Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска

Кузнецова Т. Ю.¹, Дружилов М. А.¹, Чумакова Г. А.^{2,3}, Веселовская Н. Г.^{2,3,4}

Назрела необходимость активного изучения ожирения с позиции коррекции ассоциированного с ним сердечно-сосудистого риска. В будущих исследованиях предстоит более детальное изучение патофизиологии жировой ткани в контексте данной взаимосвязи, в том числе, на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях, для разработки наиболее эффективных стратегий лечебно-профилактических мероприятий. Вместе с тем, с учетом базовых представлений о роли в этиопатогенезе сердечно-сосудистых заболеваний уровня кардиореспираторного фитнеса, соотношения безжировой и жировой массы, белой и бурой жировой ткани, подкожно-жировой клетчатки и висцеральной жировой ткани, ремоделирования последней с развитием дисфункции и дислипидемии, становятся очевидными их основные направления. В данной статье обсуждаются стратегии коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, анализируются возможности имеющихся сегодня и перспективных методов их достижения, предлагается алгоритм составления индивидуальной программы профилактических мероприятий для пациента с ожирением.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):61–67

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-61-67>

Ключевые слова: висцеральное ожирение, адипозопатия, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые заболевания.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск;

²ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава

России, Барнаул; ³ФГБУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; ⁴КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Дружилов М. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Чумакова Г. А. — профессор кафедры терапии и общей врачебной практики; д.м.н., профессор, в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Веселовская Н. Г. — д.м.н., доцент кафедры терапии и общей врачебной практики; зав. кардиологическим отделением № 4; с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-8654-7020.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
drmark1982@mail.ru

АД — артериальное давление, ВЖД — висцеральные жировые депо, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, КРФ — кардиореспираторный фитнес, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск

Рукопись получена 05.03.2019

Рецензия получена 25.03.2019

Принята к публикации 09.04.2019



Strategies and methods for the correction of obesity and associated cardiovascular risk

Kuznetsova T. Yu.¹, Druzhilov M. A.¹, Chumakova G. A.^{2,3}, Veselovskaya N. D.^{2,3,4}

Today, there is a need to study obesity from the perspective of associated with it cardiovascular risk correcting. Future researches will have to study the pathophysiology of adipose tissue in greater detail, including tissue, cellular and molecular levels, in order to develop the most effective strategies for therapeutic and preventive measures. At the same time, taking into account the basic ideas about the role of cardiorespiratory fitness in the etiopathogenesis of cardiovascular diseases, the ratio of fat free and fat mass, white and brown adipose tissue, subcutaneous fat and visceral adipose tissue, main directions of these measures becomes obvious. This article discusses strategies for correcting obesity and associated cardiovascular risk as part of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases and suggests an algorithm for developing an individual program of preventive measures for an obese patient.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):61–67

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-61-67>

Key words: visceral obesity, adipopathy, cardiovascular risk, cardiovascular diseases.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ²Altai State Medical University, Barnaul; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁴Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul, Russia.

Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Druzhilov M. A. ORCID: 0000-0002-3147-9056, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, Veselovskaya N. D. ORCID: 0000-0001-8654-7020.

Received: 05.03.2019 Revision Received: 25.03.2019 Accepted: 09.04.2019

Ожирение, рассматриваемое как хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным накоплением жировой ткани, ассоциировано с различными метаболическими нарушениями, развитием и прогрессированием широкого спектра состояний и заболеваний, в первую очередь, кардиоваскулярной патологии [1], что в сочетании с проблемой роста распространенности

определяет его как одну из главных проблем общественного здравоохранения [2].

Результаты многочисленных эпидемиологических проспективных исследований и мета-анализов, продемонстрировавшие независимый от других факторов вклад ожирения в увеличение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти, привели к более детальному пониманию патофизиоло-

гических процессов, лежащих в основе данной ассоциации [3].

Гетерогенность фенотипов ожирения с позиции глобального или кардиоренометаболического риска, основу которой составляют, в первую очередь, различия структурно-функциональных свойств самой жировой ткани, стала вектором формирования новой риск-стратификационной парадигмы и эволюции классификационных критериев ожирения с точки зрения влияния на прогноз [4, 5].

В настоящее время все более привлекательными становятся концепции “адипозопатии” и синдрома висцерального ожирения, которых отличают характер распределения жировой ткани с более выраженным количеством висцеральной жировой ткани (ВЖТ), в том числе в составе эктопических висцеральных жировых депо (ВЖД), ее патологическая функциональная активность и нарушенный паттерн секреции адипокинов, дисбаланс нейрогуморальных систем организма, селективная инсулино-, лептино- и адипонектинрезистентность, а также низкие уровни физической активности и кардиореспираторного фитнеса (КРФ), наличие субклинического кардиоваскулярного ремоделирования и клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4-6].

Сегодня назрела необходимость активного изучения ожирения с позиции коррекции ассоциированного с ним сердечно-сосудистого риска (ССР). Будущим исследованиям предстоит более детальное изучение патофизиологии жировой ткани в контексте данной ассоциации, в том числе на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях, для разработки эффективных стратегий лечебно-профилактических мероприятий. Вместе с тем, с учетом базовых представлений о роли в этиопатогенезе ССЗ уровня КРФ, соотношения безжировой и жировой массы, белой и бурой жировой ткани, подкожно-жировой клетчатки и ВЖТ, ремоделирования последней с развитием дисфункции и дисадипокинемии [4, 5], становятся очевидными их основные направления.

Все они в той или иной степени должны оказывать комплексное воздействие на различные патогенетические механизмы формирования “адипозопатии” или синдрома висцерального ожирения, при этом непосредственное снижение индекса массы тела (ИМТ), учитывая многочисленные примеры его “парадокса”, не будет являться самоцелью, особенно у лиц с уже имеющимися ССЗ [7].

В данной статье обсуждаются стратегии коррекции ожирения и ассоциированного ССР в рамках первичной и вторичной профилактики ССЗ, анализируются возможности имеющихся сегодня и перспективных методов их достижения, предлагается алгоритм составления индивидуальной программы профилактических мероприятий для пациента с ожирением.

Стратегии коррекции ожирения и ассоциированного ССР

Стратегия снижения ИМТ длительное время являлась ключевой, во многом благодаря классифицирующему характеру данного показателя, высокие значения которого отождествлялись с наличием ожирения как заболевания [8].

Наиболее безопасной и эффективной считается методика постепенного снижения веса, на 0,5-1,0 кг в нед. в течение 4-6 мес., при котором теряется 5-15% от исходной массы тела, что сопровождается различными потенциально благоприятными эффектами, в том числе положительным влиянием на метаболические параметры и уровни артериального давления (АД), обратным развитием процессов структурно-функционального кардиоваскулярного ремоделирования [9, 10]. В случае именно целенаправленного снижения веса в результате проведения комплекса мероприятий, как показывают результаты мета-анализа Pack Q, et al., у лиц с уже имеющимися ССЗ на 33% снижается риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [11].

Вместе с тем, целесообразность редукции ИМТ при проведении профилактических вмешательств в рамках вторичной профилактики остается предметом различных дебатов [7]. Результаты того же мета-анализа Pack Q, et al. демонстрируют увеличение риска осложнений на 62% в случае непреднамеренного снижения веса [11], что согласуется с данными многочисленных проспективных исследований, посвященных “парадоксу ожирения” [5].

Потому основными при коррекции ожирения и ассоциированного ССР должны стать стратегии, направленные на редукцию ключевых составляющих патологического ожирения или “адипозопатии”.

Одним из таких направлений будет нормализация соотношения жировой и безжировой (мышечной) массы тела и увеличение уровня КРФ [12].

Уменьшение мышечной массы, определяемое термином “саркопения”, а также саркопеническое ожирение ассоциируются с высоким риском ССО и смерти у лиц с ССЗ [12, 13]. Так, результаты мета-анализа S. Tian, et al. показали увеличение риска смерти от всех причин на 24% у пациентов с саркопеническим ожирением по сравнению с лицами с высоким ИМТ и нормальным или повышенным процентным содержанием безжировой массы [14]. Ретроспективный анализ пациентов с хронической сердечной недостаточностью выявил значительный протективный эффект мышечной массы на показатели общей и сердечно-сосудистой смертности вне зависимости от величины ИМТ и процентного содержания жировой ткани [15].

Количество мышечной массы и ее структурно-функциональные характеристики тесно связаны с величиной КРФ, оцениваемого по максималь-

ному уровню потребления кислорода и/или числу метаболических единиц в ходе кардиопульмонального нагрузочного тестирования [16]. Уровень КРФ в свою очередь является одним из наиболее значимых предикторов состояния здоровья вне зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, ИМТ и других факторов риска [10]. Мета-анализ 10 проспективных исследований, посвященных оценке влияния ожирения и уровня КРФ на общую смертность, показал аналогичный риск смерти у тренированных лиц как с нормальным весом, так и с ожирением, которое в случае низкого уровня КРФ ассоциировалось с 2,5-кратным увеличением риска смерти [17].

Другой стратегией коррекции ожирения и ассоциированного ССР должны стать мероприятия, направленные на редукцию ВЖТ в абдоминальном и эктопических ВЖД.

Учитывая роль висцерального ожирения и эктопического висцерального ожирения в этиопатогенезе различных ССЗ [4, 18], становится очевидным подтвержденный результатами многочисленных исследований факт существенного улучшения метаболических процессов и параметров кардиоваскулярного ремоделирования при уменьшении выраженности висцерального жира вне зависимости от изменения ИМТ [2, 19, 20].

Достижение оптимального соотношения белой и бурой жировой ткани, увеличение образования последней и ее функциональной активности могут стать еще одним направлением при ведении пациентов с ожирением [20, 21].

Влияние на адипоциты бурой и процессы “коричневения” адипоцитов белой жировой ткани будет сопровождаться сдвигом в сторону увеличения термогенеза и отрицательного энергобаланса, улучшением или нормализацией метаболических процессов, в том числе посредством активации экспрессии специфических адипокинов [21]. И хотя большинство результатов исследований пока еще представлено экспериментальными данными, полученными на лабораторных животных, детальное изучение специфических физиологических функций бурых и бежевых адипоцитов обеспечит разработку и внедрение в клиническую практику безопасных и эффективных методов воздействия [20, 21].

Наконец, наиболее глобальная стратегия коррекции ССР при ожирении должна быть направлена на обратное развитие процессов ремоделирования и дисфункции жировой ткани, восстановление физиологического характера протеомного и секретомного профилей адипоцитов и типа экспансии жировой ткани, редукцию эндогенного иммунного ответа жировой ткани, местных паракринных взаимодействий и системного воспалительного статуса [19-22].

Методы коррекции ожирения и ассоциированного ССР

Увеличение физической активности, аэробные и силовые физические тренировки. Данные мероприятия позволяют достигать практически всех вышеперечисленных целей, заложенных в стратегиях коррекции риска при ожирении: от собственно снижения веса (ИМТ) до увеличения доли мышечной массы и уровня КРФ [2, 10, 12], снижения выраженности абдоминальной и эктопической (эпикардальной) ВЖТ [23], улучшения индексов чувствительности к инсулину, показателей гликемического и липидного профилей [10, 16, 24, 25], увеличения количества и функциональной активности бурой жировой ткани [21].

Ряд исследований демонстрируют эффект физических тренировок в отношении снижения уровней маркеров системного воспалительного ответа (С-реактивного белка, интерлейкина-6), АД и параметров артериальной жесткости, увеличения секреции адипонектина вне зависимости от снижения веса [26, 27].

Различными экспертами рекомендуется 225-300 мин в нед. физической активности умеренной интенсивности или 150-250 мин в нед. физической активности высокой интенсивности [28]. Некоторые авторы показывают преимущества коротких по продолжительности, часто повторяющихся эпизодов физической нагрузки высокой интенсивности, подчеркивая высокую приверженность пациентов к их выполнению [29]. В отношении типа физических нагрузок наиболее предпочтительной является комбинация аэробных и силовых, последние в большей степени будут способствовать увеличению мышечной массы [30].

Изменение диеты. Мероприятия по коррекции калорийности (ограничение в среднем на 500-600 килокалорий) и качественного состава (снижение доли насыщенных жиров и быстро усваиваемых углеводов) суточного рациона, а также режима питания в большинстве экспертных документов считаются основой всех лечебно-профилактических вмешательств у пациентов с избыточным весом и ожирением [31], что сопровождается, при условии комплаентности, снижением ИМТ, процентного содержания жировой ткани, редукцией висцерального ожирения. В то же время рекомендациям по уменьшению суточной калорийности должно предшествовать изучение исходных параметров рациона питания в сопоставлении с энергозатратами пациента во избежание в отдельных случаях еще большего снижения скорости основного обмена.

С учетом результатов эпидемиологических и проспективных исследований, показавших эффективность отдельных диетических паттернов (средиземноморская диета, норвежская диета и другие) в отношении улучшения метаболических процессов,

снижения АД, риска ССО вне зависимости от влияния на ИМТ, следование их принципам будет наиболее целесообразным для пациентов с избыточным весом и ожирением [32]. Отдельные компоненты данных диет, в частности витамин А и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, могут оказывать влияние на функциональную активность бурой жировой ткани, процессы “коричневения” белых адипоцитов [33].

Лекарственные препараты для лечения ожирения. Данные средства на фоне мероприятий по изменению образа жизни позволяют достигать дополнительного снижения веса от 2 до 10 кг в течение 6-12 мес. терапии [34]. Обязательными условиями их назначения лицам с ожирением и ССЗ должны являться отсутствие увеличения риска ССО, минимальное количество побочных эффектов и хорошая переносимость, что в ряде случаев осуществляется путем низкодозовых комбинаций разнонаправленных по механизму действия веществ.

В Российской Федерации сегодня зарегистрированы 3 препарата для лечения ожирения: орлистат, сибутрамин и лираглутид, при этом в отношении последнего имеется наибольшее количество данных о дополнительных эффектах кроме снижения ИМТ.

Так, терапия орлистатом приводит к снижению объема ВЖТ на 24%, улучшению параметров липидного и углеводного обменов, уменьшению плазменных концентраций лептина, С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и резистина, повышению уровней адипонектина [35]. На фоне терапии сибутрамином снижаются показатель окружности талии, уровни триглицеридов и С-реактивного белка, лептина и резистина, повышаются уровни холестерина ЛПВП, адипонектина и чувствительности к инсулину [36].

В исследовании the SCALE Obesity and Prediabetes лираглутид, назначаемый в дозе 3 мг/сут. в дополнение к диете и физическим нагрузкам на протяжении 56 нед. ($n=3731$, пациенты без сахарного диабета 2-го типа с ИМТ $\geq 27-30$ кг/м²), приводил к снижению веса ($-8,0 \pm 6,7\%$ или $-8,4 \pm 7,3$ кг), улучшению метаболического профиля, нормализации АД [37]. Различными авторами на фоне терапии лираглутидом продемонстрированы редукция абдоминальной и эктопической (эпикардиальной) ВЖТ [38], стимуляция гиперплазии адипоцитов и “коричневения” белых адипоцитов ВЖТ, усиление термогенеза [39], увеличение уровня адипонектина и снижение экспрессии фактора некроза опухоли- α [40]. Таким образом, инкретиновая стимуляция посредством агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа может редуцировать “обеситогенный” фенотип белой жировой ткани в различных висцеральных жировых депо, способствуя кардиоваскулярной протекции [34].

Бариатрические вмешательства. У пациентов со значительно выраженным ожирением данные вмешательства оказываются наиболее эффективными, снижение веса составляет около 20-30% в течение последующих 5 лет, преимущественно за счет снижения количества абдоминальной и эктопической ВЖТ, что сопровождается улучшением параметров липидного и углеводного обменов, нормализацией АД, снижением уровня маркеров системного воспалительного ответа и выраженности дисадипокинемии [10]. Кроме того, отмечается увеличение активности бурой жировой ткани [41].

Безопасность бариатрических процедур, а также улучшение прогноза после их проведения были продемонстрированы и у пациентов с ССЗ, в том числе у лиц с хронической сердечной недостаточностью вне зависимости от фракции выброса левого желудочка [42].

Сахароснижающие, гиполипидемические и гипотензивные препараты. Различные лекарственные препараты, назначаемые с целью нормализации параметров углеводного обмена, достижения целевых уровней липидного спектра и АД, характеризуются многочисленными эффектами воздействия на жировую ткань и функциональную активность адипоцитов.

Так, наиболее часто применяемый при сахарном диабете 2-го типа и предиабетических нарушениях метформин способствует уменьшению выраженности ВЖТ и активации бурой жировой ткани [43]. Аналогично агонистам глюкагоноподобного пептида 1-го типа ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа характеризуются способностью к редукции абдоминальной и эпикардиальной ВЖТ, увеличению функциональной активности бурых и бежевых адипоцитов, а также противовоспалительными эффектами [44].

На фоне результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, показавших снижение риска развития ССО и смерти у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, появляются данные о способности препаратов уменьшать выраженность абдоминального и эктопического (эпикардиального) висцерального ожирения [45, 46]. Более того, Diaz-Rodriguez E, et al. было продемонстрировано влияние дапаглифлозина на функциональную активность адипоцитов эпикардиальной жировой ткани, в частности, отмечалась редукция секреции провоспалительных хемокинов, увеличивалась экспрессия транспортера глюкозы 4-го типа и скорость захвата глюкозы [47].

Среди компонентов плейотропного эффекта статинов есть данные о влиянии на скорость липолиза триглицеридов в адипоцитах, процессы экспансии жировой ткани и уровень воспалительных реакций (снижается количество гипертрофированных адипоцитов, уменьшается степень инфильтрации M₁-макрофагами

Таблица 1

**Алгоритм составления индивидуальной программы коррекции ожирения
и ассоциированного сердечно-сосудистого риска**

Основной критерий диагностики и оценки риска	Диагноз, величина ССР	Методы коррекции
ИМТ	Нормальный вес ($18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$), избыточный вес ($25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$), ожирение I-III степени ($30,0-34,5 \text{ кг/м}^2$, $35,0-39,9 \text{ кг/м}^2$, $40,0$ и более кг/м^2); ССР в зависимости от величины SCORE	Изменение образа жизни (увеличение физической активности, коррекция диеты и режима питания) при ИМТ $\geq 25,0 \text{ кг/м}^2$ (в случае наличия избыточного количества жировой ткани); препараты для лечения ожирения
ОТ, ОТ/ОБ	Вероятное висцеральное (центральное) ожирение, подкожно-жировое (периферическое) ожирение; ССР в зависимости от величины SCORE	(при ИМТ $\geq 27,0-30,0 \text{ кг/м}^2$); бариатрические вмешательства (при ИМТ $\geq 40,0 \text{ кг/м}^2$)
Сонографические толщина АВЖТ, АВЖТ/ПЖК; томографические площадь и объем АВЖТ, АВЖТ/ПЖК	Абдоминальное висцеральное ожирение; высокий ССР, в том числе для лиц со SCORE $<5\%$	Изменение образа жизни (увеличение физической активности, коррекция диеты и режима питания) при любом ИМТ;
ТЭЖ или объем ЭЖТ	Эпикардиальное висцеральное ожирение; высокий ССР, в том числе для лиц со SCORE $<5\%$	препараты для лечения ожирения (при ИМТ $\geq 25,0-27,0 \text{ кг/м}^2$); бариатрические вмешательства (при ИМТ $\geq 35,0 \text{ кг/м}^2$)
Параметры углеводного, жирового обмена, маркеры инсулинорезистентности, маркеры нейрогуморальной активности ВЖТ, маркеры воспалительного статуса, уровни систолического и диастолического АД	Синдром висцерального ожирения, I стадия; высокий ССР, в том числе для лиц со SCORE $<5\%$	дополнительно: коррекция уровней гликемии и инсулинорезистентности (при диабете и предиабетических нарушениях); гиполипидемическая терапия (целевой уровень холестерина ЛПНП менее $2,5 \text{ ммоль/л}$ для лиц высокого ССР, менее $1,5 \text{ ммоль/л}$ для лиц очень высокого ССР); гипотензивная терапия (целевые уровни менее $130/80 \text{ мм рт.ст.}$ для лиц $18-65$ лет)
Параметры субклинических органических поражений	Синдром висцерального ожирения, II стадия; высокий/очень высокий ССР, в том числе для лиц со SCORE $<5\%$	гипотензивная терапия (целевые уровни менее $130/80 \text{ мм рт.ст.}$ для лиц $18-65$ лет)
Заболевания, ассоциированные с ожирением (ССЗ, ХБП IV-V стадии)	Синдром висцерального ожирения, III стадия; очень высокий ССР	дополнительно: терапия соответствующих заболеваний

Сокращения: АВЖТ — абдоминальная висцеральная жировая ткань, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ПЖК — подкожно-жировая клетчатка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

и секреция хемокинов), разнонаправленном действии на экспрессию провоспалительных (снижение) и противовоспалительных (увеличение) адипокинов, увеличении функциональной активности бурых и бежевых адипоцитов и редукции эктопической (эпикардиальной) жировой ткани [48, 49].

Фибраты также ускоряют процессы липолиза, способствуют редукции ВЖТ, увеличению термогенеза посредством регуляции экспрессии генов “разобщающих” факторов и процессов “коричневения” белых адипоцитов, экспрессии адипонектина, сиртуина-1 и васпина, снижению уровней провоспалительных адипокинов, улучшению чувствительности адипоцитов к инсулину [22, 50].

Терапия эзетимибом сопровождается улучшением функциональной активности адипоцитов, редукцией ВЖТ и стеатоза печени, снижением уровней маркеров системного воспаления, увеличением чувствительности к инсулину и уровня адипонектина вне зависимости от гиполипидемического действия препарата [49, 51].

Среди других активаторов ядерных PPAR- γ рецепторов следует отметить телмисартан, отличающийся способностью уменьшать инсулинорезистентность и выраженность ВЖТ, антиоксидантным, антипролиферативным и противовоспалительным действием [52].

Перспективные методы коррекции риска. В качестве возможных направлений коррекции ожирения и ассоциированного ССР изучаются методы, направленные на модификацию транскриптома эктопической (эпикардиальной) ВЖТ, применение различных микро-РНК, иризина (миокина, высвобождаемого при физических нагрузках), агонистов рецепторов к адипонектину, адипокинов бурой жировой ткани, аналогов фактора роста фибробластов 21-го типа, костного морфогенного протеина 7-го типа [20-22, 53].

Алгоритм составления индивидуальной программы коррекции ССР при ожирении. Ранее нами была предложена пошаговая стратегия диагностики ожирения и стратификации ассоциированного ССР, в соответ-

ствии с которой ключевое значение отводится прямым методам визуализации абдоминальной и экстраабдоминальной ВЖТ, ассоциированным метаболическим нарушениям, субклиническим органным поражениям и клинически значимым ССЗ [4].

В таблице 1 мы предлагаем алгоритм выбора комплекса лечебно-профилактических мероприятий в соответствии с результатами проведенного у каждого конкретного пациента клинического и лабораторно-инструментального обследования. Несомненно, их основой должно являться изменение образа жизни, с акцентом, в первую очередь, для лиц с ССЗ, на увеличении физической активности и изменении качественного состава рациона питания нежелезистой калорийности [2]. Вместе с тем, и в рамках первичной профилактики ССЗ сегодня появляется все больше сторонников так называемой “стратегии здорового снижения веса тела”, базовой составляющей которой является улучшение КРФ посредством оптимизации физической активности [19].

Назначение лекарственных препаратов для лечения ожирения, среди которых особое значение имеют средства, влияющие на инкретиновую ось, и/или решение вопроса о показании к выполнению бариатрического вмешательства, является дополнительным шагом как в случае недостаточной эффективности базовых мероприятий, так и при соответствующих значениях ИМТ и показателей прямой оценки ВЖТ в сочетании с наличием метаболических нарушений, артериальной гипертензии и процессов кардиоваскулярного ремоделирования.

С целью коррекции различных составляющих синдрома висцерального ожирения должны применяться соответствующие лекарственные препараты с акцентом на достижение целевых значений парамет-

ров липидного и углеводного обменов, уровней АД и обратное развитие субклинических органных поражений.

Заключение

В заключение следует отметить, что за сменой риск-стратификационной парадигмы при ведении пациентов с ожирением должно последовать изменение парадигмы управления риском, в которой стратегия снижения ИМТ путем ограничения калорийности рациона более не будет являться ключевой.

В настоящее время существуют уникальные возможности для разработки целенаправленных вмешательств, способных привести к редукции висцерального ожирения и смещению вектора распределения жировой ткани, увеличению доли и активности бурой жировой ткани в составе ВЖД, обратному ремоделированию жировой ткани в сторону функционального профиля и физиологического паттерна секреции адипокинов без необходимости достижения “нормальных” значений ИМТ или существенного снижения веса, что позволит достичь максимальных успехов в профилактике ССЗ [2, 19].

В свою очередь, определение косвенных и прямых показателей выраженности висцерального ожирения в динамике, в первую очередь, с помощью ультразвуковых методов верификации абдоминальной и эпикардальной ВЖТ, должно стать одним из основных инструментов оценки эффективности проводимых мероприятий по коррекции ожирения и ассоциированного ССР.

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

Литература/References

1. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377:13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.
2. Neeland I, Poirier P, Després J. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018;137:1391-406. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
3. Zarzour A, Kim H, Weintraub N. Understanding Obesity-Related Cardiovascular Disease. It's All About Balance. *Circulation*. 2018;138:64-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034454.
4. Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russ J Cardiol*. 2018;5:7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;5:7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
5. Druzhilov MA, Kuznetsova TY, Druzhilova OY. "Obesity paradoxes": main causes of an "inverse" cardiovascular epidemiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):92-8. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилова О.Ю. "Парадоксы ожирения": основные причины формирования "обратной" кардиоваскулярной эпидемиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(5):92-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-92-98.
6. Bays H. Adiposopathy: is "sick fat" a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2461-73. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.038.
7. Kim S, Despres J, Koh K. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *Eur Heart J*. 2016;37(48):3560-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv509.
8. Kushner R. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:465-72. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.005.
9. Warkentin L, Das D, Majumdar S, et al. The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev*. 2014;15:169-82. doi:10.1111/obr.12113.
10. Lavie C, Arena R, Alpert M, et al. Management of cardio-vascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):45-56. doi:10.1038/nrcardio.2017.108.
11. Pack Q, Rodriguez-Escudero J, Thomas R et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1368-77. doi:10.1016/j.mayocp.2014.04.033.
12. Lavie C, Arena R, Swift D, et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res*. 2015;117(2):207-19. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.305205.
13. Prado C, Wells J, Smith S, et al. Sarcopenic obesity: a critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr*. 2012;31(5):583-601. doi:10.1016/j.clnu.2012.06.010.
14. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(2):155-66. doi:10.1111/ggi.12579.
15. De Schutter A, Lavie C, Kachur S, et al. Body composition and mortality in a large cohort with preserved ejection fraction: untangling the obesity paradox. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(8):1072-9. doi:10.1016/j.mayocp.2014.04.025.
16. Carbone S, Lavie C, Arena R. Obesity and Heart Failure: Focus on the Obesity Paradox. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):266-79. doi:10.1016/j.mayocp.2016.11.001.
17. Barry V, Baruth M, Beets M, et al. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:382-90. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.002.
18. Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Obesity associated atrial fibrillation: epicardial fat tissue in etiopathogenesis. *Russ J Cardiol*. 2017;7:178-84. (In Russ.) Дружилов М.А.,

- Кузнецова Т.Ю. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардиальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии. Российский кардиологический журнал. 2017;7:178-84. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-178-184.
19. Despres J. Obesity and cardiovascular disease: weight loss is not the only target. *Can J Cardiol*. 2015;31:216-22. doi:10.1016/j.cjca.2014.12.009.
20. González N, Moreno-Villegas Z, González-Bris A, et al. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):44. doi:10.1186/s12933-017-0528-4.
21. Kim S, Plutzky J. Brown Fat and Browning for the Treatment of Obesity and Related Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J*. 2016;40:12-21. doi:10.4093/dmj.2016.40.1.12.
22. Dias S, Paredes S, Ribeiro L. Drugs Involved in Dyslipidemia and Obesity Treatment: Focus on Adipose Tissue. *International Journal of Endocrinology*. 2018;Article ID 2637418. doi:10.1155/2018/2637418.
23. Kim M, Tomita T, Kim M, et al. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol*. 2009;106:5-11. doi:10.1152/japplphysiol.90756.2008.
24. Borel A, Nazare J, Baillet A, et al. Cardiometabolic risk improvement in response to a 3-yr lifestyle modification program in men: contribution of improved cardiorespiratory fitness vs. weight loss. *Am J Physiol Endocrinol*. 2017;312:273-81. doi:10.1152/ajpendo.00278.2016.
25. Verheggen R, Maessen M, Green D, et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. *Obes Rev*. 2016;17:664-90. doi:10.1111/obr.12406.
26. Hayashino Y, Jackson J, Hirata T, et al. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metab Clin Exp*. 2014;63(3):431-40. doi:10.1016/j.metabol.2013.08.018.
27. Jennersjö P, Ludvigsson J, Länne T, et al. Pedometer-determined physical activity is linked to low systemic inflammation and low arterial stiffness in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(9):1119-25. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03621.x.
28. Stegenga H, Haines A, Jones K, et al. Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g6608. doi:10.1136/bmj.g6608.
29. Gremaux V, Drigny J, Nigam A, et al. Long-term lifestyle intervention with optimized high-intensity interval training improves body composition, cardiometabolic risk, and exercise parameters in patients with abdominal obesity. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(11):941-50. doi:10.1097/PHM.0b013e3182643ce0.
30. Artero E, Lee D, Lavie C, et al. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(6):351-8. doi:10.1097/HCR.0b013e3182642688.
31. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2016). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
32. Anderson C. Dietary Patterns to Reduce Weight and Optimize Cardiovascular Health: Persuasive Evidence for Promoting Multiple, Healthful Approaches. *Circulation*. 2018;137:1114-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031429.
33. Sakamoto T, Takahashi N, Goto T, et al. Dietary factors evoke thermogenesis in adipose tissues. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(6):533-9. doi:10.1016/j.orcp.2013.12.002.
34. Apovian C, Aronne L, Bessesen D, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:342-62. doi:10.1210/jc.2014-3415.
35. Smith S, Stenlof K, Greenway F, et al. Orlistat 60 mg reduces visceral adipose tissue: a 24-week randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(9):1796-803. doi:10.1038/oby.2011.143.
36. Dedov II, Melnichenko GA, Romantsova TI. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program "Primavera". *Obesity and Metabolism*. 2016;13(1):36-44. (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И.
- Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы "Примавера". *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(1):36-44. doi:10.14341/OMET2016136-44.
37. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373:11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892.
38. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco S, et al. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity*. 2017; 25:311-6. doi:10.1002/oby.21718.
39. Beiroa D, Imbernon M, Gallego R et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*. 2014;63:3346-58. doi:10.2337/db14-0302.
40. El Bekay R, Coín-Aragüez L, Fernández-García D et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on the differentiation and metabolism of human adipocytes. *Br J Pharmacol*. 2016;173(11):1820-34. doi:10.1111/bph.13481.
41. Vijgen G, Bouvy N, Teule G, et al. Increase in brown adipose tissue activity after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1229-33. doi:10.1210/jc.2012-1289.
42. Rodríguez-Flores M, Aguilar-Salinas C, Piché M, et al. Effect of bariatric surgery on heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15:567-79. doi:10.1080/14779072.2017.1352471.
43. Quintero-Castillo D, Luz-Araujo H, Guerra-Velázquez M, et al. Lipid profile in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:262-7. doi:10.1016/j.endonu.2010.04.001.
44. Lima-Martínez M, Paoli M, Rodney M, et al. Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study. *Endocrine*. 2016;51(3):448-55. doi:10.1007/s12020-015-0710-y.
45. Neeland I, McGuire D, Chilton R, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2016;13(2):119-26. doi:10.1177/1479164115616901.
46. Fukuda T, Bouchi R, Terashima M, et al. Ipragliflozin Reduces Epicardial Fat Accumulation in Non-Obese Type 2 Diabetic Patients with Visceral Obesity: A Pilot Study. *Diabetes Ther*. 2017;8:851-61. doi:10.1007/s13300-017-0279-y.
47. Diaz-Rodriguez E, Agra R, Fernandez A, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovascular Research*. 2018;114:336-46. doi:10.1093/cvr/cvx186.
48. Alexopoulos N, Melek B, Arepalli C, et al. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: a substudy of the BELLES trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1956-61. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.051.
49. Krysiak R, Zmuda W, Okopien B. The effect of simvastatin-ezetimibe combination therapy on adipose tissue hormones and systemic inflammation in patients with isolated hypercholesterolemia. *Cardiovascular Therapeutics*. 2014;32(2):40-6. doi:10.1111/1755-5922.12057.
50. Ferreira A, Menezes-Garcia Z, Mario E, et al. Increased expression of oxidative enzymes in adipose tissue following PPARα-activation. *Metabolism*. 2014;63(4):456-60. doi:10.1016/j.metabol.2013.12.009.
51. Takase H, Dohi Y, Okado T, et al. Effects of ezetimibe on visceral fat in the metabolic syndrome: a randomised controlled study. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(12):1287-94. doi:10.1111/eci.12000.
52. Wang Y, Qiao S, Han D, et al. Telmisartan improves insulin resistance: a meta-analysis. *Am J Ther*. 2018;25(6):642-51. doi:10.1097/MJT.0000000000000733.
53. Barja-Fernandez S, Leis R, Casanueva F, et al. Drug development strategies for the treatment of obesity: how to ensure efficacy, safety, and sustainable weight loss. *Drug Design, Development and Therapy*. 2014;8:2391-400. doi:10.2147/DDDT.S53129.

Современные аспекты антикоагулянтной терапии при катетерной абляции фибрилляции предсердий

Гасимова Н. З.¹, Михайлов Е. Н.^{1,2,3}

Катетерная абляция фибрилляции предсердий (ФП) является эффективным и относительно безопасным методом восстановления и удержания синусового ритма. Однако существует риск геморрагических и тромботических событий, ассоциированных с данным видом интервенционного вмешательства. Для профилактики тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде применяются пероральные антикоагулянты. Были изучены режимы применения наиболее распространенных антикоагулянтов: варфарина, низкомолекулярных гепаринов, дабигатрана этексилата, ингибиторов Ха фактора. Было выявлено, что тактика непрерывной антикоагулянтной терапии прямыми пероральными антикоагулянтами при абляции ФП не уступает варфарину по эффективности и безопасности в отношении тромбоэмболических и геморрагических событий, а в некоторых случаях отношение польза/риск представляется оптимальным. Наличие в арсенале специалистов специфических антагонистов к антикоагулянтам расширяет возможности безопасного применения непрерывной антикоагулянтной терапии при интервенционных вмешательствах.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):68–77
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-68-77

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, катетерная абляция, антикоагулянтная терапия, варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, кровотечение, тромбоэмболия.

Конфликт интересов: Михайлов Е. Н. являлся членом совета экспертов, осуществлял консультативную работу и проводил лекции для Boehringer Ingelheim;

проводил лекции для Pfizer. Остальные соавторы не заявляют конфликта интересов.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; ³Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет "ЛЭТИ" им. В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия.

Гасимова Н. З. — клинический ординатор по специальности кардиология, ORCID: 0000-0002-3878-8783, Михайлов Е. Н.* — д.м.н., зав. НИЛ нейромодуляции НИО аритмологии; доцент кафедры хирургических болезней; профессор базовой кафедры, ORCID: 0000-0002-6553-9141.

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

АВС — активированное время свертывания, АКТ — антикоагулянтная терапия, ГМ — головной мозг, КА — катетерная абляция, ЛП — левое предсердие, МНО — международное нормализованное отношение, ПОАК — прямой пероральный антикоагулянт, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ТЭ — тромбоэмболия, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 26.03.2019

Рецензия получена 09.04.2019

Принята к публикации 16.04.2019



Current approaches to periprocedural anticoagulation treatment in patients undergoing atrial fibrillation ablation

Gasymova N. Z.¹, Mikhailov E. N.^{1,2,3}

Catheter ablation is a standard treatment for patient with symptomatic and drug-refractory atrial fibrillation. As for every invasive approach, ablation is associated with certain risk of complications. About 2-3% of adverse events are related to hemorrhage or thromboembolism. Therefore, periprocedural anticoagulation scheme is of paramount importance to minimize the risk of both types of complications. Here we describe the factors, associated with thromboembolic and bleeding risks, and the evolving approaches for periprocedural anticoagulation treatment. Special attention is paid to uninterrupted oral anticoagulation and potential role of reverse agent in management of procedure-related hemorrhages.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):68–77
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-68-77

Key words: atrial fibrillation, catheter ablation, anticoagulant therapy, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, hemorrhage, thromboembolism.

Conflicts of interest: Mikhailov E. N. was a member of the expert council, carried out advisory work and lectured for Boehringer Ingelheim. He lectured for Pfizer. The remaining co-authors do not declare a conflict of interest.

¹Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; ³Saint-Petersburg Electrotechnical University "LETI", St. Petersburg, Russia.

Gasymova N. Z. ORCID: 0000-0002-3878-8783, Mikhailov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141.

Received: 26.03.2019 Revision Received: 09.04.2019 Accepted: 16.04.2019

На сегодняшний день катетерная абляция (КА) фибрилляции предсердий (ФП) является наиболее распространенной процедурой катетерного лечения аритмий и широко применяется в большинстве крупных стационаров по всему миру [1]. Ежегодно в России выполняется более 8 тыс. процедур катетерных абляций, и это количество непрерывно растет [2].

Эффективность и безопасность КА ФП в сравнении с медикаментозной антиаритмической терапией была изучена в ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) (STOP-AF, MANTRA-PAF, RAAFT-2, SABANA, CASTLE-AF). КА ФП приводит к снижению частоты рецидивов аритмии, повышению качества жизни и улучшению

переносимости физических нагрузок. У пациентов с сердечной недостаточностью КА ФП приводит к уменьшению количества госпитализаций, связанных с декомпенсацией течения заболевания и уменьшению смертности от всех причин [3]. Таким образом, по результатам накопленных данных КА имеет высокий класс показаний не только при неэффективности антиаритмической терапии, но в ряде случаев и как терапия первой линии в рекомендательных документах Европейского общества кардиологов [4] и Российского кардиологического общества по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий [5].

При КА существует риск осложнений [6]. Известно, что 2,8% нежелательных явлений приходят на долю геморрагических событий. Наиболее частые из этих осложнений развиваются в месте сосудистого доступа (паховая область) — пульсирующие гематомы, артериовенозные фистулы. Потенциально жизнеугрожающим осложнением является тампонада сердца [7]. Тампонада в ходе КА ФП может быть связана с перфорацией миокарда при попытке пункции межпредсердной перегородки, с перфорацией левого предсердия (ЛП) диагностическим или аблационным катетерами, перегревом миокарда во время нанесения радиочастотной аппликации (эффект “steam pop” при вскипании внутримиокардиальной жидкости).

Тромбоэмболические (ТЭ) осложнения могут развиваться как в ходе КА, так и отсроченно, в течение 2 нед. после неё. Среди ТЭ событий системные эмболии/ТЭ легочной артерии встречаются в 0,1% случаев, а острые нарушения мозгового кровообращения — в 0,55%. При этом частота развития инсультов и транзиторных ишемических атак идентична [8]. Помимо симптомных ТЭ описано развитие немых малых ишемических поражений головного мозга (ГМ). Частота возникновения немых ишемических изменений варьирует от 5% до 50% в разных исследованиях, где применялись разные виды аблационных катетеров, а также разные методы визуализации поражений [9]. Вероятными причинами немых поражений ГМ могут являться микротромбоэмболии, а также образование микропузырей газа в ЛП при аблации. Однако с применением современных технологий аблации и методов профилактики тромбозов частота возникновения немых изменений ГМ 5-14% [10].

Риск развития ТЭ событий при аблации обусловлен активацией коагуляционного каскада в связи с нахождением инструментов в левых камерах сердца, возможным формированием тромбов в местах радиочастотных или криоаппликаций (участки повреждения эндокарда), оглушением миокарда ЛП после восстановления синусового ритма у пациентов с персистирующими формами ФП. Температурная денатурация фибриногена в местах радиочастотных

аппликаций является независимым фактором риска ТЭ и не регулируется антикоагулянтами. Профилактика напрямую зависит от технологии аблации и опыта работы оператора.

Антикоагулянтная терапия (АКТ) до, во время и после КА является краеугольным камнем профилактики ТЭ событий, связанных с интервенционным лечением ФП. Оптимальное применение АКТ должно быть ассоциировано с минимальным риском геморрагических осложнений. Определение режима и диапазона адекватной антикоагуляции для минимизации нежелательных событий является актуальной задачей.

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы и доступны к применению антагонист витамина К — варфарин, прямой ингибитор тромбина — дабигатран этексилат (Прадакса, Boehringer Ingelheim) и два препарата из группы ингибиторов Ха фактора — аликсабан (Эликвис, Pfizer, Bristol Myers Squibb), ривароксабан (Ксарелто, Bayer/Janssen).

Цель настоящего обзора — представление современных подходов к периперационной антикоагуляции у пациентов с аблацией ФП, направленных на снижение ТЭ осложнений и оптимизацию риска геморрагических событий.

Антикоагулянтная терапия до процедуры аблации

Перед проведением аблации обязательным является применение АКТ в течение 3 нед. до процедуры КА у пациентов с наличием показаний для постоянной АКТ, или у пациентов с персистирующей ФП, которым планируется восстановление синусового ритма в ходе процедуры. В прошлом основным подходом АКТ перед аблацией ФП была схема мост-антикоагуляции с заблаговременной отменой варфарина, снижением международного нормализованного отношения (МНО) ≤ 2 и переходом на подкожное введение низкомолекулярных гепаринов. За 12 ч до аблации вводилась последняя доза гепарина. Однако при применении мост-антикоагуляции существует период двойного “перекрытия” антикоагулянтами (варфарином и низкомолекулярными гепаринами) в моменты, когда МНО близко к 2. Также после проведения аблации и до момента введения гепарина сохраняется хотя и непродолжительный, но важный момент отсутствия гипокоагуляции.

В ряде исследований было показано, что продолжение терапии варфарином с поддержанием МНО в терапевтическом диапазоне ассоциировано с меньшим риском ишемических и геморрагических осложнений [11]. Из очевидных преимуществ такого подхода стоит отметить следующие: создается достаточно “ровный” профиль гипокоагуляции как до, так и непосредственно после процедуры аблации ФП, до транссептального доступа в ЛП уже имеется гипо-



Рис. 1. Дизайн исследования RE-CIRCUIT.

коагуляция, нет периодов отсутствия или наличия двойной антикоагуляции. С 2012г эксперты не рекомендуют рутинное использование мост-антикоагуляции [12]. Внутривенное введение нефракционированного гепарина до или сразу после транссептальной пункции остается обязательным.

В настоящее время продолжает расти количество пациентов, получающих прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК). Показано, что приверженность пациентов к ПОАК значительно превышает таковую у варфарина. Большая пропорция пациентов, направленных на КА ФП, уже получает ПОАК. С появлением ПОАК логичным представлялось прерывание терапии перед КА (пропуск 1-2 доз) поскольку был неизвестен риск кровотечений в периоперационном периоде на фоне терапии ПОАК. Четыре РКИ были направлены на изучение эффективности и безопасности продолженной терапии ПОАК в сравнении с продолженной терапией варфарином: VENTURE-AF (ривароксабан 20 мг/сут.) [13], RE-CIRCUIT (дабигатран 150 мг 2 раза/сут.) [14], AXAFA-AFNET 5 [10] и исследование Kuwahara T, et al. (апиксабан 5 мг или 2,5 мг 2 раза/сут.) [15]. Следует отметить, что понятие “непрерывной” терапии ПОАК существенно отличалось в этих исследованиях: пациенты могли получить последнюю дозу ПОАК за 24 ч (VENTURE-AF) или за 0 ч (RE-CIRCUIT, AXAFA-AFNET 5) до проведения абляции ФП.

При прямом сравнении ривароксабана и варфарина в исследовании VENTURE-AF (Многоцентровое слепое исследование с активным контролем для изучения безопасности непрерывной терапии ривароксабаном и непрерывной терапии антагонистами витамина К у пациентов с катетерной аблацией неклапанной ФП) с участием 291 пациента, направленных на КА ФП, конечный анализ был выполнен 221 пациенту. Они были случайным образом распределены в одну из двух групп: 114 в группу ривароксабана (20 мг/сут.); 107 в группу варфарина (МНО 2-3).

Последний прием ривароксабана был за день до КА. В течение всего периода исследования 1 пациент перенес инсульт, 1 пациент перенес большое кровотечение и 1 пациент умер в результате сердечно-сосудистого события в группе варфарина. Количество малых кровотечений было одинаковым в обеих группах (21 пациент в группе ривароксабана против 17 пациентов в группе варфарина, $p=NS$). Количество неблагоприятных событий было сопоставимо в обеих группах.

В 2017г были опубликованы результаты многоцентрового слепого исследования RE-CIRCUIT (Рандомизированное исследование терапии дабигатрана этексилатом в сравнении с варфарином при абляции легочных вен: оценка непрерывной периоперационной терапии). В РКИ было включено 704 пациента с пароксизмальной или персистирующей формами ФП из 104 клиник, из них 678 пациентам была выполнена КА ФП. Пациенты были рандомизированы в одну из двух групп: 318 принимали варфарин под контролем значения МНО от 2 до 3; 317 пациентов принимали дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. Группы были сходны по клинико-демографическим характеристикам. Обязательным условием был прием антикоагулянта в течение минимум 4 нед. до процедуры абляции и 8 нед. после нее без перерыва и пропуска приема в день вмешательства (рис. 1). Первичной конечной точкой было большое кровотечение, определенное в соответствии с Международным обществом специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH). Результаты анализа конечной точки исследования были получены у 635 испытуемых. Большие кровотечения оценивались до 8 нед. после абляции. Вторичными конечными точками эффективности и безопасности АКТ были частота следующих событий во время и до 8 нед. после абляции: инсульт, системная эмболия или транзиторная ишемическая атака; малые кровотечения; совокупность больших кровотечений и ТЭ осложнений. Малые кровотечения были определены как клинически значимые кровотечения, которые не соответствовали критериям Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу для больших кровотечений. Частота возникновения больших кровотечений во время и в течение 8 нед. после абляции была значимо ниже при применении дабигатрана, чем при приеме варфарина (5 пациентов (1,6%) против 22 пациентов (6,9%); абсолютная разница риска, -5,3%; доверительный интервал 95% от -8,4 до -2,2; $p<0,001$) (рис. 2). Непрерывная терапия дабигатраном была ассоциирована с 77% снижением относительного риска больших кровотечений. Прием дабигатрана был ассоциирован с меньшим количеством тампонад сердца и паховых гематом, чем прием варфарина. Две группы лечения имели одинаковую частоту малых кровотечений. Одно ТЭ событие (транзиторная ишемическая атака) произошло в группе варфарина.

Прадакса®
дабигатран этексилат

Праксбайнд®
идаруцизуаб

ВАШ ВЫБОР — ЕЕ БУДУЩЕЕ!

ПРАДАКСА® —
ниже риск больших
кровотечений^{1,2*}

ПРАДАКСА® —
единственный НОАК
в России, имеющий
свой специфический
антагонист^{3-5**}

* У пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с варфарином при выборе дозы в соответствии с инструкцией.
** Разработанный специально для конкретного НОАК и действующий только в отношении него

Сообщения информации по применению лекарственного препарата Прадакса® (ПРАДАКСА®). МНОГ дабигатран этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество: 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатран этексилата мезтата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатран этексилата. **Код АТХ: B01AC07.** **Показания:** профилактика венозных тромбозов и пациентов после ортопедических операций, профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий, лечение острого тромбоза глубоких вен (ТБГ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЛГА) и смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активное клиническое заболевание, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза, поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из анатомического или недавнего источника ЖКТ; наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или ортостомическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), протромбин гепарина (фундаментин и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев периода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении хирургической операции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспоринола, итраконазола, тахрелинола и дрондазола; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезов клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения проглатывания препарата в желудке. Не следует вскрывать капсулу. **Соблюдение указаний при приеме капсул из блистера:** оторвать один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; вынуть капсулу из блистера, опуская фольгу; не выдавливать капсулу через фольгу. **Побочные действия.** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики БТЗ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТБГ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЛГА) и профилактики смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТБГ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЛГА) и смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями. **Печерка всех побочных эффектов** представлено в инструкции по медицинскому применению. **Соблюдение указаний.** Риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечения. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечения различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяется не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинного или экренового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °C. Не помещать капсулы в таблетицы и образцы для лекарства, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация** представлена в инструкции по медицинскому применению.

Сообщения информации по применению лекарственного препарата Праксбайнд®. Междуречное неспецифическое кровоизлияние: идаруцизуаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав:** на 1 флакон действующее вещество: идаруцизуаб 2,50000 г. **Фармакологическая группа:** антидот. **Код АТХ: V03AB37.** **Показания к применению.** Препарат ПРАКСБАЙНД® — это специфический антидот дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех случаях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: экстренной хирургической вмешательствительностной процедуре; экстренной хирургической или нехирургической операции; гиперчувствительности к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **С осторожностью:** наследственная непереносимость фруктозы (содержит сорбитол); тромбозы; беременность и период грудного вскармливания; почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Данные о применении препарата ПРАКСБАЙНД® у беременных женщин отсутствуют. **Исследования по изучению токсического действия препарата на репродукцию и развитие, которые проводились бы его свободное клиническое применение у беременных женщин, отсутствуют.** Применение при беременности возможно только в случаях, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Нет данных о выведении идаруцизуаба с грудным молоком. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (5 флаконов по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизуаба наблюдалось восстановление концентрации неактивного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД® в следующие ситуации: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), разведенное тромбопластиновое время (РТВ) и экреновое время свертывания (ЭВТ). **Лекарственные препараты для парентерального введения:** перед назначением следует проверить на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов** через тот же венозный доступ не разрешается. До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (25°C), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света, и не более 6 часов, если подвергается воздействию света. При комнатной температуре во флаконе идаруцизуаба тервет свои физические и химические свойства в течение 1 часа. ПРАКСБАЙНД® — препарат для однократного использования и не содержит консервантов. Возможна антибиотическая реакция. Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 часа после введения препарата ПРАКСБАЙНД® при стабильном клиническом состоянии и достижении целевого гемостаза. Другие антикоагулянтные препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении целевого гемостаза. Отсутствие антикоагулянтной терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся или вновь развивающихся патологических состояний. **Почечная недостаточность.** У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизуаба. **Побочные действия.** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД® была изучена у 224 здоровых добровольцев, а также у 123 пациентов в продолжающихся исследованиях II фазы, у которых во время приема препарата ПРАДАКСА развивалось неконтролируемое кровотечение или потребовалось экстренное хирургическое вмешательство или экстренная процедура. Побочные реакции не выявлены. **Соблюдение указаний.** Гиперчувствительность. Риск назначения препарата ПРАКСБАЙНД® пациентам с известной гиперчувствительностью (например, анафилактические реакции) к идаруцизуабу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в его состав, должен быть тщательно взвешен в сравнении с возможной пользой от такого срочного лечения. При развитии анафилактической реакции или других тяжелых аллергических реакций введение препарата должно быть незамедлительно прекращено и следует назначить соответствующую терапию. **Наследственная непереносимость фруктозы.** Рекомендуемая доза препарата содержит 4 г сорбитола в качестве вспомогательного вещества. У пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы парентеральное введение сорбитола может сопровождаться развитием гипотонии, гипосфатемии, метаболическим ацидозом, повышением уровня молочной кислоты, острой почечной недостаточностью с выключением экскреторной и секреторной функций почек и смертью. Таким образом, риск назначения препарата ПРАКСБАЙНД® пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы должен быть тщательно взвешен с учетом возможной пользы от такого срочного лечения. **Тромбозы.** Пациенты, получающие лечение дабигатраном, имеют основное заболевание, predisposing к развитию тромбозов. Прекращение терапии дабигатраном повышает риск тромбозов. Для снижения риска тромбозов необходимо возобновить антикоагулянтную терапию, как только это будет возможно с медицинской точки зрения. **Почечная недостаточность.** Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизуаба. Общий клиренс в зависимости от степени нарушения функции почек снижается по сравнению со здоровыми людьми, что приводит к усилению действия идаруцизуаба. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2-8°C в картонной упаковке для защиты от света. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте. Не применять после истечения срока годности. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Полная информация** представлена в инструкции по медицинскому применению.

Boehringer
Ingelheim

ООО «Байер Ингельхайм» 125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445404. Факс (495) 5445620. www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по электронной почте: 000 «Байер Ингельхайм», Почтовый адрес: 125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Russia@boehringer-ingelheim.com
Литература: 1. Li et al. Thromb Haemostas 2014; 111: 933-942. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса®. 75мг/110 мг - ЛСР-007065/09; 150 мг - ЛП-000872. 3. Pollock S et al. N Engl J Med. 2017 Aug 3;377(13):431-441. 4. Elabbasi et al. British Journal of Anaesthesia. 2018; 101(16):1594-1603. 5. Ravi et al. Circulation. 2017;135:e604-603

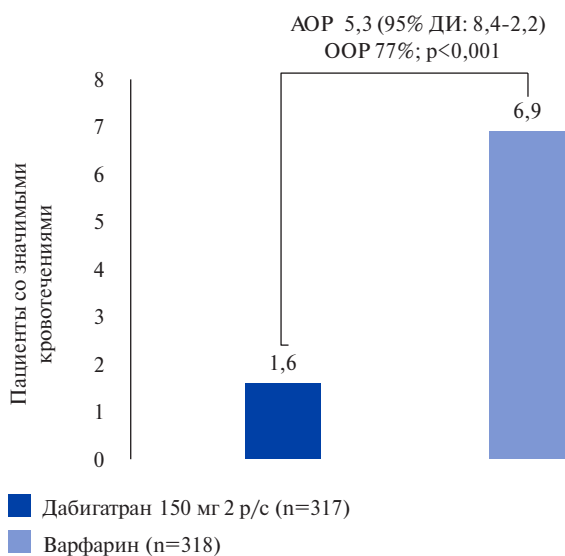


Рис. 2. Частота кровотечений в исследовании RE-CIRCUIT.

Сокращения: AOR — абсолютное отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, OOR — относительное отношение рисков, p — статистическая значимость отличий.

Непрерывный прием дабигатрана при КА ФП был ассоциирован с меньшим риском кровотечений по сравнению с варфарином, а эффективность дабигатрана в профилактике ТЭ не уступала варфарину. В соответствии с результатами исследования в инструкцию по медицинскому применению дабигатрана внесена информация о возможности проведения катетерной абляции ФП без отмены препарата у пациентов, принимающих дозу 150 мг х 2 раза/сут. [16].

Эффективность и безопасность апиксабана при КА ФП изучались в исследовании AXAFA-AFNET5 (Антикоагуляция с использованием прямого ингибитора Ха фактора апиксабана во время катетерной абляции ФП: сравнение с терапией антагонистом витамина К) [10]. Это открытое, проспективное, многоцентровое, исследование со слепой оценкой конечных точек, с участием 674 пациентов направленных на КА ФП. Пациенты были распределены на две группы: 318 пациентов принимали апиксабан (5 мг или 2,5 мг 2 раза/сут.); 315 пациентов принимали варфарин под контролем МНО (2-3). Важно, что в ходе наблюдения до и после абляции была выполнена магнитно-резонансная компьютерная томография у 335 пациентов с целью оценки частоты возникновения немых ишемических повреждений ГМ. Первичная конечная точка исследования была комбинированной и включала следующие события: смерть, инсульт и кровотечение согласно классификации Научно-исследовательского консорциума кровотечений (BARC) [17]. Первичная конечная точка была достигнута у 22 пациентов из 318 в группе апиксабана и у 23 пациентов из 315 в группе варфарина, включая 2 (0,3%) случая смерти, 2 (0,3%) случая инсульта, 24 (3,8%) случая больших кровотечений

(разница -0,38% (90% доверительный интервал -4,0%, 3,3%)), для не меньшей эффективности $p=0,0002$ для заданной заранее абсолютной разницы в 0,075). Острые немые малые поражения ГМ были обнаружены у одинакового количества пациентов в каждой группе (апиксабан 44/162 (27,2%); варфарин 40/161 (24,8%); $p=0,64$). Несмотря на это было отмечено, что, когнитивная функция увеличилась в конце периода наблюдения (медиана 1 единица МоСА (Монреальская Когнитивная Оценка) теста; $p=0,005$) без различий между группами исследования. Непрерывный прием апиксабана был сопоставим по безопасности и эффективности в сравнении с варфарином у пациентов с ФП, которым показана КА.

Еще в одном многоцентровом открытом РКИ оценивалась комбинированная конечная точка “симптомный ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/немой инсульт по данным магнитно-резонансной томографии/большое кровотечение” у пациентов, получающих непрерывную терапию апиксабаном (5 или 2,5 мг 2 раза/сут.) или варфарином. Было включено 200 пациентов, направленных на первичную или повторную абляцию ФП, первичная конечная точка оценивалась в течение 7 дней после абляции [15]. По три события возникло в каждой группе: в группе апиксабана у 2 пациентов немой инсульт и 1 большое кровотечение, в группе варфарина — 3 немых инсульта. Авторы сделали заключение, что непрерывная терапия апиксабаном и варфарином была равнозначна в отношении риска церебральных тромбоэмболий и кровотечений в периоперационном периоде.

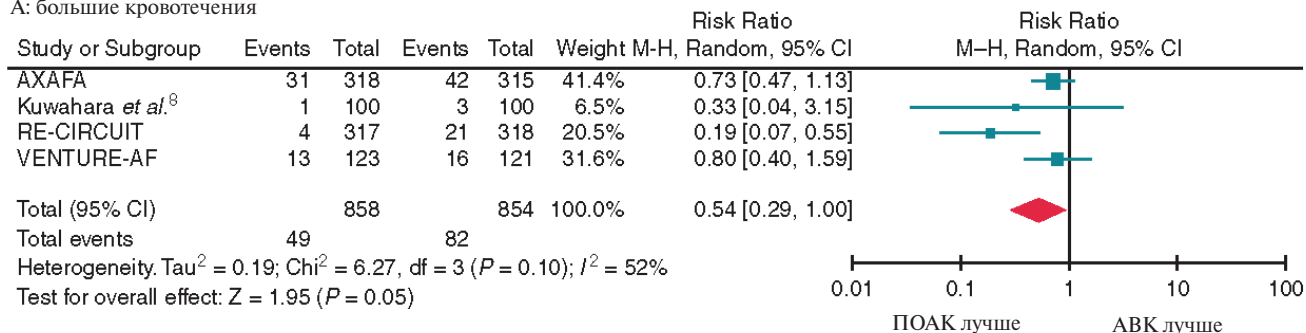
Результаты четырех приведенных выше РКИ с применением непрерывной терапии ПОАК в периоперационном периоде при абляции ФП были оценены в мета-анализе [18]. Было показано, что стратегия непрерывной АКТ ПОАК при абляции ФП не уступает варфарину по эффективности и безопасности в отношении ТЭ и геморрагических событий, а в случае применения дабигатрана польза в отношении снижения риска больших кровотечений явно преобладает (рис. 3).

Поскольку известно, что спонтанное тромбообразование в ЛП возможно несмотря на постоянную АКТ как антагонистами витамина К, так и ПОАК (2,1 против 2,6%, $p>0,05$) [19], важным аспектом предоперационной подготовки является выполнение чреспищеводной эхокардиографии. В соответствии с мнением экспертов [1], чреспищеводное эхокардиографическое исследование перед абляцией имеет высокий класс показаний (IIa).

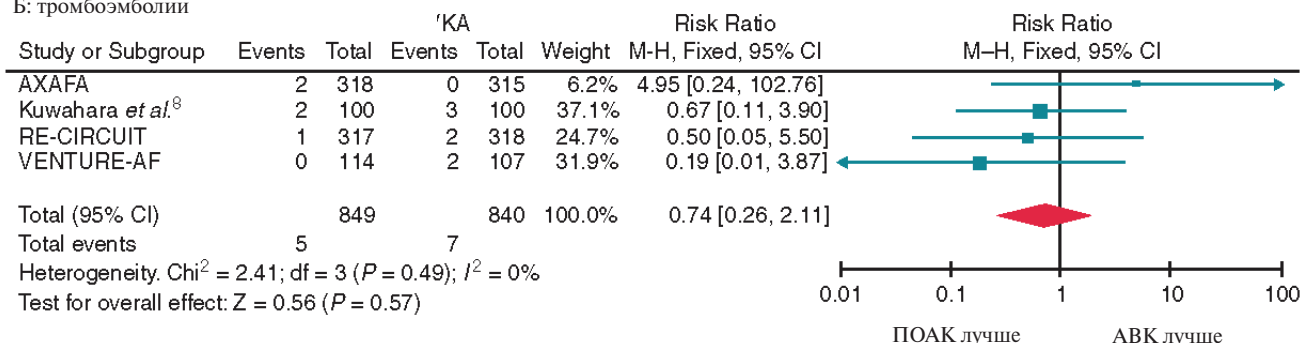
Антикоагулянтная терапия во время процедуры абляции

Трансептальная пункция является важным этапом процедуры абляции, осуществляемым для доступа в ЛП. Этот этап может быть тромбогенным,

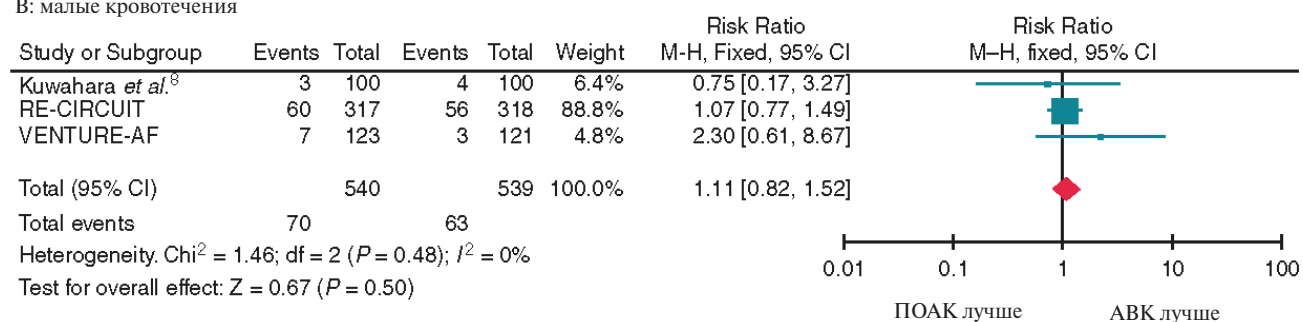
А: большие кровотечения



Б: тромбоэмболии



В: малые кровотечения



Г: немые церебральные инфаркты

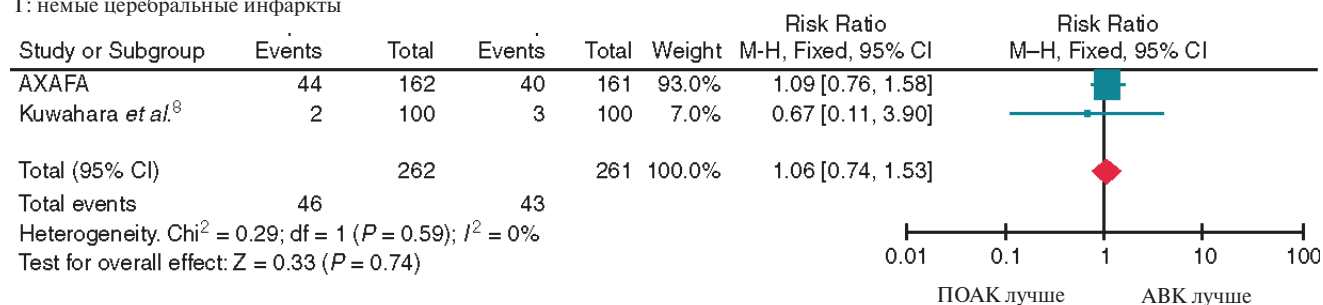


Рис. 3. Мета-анализ исследований непрерывной терапии ПОАК в сравнении с варфарином (из Romero J, et al. Eurorace 2018 [17]; (с разрешения издателя Oxford University Press).

Примечание: лесная диаграмма исследований. Алмаз указывает на общую суммарную оценку для анализа (ширина алмаза представляет 95% ДИ); ширина заштрихованного квадрата, численность населения. Модель случайных эффектов использовалась в исходе основных кровотечений, когда $I^2 \geq 2,5$ модель с фиксированным эффектом использовалась во всех других результатах.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, М-Н — Мантел-Хансел, ПОАК — прямой оральные антикоагулянт.

так как приводит к повреждению эндокардиальной поверхности межпредсердной перегородки. Введение других инструментов в ЛП дополнительно повышает риск тромбообразования. Известно, что тромбы

также могут образовываться на циркулярном диагностическом катетере и в просвете ЛП [20]. В этих случаях механизм тромбообразования объясняется активацией свертывающей системы крови в ответ

на наличие инородного тела. Данный механизм в большинстве случаев блокируется введением адекватной дозы гепарина с поддержанием активированного времени свертывания (АВС) в пределах 300–350 с. Так как тромбы могут сформироваться на транссептальном интродьюсере практически сразу же после пересечения перегородки, операторы применяют нагрузочную дозу гепарина до или сразу же после транссептальной пункции [1].

Внутривенное введение гепарина является обязательным вне зависимости от приема ПОАК. Гепарин, связываясь с антитромбином III, приводит к инактивации тромбина, и, следовательно, активированных факторов IX, X, XI, XII, плазмينا и калликреина. Таким образом, гепарин влияет как на внешние, так и на внутренние пути коагуляционного каскада, и его введение является одним из ключевых этапов процедуры аблации.

Начальная доза гепарина для пациентов, находящихся на терапии варфарином, составляет от 50 Ед/кг, для пациентов, ранее не получавших антикоагулянтную терапию — 75 Ед/кг, и 120 Ед/кг для принимающих ПОАК пациентов [1].

Для контроля эффективности и безопасности гепарина уровень активированного времени свертывания должен измеряться каждые 10–15 мин до достижения терапевтической антикоагуляции, а затем каждые 15–30 мин в течение всей процедуры [1].

Пациенты, находящиеся на терапии варфарином, быстрее достигают целевого уровня АВС, чем пациенты, принимающие ПОАК, поэтому при использовании ПОАК требуется более частый контроль АВС.

Применение стратегии непрерывной АКТ варфарином обеспечивает относительно стабильный, предсказуемый, измеряемый и удовлетворительно коррелируемый с МНО уровень интраоперационной антикоагуляции [21]. Дополнительное введение гепарина может отслеживаться с помощью контроля АВС, а гепарин с варфарином имеют аддитивное действие. Следовательно, целевое значение АВС >300 с надежно отражает интраоперационный уровень антикоагуляции, в том числе при совместном применении гепарина и варфарина [22].

При применении непрерывной АКТ ПОАК данные по интраоперационному контролю экстраполированы из опыта применения варфарина. Как было сказано выше, для достижения целевого АВС при использовании ПОАК требуется больше гепарина, чем при использовании варфарина. Однако отсутствие стандартизованных тестов по измерению антикоагулянтного эффекта ПОАК в плазме, разные степени чувствительности АВС к разным ПОАК, разные биохимические взаимодействия между гепарином и различными видами ПОАК, двойная антикоагуляция (гепарин+ПОАК) создают некоторые сложности

в обеспечении точного контроля при непрерывном применении.

Учитывая антитромбиновый и анти-Ха-эффект гепарина, его эффект можно контролировать с использованием анализа анти-Ха-активности у пациентов, получающих дабигатран, и, наоборот, тромбиновое время у пациентов на ривароксабане или апиксабане. Однако тест-анализы занимают длительное время, а внедрение их в практику потребует переоборудования интервенционной операционной [23].

К методам профилактики температурной денатурации фибриногена при радиочастотной аблации относятся контроль длительности и мощности радиочастотного воздействия, использование аблационных катетеров с контролем силы контакта, использование аблационных катетеров с открытым контуром [24].

Риск геморрагических осложнений во время аблации фибрилляции предсердий и реверсия гипокоагуляции

В случае возникновения геморрагических осложнений (в первую очередь, тампонады сердца) в ходе катетерного лечения, эффект гепарина можно нейтрализовать применением протамина сульфата. В случае непрерывной терапии ПОАК для нейтрализации действия могут применяться их антагонисты. В Российской Федерации зарегистрирован специфический антагонист дабигатрана идаруцизумаб (Пракс-байнд, Boehringer Ingelheim). Идаруцизумаб представляет собой фрагмент моноклонального антитела, который связывается с дабигатраном с аффинностью в 350 раз выше, чем у дабигатрана с тромбином. Эффективность идаруцизумаба была изучена в клинических исследованиях [25]. Регистрационным стало исследование RE-VERSE AD (Эффект реверсии идаруцизумаба на активный дабигатран) [26], в которое было включено 503 пациента, находящихся на терапии дабигатраном и которым требовалось экстренное хирургическое вмешательство/процедура в связи с развившимся большим кровотечением. После введения идаруцизумаба в 93,4% случаев был достигнут эффективный гемостаз. Результаты исследования RE-VERSE AD свидетельствуют о возможности применения идаруцизумаба в качестве специфического антагониста дабигатрана в тех случаях, когда требуется срочная нейтрализация антикоагулянтного эффекта дабигатрана. Прием дабигатрана после введения идаруцизумаба может быть возобновлен через 24 ч.

Антагонист анти-Ха ПОАК андексанет-альфа [27] прошел этапы клинических испытаний и в январе 2019г был допущен к применению Управлением по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами в США (FDA) [28]. На территории России данный препарат не зарегистрирован.

Антикоагулянтная терапия после процедуры аблации

При успешно выполненной КА ФП, без развития геморрагических и/или ТЭ осложнений, АКТ следует возобновить через 3–5 ч после удаления интродьюсеров и достижения гемостаза [1]. Если пациенты находились на терапии варфарином до процедуры аблации, а уровень МНО субтерапевтический, есть два варианта развития событий: через 3–5 ч начать прием ПОАК или использовать подкожное введение низкомолекулярного гепарина до достижения целевого МНО. Стоит отметить, что более предпочтительной стратегией представляется возобновление АКТ ПОАК у пациентов с неклапанной ФП после КА.

В связи с повреждением эндотелиальной выстилки в зоне аблации АКТ рекомендуется продолжить в течение минимум 8 нед. после КА независимо от риска тромбоэмболических событий по шкале CHA₂DS₂-VASc [1, 4].

Продолжение АКТ более 2 мес. после КА должно быть обосновано профилем риска тромбоэмболических событий у пациента. У пациентов с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥2 баллов рекомендуется прием антикоагулянтной терапии неопределенно долго. Если лечащим врачом решено прекратить АКТ у пациентов с промежуточным риском тромбоэмболических событий (CHA₂DS₂-VASc 1 балл для мужчин и 2 балла для женщин), то рекомендуется регулярный контроль ЭКГ на предмет возобновления ФП [1, 4].

Рекомендации и экспертные согласительные документы по периперационной антикоагуляции при аблации фибрилляции предсердий

Практически ежегодно публикуются консенсусные мнения, рекомендательные и согласительные документы по ведению и лечению пациентов с ФП. Одной из актуальных и дискуссионных глав этих документов является периперационная АКТ. К примеру, в клинических рекомендациях 2016г Европейского общества кардиологов по ведению и лечению пациентов с ФП [4] в разделе КА авторы рекомендуют проведение аблации ФП на фоне продолженной терапии варфарином, но указывают на отсутствие РКИ и, соответственно, изученного профиля безопасности непрерывной антикоагуляции ПОАК. Консенсусное мнение экспертов по катетерной аблации ФП, опубликованное через год, в 2017г [1], уже рекомендует проводить аблацию ФП на фоне непрерывной АКТ ПОАК. Указывается высокий класс рекомендаций для варфарина и дабигатрана — класс I, уровень доказательности A (наиболее высокий уровень доказательности); для ривароксабана класс I, уровень B; для других ПОАК-Па, уровень B. Высокий класс рекомендаций был выдвинут на основании результатов РКИ высокого и умеренного качества. Однако стоит отметить, что в исследовании, явив-

шемся ключевым для ривароксабана (VENTURE-AF) не было истинной стратегии непрерывной АКТ ПОАК, так как последний прием ривароксабана был за день до аблации ФП, а результаты РКИ с апиксабаном (AXAFA-AFNET 5) вовсе не были опубликованы к моменту выхода консенсусного мнения.

Интересным представляется мнение экспертов Европейского общества нарушения ритма сердца по периперационному ведению пациентов, находящихся на ПОАК, опубликованный в 2018г [29]. Поскольку КА ФП — процедура с высоким риском кровотечения, эксперты рекомендуют пропустить АКТ за 48 ч до вмешательства без прикрытия мост-антикоагуляцией. Учитывая высокий риск развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc у пациентов, направленных на КА ФП, возможность наличия персистирующей формы ФП, отсутствие методов оценки приверженности пациентов назначенной АКТ, выполнение трансептальной пункции без ультразвукового контроля, эксперты указывают на возможность безопасного применения продолженной пероральной антикоагуляции. При этом выбор конкретного подхода оставляется за специалистом интервенционного лечения аритмии.

В соглашении экспертов Санкт-Петербургского отделения Всероссийского научного общества аритмологов по периперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией и/или трепетанием предсердий, направленных на катетерное лечение, от 2016г авторы формируют протокол периперационной антикоагуляции. Согласно протоколу, ПОАК следует отменить за 12–24 ч до процедуры аблации, однако в центрах с высоким опытом выполнения КА ФП и/или наличием бригады сердечно-сосудистых хирургов допускается проводить аблацию ФП на фоне непрерывной терапии ПОАК [30]. Ограничениями протокола являются отсутствие результатов РКИ с применением стратегии непрерывной АКТ ПОАК и отсутствие антагонистов ПОАК в Российской Федерации к моменту публикации документа.

В национальных рекомендациях Всероссийского научного общества аритмологов по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств от 2017г тактика периперационной АКТ адаптирована из консенсусного мнения экспертов по катетерной аблации ФП от 2017г [1] с наиболее осторожным выбором стратегии непрерывной АКТ при применении варфарина, дабигатрана, ривароксабана (IIa класс) (табл. 1).

Заключение

ПОАК являются безопасными и эффективными препаратами в профилактике ТЭ и геморрагических осложнений у пациентов с неклапанной формой ФП.

Таблица 1

**Рекомендации Всероссийского научного общества аритмологов
по периперационной антикоагуляции у пациентов с аблацией фибрилляции предсердий**

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов, получающих антикоагулянтную терапию варфарином или дабигатраном в целевых дозах, рекомендуется выполнение процедуры аблации без отмены варфарина или дабигатрана.	Ila	A
У пациентов, получающих антикоагулянтную терапию ривароксабаном в целевых дозах, рекомендуется выполнение процедуры аблации без отмены ривароксабана.	Ila	B-R
У пациентов, получающих терапию ПОАК (кроме дабигатрана или ривароксабана) в целевых дозах, выполнение процедуры аблации без отмены антикоагулянтного препарата является обоснованным.	Ila	B-NR
Рекомендации по антикоагулянтной терапии, применяемые перед кардиоверсией фибрилляции предсердий, должны использоваться и у пациентов, которым планируется выполнение катетерной аблации.	I	B-NR
У пациентов, получающих перед катетерной аблацией терапию НОАК, отмена одной или двух доз препарата перед аблацией ФП с возобновлением приема после аблации является обоснованной.	Ila	B-NR
Выполнение катетерной аблации у пациентов на фибрилляции предсердий, получавших антикоагулянтную терапию в течение 3 нед. или более, является обоснованным после проведения чреспищеводной эхокардиографии.	Ila	C-EO
Выполнение катетерной аблации у пациентов на синусовом ритме, не получавших антикоагулянтной терапии, является обоснованным после проведения чреспищеводной эхокардиографии.	Ila	C-EO

Примечание: класс Ila — преимущество процедуры превышает риски. Уровень A — высококачественная доказательная база, основанная на высококачественных РКИ количеством >1, мета-анализа высококачественных РКИ, или РКИ >1 в коллаборации с высококачественным регистром; уровень B-R — доказательная база умеренного качества, основанная на РКИ >1 с умеренным качеством или мета-анализе РКИ с умеренным качеством; уровень B-NR — доказательная база умеренного качества, основанная на 1 и более хорошо разработанном и выполненном нерандомизированном исследовании, наблюдательном или регистровом исследовании; C-EO — уровень доказательности "C" — мнение экспертов (expert opinion).

Стратегия непрерывной пероральной АКТ при КА ФП оправдана и ассоциирована с меньшим риском тромбоэмболии и геморрагических осложнений. В соответствии с результатами РКИ, по сравнению с непрерывной терапией варфарином, продолжение терапии ривароксабаном и апиксабаном сопоставимы по эффективности и безопасности, а непрерывная терапия дабигатраном ассоциирована с меньшим риском кровотечений. Наличие антагонистов ПОАК в арсенале специалистов может расширить возможности непрерывной АКТ.

Поскольку в рекомендательных и согласительных документах указана возможность как истинно непре-

рывной, так и пропуск 1-2 доз препаратов, то целесообразно в каждом учреждении создание локальных протоколов АКТ. Такой протокол должен учитывать как результаты проведенных РКИ, так наличие в клинике антидотов ПОАК и опыт команды специалистов в катетерной аблации ФП и коррекции соответствующих осложнений.

Конфликт интересов: Михайлов Е. Н. являлся членом совета экспертов, осуществлял консультативную работу и проводил лекции для Boehringer Ingelheim; проводил лекции для Pfizer. Остальные соавторы не заявляют конфликта интересов.

Литература/References

- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275-444. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
- Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, et al. The EHRA White Book. *Europace*. 2017;19(suppl_2):ii1-ii90. doi:10.1093/europace/eux258.
- Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27. doi:10.1056/NEJMoa1707855.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko EP, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Russ J Cardiol*. 2013;18(4):S3:5-100. (In Russ.) Сулимов В. А., Голицын С. П., Панченко Е. П., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. Российский кардиологический журнал. 2013;18(4):S3:5-100. doi:10.15829/1560-4071-2013-4s3-5-100.
- Mikhailov EN, Gasyanova NZ, Bayramova SA, et al. Clinical characteristics of patients and results of catheter ablation in atrial fibrillation in Russia: subanalysis of the European registry 2012-2016. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):7-15. (In Russ.) Михайлов Е. Н., Гасимова Н. З., Байрамова С. А., и др. Клиническая характеристика пациентов и результаты катетерной аблации фибрилляции предсердий в российской популяции: субанализ европейского регистра 2012-2016гг. Российский кардиологический журнал. 2018;(7):7. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-7-15.
- Cappato R, Calkins H, Chen S-A, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):32-8. doi:10.1161/CIRCEP.109.859116.
- Gupta A, Perera T, Ganesan A, et al. Complications of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(6):1082-8. doi:10.1161/CIRCEP.113.000768.
- Deneke T, Jais P, Scaglione M, et al. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(4):455-63. doi:10.1111/jce.12608.
- Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2942-55. doi:10.1093/eurheartj/ehy176.
- Wazni OM, Beheiry S, Fahmy T, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratio: comparison of strategies of anticoagulation management in the periprocedural period. *Circulation*. 2007;116(22):2531-4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727784.
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;33(2):171-257. doi:10.1007/s10840-012-9672-7.

13. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(28):1805-11. doi:10.1093/eurheartj/ehv177.
14. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):495-6. doi:10.1056/NEJMc1707247.
15. Kuwahara T, Abe M, Yamaki M, et al. Apixaban versus warfarin for the prevention of periprocedural cerebral thromboembolism in atrial fibrillation ablation: multicenter prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 May;27(5):549-54. doi:10.1111/jce.12928.
16. Instructions for use of the drug for medical use Pradaxa. (In Russ.) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса®.
17. Hicks KA, Stockbridge NL, Targum SL, et al. Bleeding Academic Research Consortium Consensus Report. *Circulation*. 2011;123(23):2664-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032433.
18. Romero J, Cerrud-Rodriguez RC, Diaz JC, et al. Uninterrupted direct oral anticoagulants vs. uninterrupted vitamin K antagonists during catheter ablation of non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace*. 2018;20(10):1612-20. doi:10.1093/europace/euy133.
19. Da Costa A, Delolme C, Guichard JB, et al. Comparison of prevalence and management of left atrial appendage thrombi under old and new anticoagulants prior to left atrial catheter ablation. *Am Heart J*. 2017 Nov;193:8-15. doi:10.1016/j.ahj.2017.07.016.
20. Ren J-F, Marchlinski FE, Callans DJ, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(5):474-7. doi:10.1046/j.1540-8167.2005.40465.x.
21. Briceno DF, Villablanca PA, Lupercio F, et al. Clinical Impact of Heparin Kinetics During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(6):683-93. doi:10.1111/jce.12975.
22. Chang RJ, Doherty TM, Goldberg SL. How does warfarin affect the activated coagulation time? *Am Heart J*. 1998;136(3):477-9.
23. Martin A-C, Godier A, Narayanan K, et al. Management of Intraprocedural Anticoagulation in Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(6):627-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033326.
24. Lebedev DS, Mikhaylov EN. Preprocedural anticoagulation of patients before catheter ablation of atrial fibrillation: reducing the risk of complications during the intervention. *Atmosfera, Novosti kardiologii*. 2009;1:3-10. (In Russ.) Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н. Антикоагулянтная подготовка пациентов перед катетерной абляцией фибрилляции предсердий: снижение риска осложнений во время вмешательства. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2009; 1:3-10.
25. Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):943-51. doi:10.1160/TH14-12-1080.
26. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.
27. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7. doi:10.1056/NEJMoa1814051.
28. FDA Approves Commercial Production for Bleeding Antidote Andexxa. <https://www.medscape.com/viewarticle/907140> (2 Jan 2019).
29. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018;20(8):1231-42. doi:10.1093/europace/euy054.
30. Lebedev DS, Mikhaylov EN, Novikova TN, et al. Expert consensus statement of St. Petersburg branch of Russian Scientific Society of Arrhythmology on perioperative anticoagulation in patients with atrial fibrillation and/or flutter, aimed at catheter treatment of disorders heart rhythm or implantation of antiarrhythmic devices. *Vestnik Aritmologii*. 2016;(86):72-7. (In Russ.) Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Новикова Т. Н., и др. Соглашение экспертов Санкт-Петербургского отделения Всероссийского Научного Общества Аритмологов по периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией и/или трепетанием предсердий, направленных на катетерное лечение нарушений ритма сердца или имплантацию антиаритмических устройств. *Вестник Аритмологии*. 2016;(86):72-7.

Влияние бенфотиамина на состояние инсулиновой резистентности, содержание некоторых про- и противовоспалительных факторов при сахарном диабете и кардиальной автономной нейропатии

Сергиенко В. А.¹, Сергиенко А. А.¹, Сегин В. Б.², Ажми С.¹, Сергиенко Л. М.¹

Цель. Проанализировать влияние бенфотиамина (БФТ) на состояние инсулиновой резистентности, содержание некоторых про- и противовоспалительных факторов у пациентов с диабетом 2 типа (СД2) и клинической стадией кардиальной автономной нейропатии (КАН).

Материал и методы. Обследовано 40 пациентов с СД2 и клинической стадией КАН, возраст 50-59 лет, с длительностью заболевания 1-6 лет с медианой уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $7,16\% \pm 0,19\%$. Пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты первой группы получали стандартную гипогликемическую терапию ($n=19$, контроль) в течение трех месяцев. Пациентам из второй группы ($n=21$) назначали дополнительно 300 мг в день БФТ в течение 3 месяцев.

В крови определяли уровни глюкозы, HbA_{1c} , иммунореактивного инсулина (ИРИ), С-реактивного белка высокочувствительным методом (вч-СРБ), лептина, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-8 и ИЛ-10. Вычисляли параметры индекса гомеостатической модели (НОМА) оценки резистентности к инсулину (НОМА-ИР), соотношение ФНО-альфа/ИЛ-10.

Результаты. Назначение БФТ сопровождалось статистически значимым снижением концентрации ИРИ ($\Delta = -12,74\% \pm 1,42\%$ ($p < 0,05$)); вч-СРБ ($\Delta = -13,62\% \pm 1,96\%$ ($p < 0,05$)), ФНО-альфа ($\Delta = -10,24\% \pm 1,54\%$ ($p < 0,05$)) и ИЛ-6 ($\Delta = -15,41\% \pm 2,03\%$ ($p < 0,05$)) по сравнению с контрольной группой. В то же время, назначение БФТ не влияло на концентрацию глюкозы, лептина, ИЛ-8, ИЛ-10; параметры соотношения НОМА-ИР и ФНО-альфа/ИЛ-10 ($p > 0,05$).

Заключение. Полученные данные могут указывать на снижение провоспалительной активности иммунного ответа и позволяют рассматривать БФТ в качестве перспективного фармакологического агента в комплексном лечении функциональной стадии КАН.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):78–82

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-78-82>

Ключевые слова: бенфотиамин, сахарный диабет 2 типа, кардиальная автономная нейропатия, инсулиновая резистентность, про- и противовоспалительные факторы.

Конфликт интересов: исследование проводилось в рамках научной работы Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого (№ 0111U000131).

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Львов; ²Львовский областной государственный клинический лечебно-диагностический эндокринологический центр, Львов, Украина.

Сергиенко В. А.* — д.м.н., доцент кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0002-6414-0956, Сергиенко А. А. — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0001-7519-2279, Сегин В. Б. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-3871-2196, Ажми С. — ассистент кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0001-8284-102X, Сергиенко Л. М. — к.б.н., доцент кафедры медицинской биологии и генетики, ORCID: 0000-0001-9873-9847.

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

AGEs — advanced glycation end-products, ANS — autonomic nervous system, BFT — benfotiamine, BMI — body mass index, CAN — cardiac autonomic neuropathy, CARTs — cardiovascular autonomic reflex tests, COX-2 — cyclooxygenase-2, DN — diabetic neuropathy, HbA_{1c} — glycated hemoglobin A_{1c} , HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment (HOMA) insulin resistance (IR) index, hs-CRP — high sensitivity C-reactive protein, IL — interleukin, iNOS — inducible nitric oxide synthase, IRI — immunoreactive insulin, JNK — c-Jun N-terminal kinase, LPS — lipopolysaccharide, NF- κ B — nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NO — nitric oxide, OS — oxidative stress, PKC — protein kinase C, T2DM — type 2 diabetes mellitus, TD — thiamine deficiency, TKT — transketolase, TNF- α — tumor necrosis factor- α , TNF- α /IL-10 — tumor necrosis factor- α /IL-10 — interleukin 10 ratio.

Рукопись получена 27.09.2018

Рецензия получена 29.11.2018

Принята к публикации 07.12.2018



Effects of benfotiamine on the insulin resistance state, some pro- and anti-inflammatory factors content in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiac autonomic neuropathy

Sergienko V. A.¹, Sergienko A. A.¹, Segin V. B.², Ajmi S.¹, Sergienko L. M.¹

Aim. The aim of the study was to analyze the effect of benfotiamine (BFT) on the insulin resistance state, the content of some pro- and anti-inflammatory factors in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and advanced stage of cardiac autonomic neuropathy (CAN).

Material and methods. 40 patients with T2DM and advanced stage of CAN, aged between 50-59 yrs with disease term 1-6 yrs and average glycated hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) $7,16\% \pm 0,19\%$ were examined. Patients were divided into 2 groups. The patients from first group received standard hypoglycemic treatment ($n=19$, control) for three mo. To patients from the second ($n=21$, treatment group) was prescribed 300 mg/q.d. of the BFT in addition for three mo.

The levels of blood glucose, HbA_{1c} , immunoreactive insulin (IRI), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), leptin, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins (IL)-6, IL-8 and IL-10 were determined. The Homeostasis Model Assessment (HOMA) insulin resistance (IR) index (HOMA-IR) parameters, TNF- α /IL-10 ratio were calculated.

Results. Treatment with BFT led to significant decrease in the concentration of IRI [$\Delta = -12,74\% \pm 1,42\%$ ($p < 0,05$); hs-CRP ($\Delta = -13,62\% \pm 1,96\%$ ($p < 0,05$)), TNF- α ($\Delta = -10,24\% \pm 1,54\%$ ($p < 0,05$)) and IL-6 ($\Delta = -15,41\% \pm 2,03\%$ ($p < 0,05$)) compared to the control group. At the same time, prescription of BFT does not affect the

concentration of glucose, leptin, IL-8, IL-10; HOMA-IR and TNF- α /IL-10 ratio parameters ($p > 0,05$).

Conclusion. Obtained data may indicate a decrease in the activity of the proinflammatory link of the immune response and allow us to consider BFT as a promising pharmacological agent in the complex treatment of the advanced stage of CAN.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (4):78–82

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-78-82>

Key words: benfotiamine, type 2 diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, insulin resistance, pro- and anti-inflammatory factors.

Conflicts of Interest: the research was carried out within the frame of the scientific work of Lviv National Medical University named after Danylo Halatsky (№ 0111U000131).

¹Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv; ²Lviv Regional State Clinical Medical and Diagnostic Endocrinology Center, Lviv, Ukraine.

Sergienko V.A. ORCID: 0000-0002-6414-0956, Sergienko A.A. ORCID: 0000-0001-7519-2279, Segin V.B. ORCID: 0000-0003-3871-2196, Ajmi S. ORCID: 0000-0001-8284-102X, Sergienko L.M. ORCID: 0000-0001-9873-9847.

Received: 27.09.2018 Revision Received: 29.11.2018 Accepted: 07.12.2018

Diabetic autonomic neuropathy (DAN) is often underestimated and indeed is a serious complication of diabetes mellitus (DM), as can potentially affect any circuit/tract of autonomic nervous system (ANS). The most studied and common form of DAN is cardiac autonomic neuropathy (CAN), owing to its relation with other microangiopathic comorbidities and life-threatening complications. Development of CAN is characterized by lesion of nerve fibers in the parasympathetic and sympathetic divisions of the ANS [1, 2].

The broad term that describes any malfunction or disease of the ANS is dysautonomia. It has been proved that functional changes in the ANS are associated with various forms of mild to moderate vitamin deficiencies. Mild to moderate thiamine deficiency (TD) and/or hypoxia both give rise to exaggeration of centrally controlled mechanisms involved in all survival reflexes, mediated normally through a balanced reaction of the endocrine system and ANS [3]. Due to increased requirements deriving from amplified and accelerated glucose metabolism in non-insulin dependent tissues, DM might be considered as TD state [3, 4]. The TD in clinical diabetes may increase the fragility of vascular cells to the adverse effects of hyperglycemia and there by the increase of the risk of microvascular complications development [2, 3]. Chronic exposure to moderate and severe hypoxia increases the activity of the sympathetic nervous system and adrenal medulla, and TD induces an early functionally significant central muscarinic cholinergic lesions [3]. It was showed in several studies that prescription of benfotiamine (BFT), is associated with reduction of oxidative stress (OS) and diabetic micro-macrovascular complications. OS was considered as the main pathophysiological pathway of CAN development. Elevated intracellular levels of glucose lead to activation of polyol pathway, formation of advanced glycation end-products (AGEs), resulting in subsequent formation of reactive oxygen species (ROS) [4].

It is clear that the correction of TD must be performed using exogenous vitamin B₁, or BFT (high-bioavailable liposoluble vitamin B₁ derivatives). Results of experimental and clinical studies suggest a positive effect of BET prescription on prevention of diabetic vascular disease progression. BFT broad therapeutic potential has a good efficiency on medications containing soluble thiamine derivatives for the purpose of regulating the activity of free radical processes; correction of endothelial dysfunction in case of cardiovascular diseases (CVD), stabilization of clinical and antioxidants effects [5].

The aim of this study is to analyze the effect of BFT on the insulin resistance, the content of some pro- and anti-

inflammatory factors in patients with type 2 DM (T2DM) and advanced stage of CAN.

Material and methods

Forty patients with T2DM and advanced stage of CAN, aged between 50-59 years with disease duration 1-6 years, median body mass index (BMI) $27,2 \pm 0,34$ kg/m² and median glycated hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) $7,16 \pm 0,19\%$ were examined. The standard hypoglycemic treatment of DM included dietary regime, appropriate physical activity, and oral antihyperglycemic drugs.

Patients with T2DM and CAN were divided into 2 groups. Patients in groups did not differ significantly in age, sex distribution, BMI, duration of the disease which made them as homogeneous as possible. First group received traditional antihyperglycemic therapy (n=19, control group) for three months; patients in group 2 (n=21, treatment group), received in addition to standard treatment 300 mg/q.d. BFT for three months. To determine the effects of BFT on the investigated parameters all measurements were performed initially and after the end of treatment period. Each patient examined before the beginning of the study did not take BFT and was on stable regime of hypoglycemic and antihypertensive treatment for 6 months.

Study inclusion criteria: age: 50-60 yrs old; T2DM with optimal or suboptimal glycemic control; T2DM patients with advanced stage of CAN; clinical stages of diabetic polyneuropathy; BMI within 20-30 kg/m²; consent to maintain appropriate physical activity.

T2DM was diagnosed according to [6], and CAN [1]. All patients underwent screening for CAN that included five cardiovascular autonomic reflex tests (CARTs). Resting 12-lead surface electrocardiography (ECG) and Holter-ECG ((ECG "EC-3H" ("Labtech," Hungary)) analysis included measurement of 24 hours ECG, circadian indexes and heart rate variability parameters. The severity of CAN was determined on the condition that all five CARTs were performed. The results were considered according to scores obtained in individual tests. Physiological values were evaluated as "0" scores, borderline values — as "0,5" scores, pathological values — as "1" score [1]. The scores were summed up and the median score for studied patients was $2,8 \pm 0,29$.

The concentration of glucose in the blood was determined by the glucose oxidase method while HbA_{1c} was assessed using a highly sensitive method of ion-exchange liquid chromatography with D-10 analyzer and BIO-RAD reagents (USA). Determination of immunoreactive insulin (IRI) was performed using commercial kits from immunogen insulin immuno-

Table 1

The glucose, IRI concentrations and HOMA-IR parameters after 3-months of BFT therapy ($\Delta\%$, Mean $\pm$ SEM)

Parameter	Patients with T2DM and advanced stage of CAN (n=40)				
	Groups	Before treatment	After treatment	% change	p
Fasting blood glucose (mmol/L)	Control (n=19)	7,03 $\pm$ 0,26	7,05 $\pm$ 0,30	+0,89 $\pm$ 3,1%	>0,05
	Treatment (n=21)	6,64 $\pm$ 0,42	6,69 $\pm$ 0,38	+2,19 $\pm$ 2,96%	>0,05
Fasting IRI (μ U/mL)	Control (n=19)	27,76 $\pm$ 2,11	26,01 $\pm$ 2,19	-6,7 $\pm$ 2,0%	>0,05
	Treatment (n=21)	26,84 $\pm$ 1,39	23,21 $\pm$ 0,86	-12,74 $\pm$ 1,42%	<0,05
HOMA-IR	Control (n=19)	9,03 $\pm$ 0,98	8,39 $\pm$ 0,91	-7,15 $\pm$ 1,8%	>0,05
	Treatment (n=21)	8,06 $\pm$ 0,89	6,99 $\pm$ 0,6	-11,91 $\pm$ 2,68%	>0,05

Note: The results are presented as absolute values and as % change from baseline, ($\Delta\%$, Mean $\pm$ SEM); $p < 0,05$, compared to baseline.

Abbreviation: BFT — benfotiamine, CAN — cardiac autonomic neuropathy, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of insulin resistance, IRI — immunoreactive insulin, T2DM — type 2 diabetes mellitus.

Table 2

Changes of the hs-CRP, leptin and TNF-alpha concentrations after 3-months of BFT therapy ($\Delta\%$, Mean $\pm$ SEM)

Parameter	Patients with T2DM and advanced stage of CAN (n=40)				
	Groups	Before treatment	After treatment	% change	p
hs-CRP (mg/L)	Control (n=19)	2,88 $\pm$ 0,48	2,69 $\pm$ 0,48	-7,2 $\pm$ 1,64%	>0,05
	Treatment (n=21)	2,91 $\pm$ 0,19	2,48 $\pm$ 0,1	-13,62 $\pm$ 1,96%	<0,05
Leptin (μ g/L)	Control (n=19)	21,06 $\pm$ 1,69	19,52 $\pm$ 1,58	-7,1 $\pm$ 1,81%	>0,05
	Treatment (n=21)	20,87 $\pm$ 1,85	19,61 $\pm$ 1,84	-6,41 $\pm$ 1,33%	>0,05
TNF-alpha (pg/mL)	Control (n=19)	5,82 $\pm$ 0,44	5,49 $\pm$ 0,42	-6,1 $\pm$ 1,02%	>0,05
	Treatment (n=21)	5,38 $\pm$ 0,2	4,75 $\pm$ 0,13	-10,24 $\pm$ 1,54%	<0,05

Note: The results are presented as absolute values and as % change from baseline, ($\Delta\%$, Mean $\pm$ SEM); $p < 0,05$, compared to baseline.

Abbreviation: BFT — benfotiamine, CAN — cardiac autonomic neuropathy, hs-CRP — high sensitivity C-reactive protein, T2DM — type 2 diabetes mellitus, TNF-alpha — tumor necrosis factor-alpha.

radiometric assay reagents (Czech Republic); leptin level — from Immunotech Leptin (Czech Republic) test kits; tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin (IL)-6, IL-8 and IL-10 — from Vector-Best (Russia); high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) — from diagnosis-related group (USA). TNF-alpha/IL-10 ratio and homeostasis model assessment (HOMA) insulin resistance (IR) index (HOMA-IR) were calculated.

The work was done according to the principles of the Declaration of Helsinki (2004).

All patients signed an informed consent prior their inclusion in the study.

The normality of presented data were checked by using Shapiro-Wilk test, all the studied variables had a normal distribution. Absolute values were compared with calculation of mean values, errors of means, using Student's t-test. Data are presented as mean $\pm$ standard error of the mean ($\Delta\%$, Mean $\pm$ SEM). Statistical significance was set at $p < 0,05$. All tests were performed using the ANOVA (MicroCal Origin v. 8.0) software.

Results

The level of HbA_{1c} in patients with T2DM and advanced stage of CAN did not change significantly after treatment ($p > 0,05$). Changes of glucose, IRI concentrations and

HOMA-IR parameters in patients with T2DM and advanced stage of CAN after 3-months of BFT therapy are given in table 1.

As can be seen from table 1 prescription of BFT to patients with T2DM and advanced stage of CAN contributes to a statistically significant reduction in IRI levels ($\Delta = -12,74\% \pm 1,42\%$ ($p < 0,05$)). At the same time, prescription of BFT does not affect the concentration of fasting glucose and HOMA-IR parameters ($p > 0,05$). Investigated parameters did not change significantly in the control group ($p > 0,05$).

Changes of hs-CRP, leptin and TNF-alpha concentrations in blood of patients with T2DM and advanced stage of CAN after 3-months of BFT therapy are given in table 2.

It is shown in table 2 that the outcome of treatment group was better than of control group. In particular, BFT prescription to patients with T2DM and advanced stage of CAN contributes to a statistically significant reduction in hs-CRP ($\Delta = -13,62\% \pm 1,96\%$ ($p < 0,05$)) and TNF-alpha ($\Delta = -10,24\% \pm 1,54\%$ ($p < 0,05$)) levels compared to the control group. Prescription of BFT does not affect on the concentration of leptin ($p > 0,05$).

Changes of some IL's concentrations and TNF-alpha/IL-10 ratio of patients with T2DM and advanced

Table 3

IL-6, IL-8, IL-10 concentrations and TNF-alpha/IL-10 ratio after 3-months of BFT therapy ($\Delta\%$, Mean $\pm$ SEM)

Parameter	Patients with T2DM and advanced stage of CAN (n=40)				
	Groups	Before treatment	After treatment	% change	p
IL-6 (pg/mL)	Control (n=19)	5,54 $\pm$ 0,52	5,14 $\pm$ 0,44	-5,81 $\pm$ 1,79%	>0,05
	Treatment (n=21)	5,74 $\pm$ 0,31	4,79 $\pm$ 0,22	-15,41 $\pm$ 2,03%	<0,05
IL-8 (pg/mL)	Control (n=19)	7,26 $\pm$ 0,49	6,94 $\pm$ 0,48	-3,9 $\pm$ 1,59%	>0,05
	Treatment (n=21)	7,12 $\pm$ 0,48	6,64 $\pm$ 0,43	-6,32 $\pm$ 2,03%	>0,05
IL-10 (pg/mL)	Control (n=19)	16,73 $\pm$ 2,53	15,66 $\pm$ 2,28	-3,7 $\pm$ 2,33%	>0,05
	Treatment (n=21)	16,17 $\pm$ 1,86	14,78 $\pm$ 1,49	-6,19 $\pm$ 2,73%	>0,05
TNF-alpha/IL-10 (%)	Control (n=19)	42,51 $\pm$ 5,49	41,5 $\pm$ 4,79	-0,51 $\pm$ 2,32%	>0,05
	Treatment (n=21)	38,61 $\pm$ 4,27	35,91 $\pm$ 3,33	-4,34 $\pm$ 2,77%	>0,05

Note: The results are presented as absolute values and as % change from baseline, ($\Delta\%$, Mean $\pm$ SEM); $p < 0,05$, compared to baseline.

Abbreviation: BFT — benfotiamine, CAN — cardiac autonomic neuropathy, IL — interleukin, T2DM — type 2 diabetes mellitus, TNF-alpha/IL-10 — tumor necrosis factor-alpha/IL-10 — interleukin 10 ratio.

stage of CAN after 3-months of BFT therapy are given in table 3.

As can be seen from table 3 prescription of BET to patients with T2DM and advanced stage of CAN is accompanied by the statistically significant decrease in the content of IL-6 ($\Delta = -15,41\% \pm 2,03\%$ ($p < 0,05$)), and, at the same time, does not affect on the concentration of IL-8 ($p < 0,05$), IL-10 ($p > 0,05$) and TNF-alpha/IL-10 ratio parameters ($p > 0,05$). In the control group no positive dynamics of the concentration of the studied parameters was found ($p > 0,05$).

Discussion

The protective effect of high-dose thiamine on detrusor contractility and on progression of diabetic cystopathy in streptozotocin-diabetic rats was some of the findings directed to the effect of thiamine on DAN. The deficiency of thiamine in clinical DM may increase the fragility of vascular cells to the adverse effects of hyperglycemia and there by the increase of the risk of developing microvascular complications. A suppression of transketolase (TKT) activity, and subsequent down-regulation of the hexose monophosphate (HMP) shunt, resulting in accumulation of glyceraldehyde 3-phosphate, fructose 6-phosphate, and dihydroxyacetone phosphate may be at least one mechanism in the development of diabetes-induced vascular damage and other comorbidities [7, 8].

Thiamine and its derivatives have been demonstrated to prevent the activation of the biochemical pathways [increased flux through the polyol pathway, formation of AGEs, activation of protein kinase C (PKC), and increased flux through the hexosamine biosynthesis pathway (HBP)] induced by hyperglycemia in DM. TD plays a role in the diabetic endothelial vascular diseases, such as, neuropathy [8, 9]. *In vitro* studies with BFT have shown a reduction in PKC activation in the glomeruli and decreased glomerular AGEs levels. BFT has been shown to prevent increased markers of HBP activity, intracellular AGEs formation, intracellular PKC activity and nuclear factor kappa-light-

chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) activation seen with *in vitro* hyperglycemic damage. High-dose therapy of thiamine and BFT suppressed AGEs accumulation in the peripheral nerve and reversed diabetic neuropathies (DN's) potentially by reducing the levels of triose phosphates *via* activation of TKT [9].

Cardiac OS is involved in heart failure that is induced by thiamine deprivation in rats. These findings suggest that thiamine modulates OS [9, 10]. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and nitric oxide (NO) may play an important role in attenuating cardiac remodeling and apoptosis. BFT reduces OS and activates eNOS to enhance the generation and bioavailability of NO, and it subsequently improves the integrity of vascular endothelium to prevent sodium arsenite-induced experimental vascular endothelial dysfunction [10].

The nerve tissues in DM undergo a proinflammatory process that presents symptoms and develops DN. The levels of CRP and TNF-alpha correlate with the incidence of DN's. Production of the initiating inflammatory mediators such as TNF-alpha, transforming growth factor-beta, and NF- κ B results from several glucose-induced pathways. Cyclooxygenase-2 (COX-2) is an important enzyme that is upregulated by NF- κ B in diabetic peripheral nerves and consecutively generates prostaglandin E2 and ROS that trigger NF- κ B. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) is an additional inflammatory enzyme which is regulated by NF- κ B. Similar to COX-2, iNOS either induces NF- κ B or is induced by it. This gives the impression that chronic NF- κ B activation is in the center of all the inflammatory elements operating in DN's. The cytokines which are induced by NF- κ B in Schwann cells, endothelial cells, and neurons lead to absorption of macrophages in the diabetic nerves. Macrophages promote DN's *via* a variety of mechanisms, including making of cytokines, ROS, and proteases, which all result in cellular oxidative damage and myelin breakdown [10, 11].

BFT can promote neuronal and vascular deficiency correction through participation of NO processes, which

have a significant therapeutic potential for the treatment of CVD. BFT significantly decreased production of pro-inflammatory mediators such as inducible form of iNOS and NO; COX-2, heat-shock protein 70, TNF- α , IL-6, whereas it increased anti-inflammatory IL-10 production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated BV-2 microglia. Moreover, BFT suppressed the phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases 1/2 (ERK1/2), c-Jun N-terminal kinases (JNK) and a serine/threonine protein kinase (Akt/PKB). Treatment with specific inhibitors revealed that BFT-mediated suppression of NO production was via JNK1/2 and Akt pathway, while the cytokine suppression includes ERK1/2, JNK1/2 and Akt pathways. In murine macrophages, BFT also blocked the expression of COX-2 and its product, prostaglandin E2, by LPS-induces cytotoxicity. In addition, BFT significantly prevented LPS-induced macrophage death and monocyte adhesion to endothelial cells. These anti-inflammatory effects of BFT are mediated through the regulation of the arachidonic acid pathway in macrophages. Therefore, BFT may have therapeutic potential for neurological diseases by inhibiting inflammatory mediators and enhancing anti-inflammatory factor production [7, 12].

The mechanism of BFT influence on diabetic CAN pathogenesis is not well-known. There is moderate evidence from preclinical experimental models that high-dose thiamine and BFT (1) inhibit the HMP, AGEs formation, and diacylglycerol-PKC through the TKT activation; (2) target at various surrogate markers of hyperglycemia-induced pathological processes and (3) can

delay the progression of microangiopathic complications [12]. Therefore, the positive influences of BFT is partly confirmed by its neurotropic, cardioprotective, angioprotective and cytoprotective properties [13, 14]; suggests the feasibility of its usage in the complex treatment of patients with T2DM and advanced stage of CAN.

The results obtained in our study indicate that BFT contributed to a decrease in the hs-CRP, TNF- α and IL-6 levels. Obtained results could witness, that prescription of BFT may lead to decrease of the proinflammatory immune response.

Conclusion

The obtained data suggest that prescription of BFT is associated with reduction of pro-inflammatory component of the immune response and make it possible to regard BFT as a promising pharmacological agent in a complex therapy of the advanced stage of CAN in T2DM. Thus, further investigations aimed to understand the mechanism of action and confirmation of the beneficial effect of BFT on biochemical parameters, dynamics of independent CARTs, Holter-ECG, arterial wall stiffness parameters among patients with T2DM and CAN, and its associated comorbidities may be needed to validate this clinical findings.

Conflicts of Interest: the research was carried out within the frame of the scientific work of Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky (№ 0111U000131).

Литература/References

1. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136-54. doi:10.2337/dc16-2042.
2. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Cardiac autonomic neuropathy: risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018;9:1-24. doi:10.4239/wjdv9.i1.1.
3. Lonsdale D, Marrs C. The autonomic nervous system and its functions. In: Lonsdale D, Marrs C, eds. *Thiamine Deficiency Disease, Dysautonomia, And High Calorie Malnutrition*. 1st ed. Oxford: Elsevier, 2017: 27-57. ISBN 9780128103883.
4. Boghdadi MA, Afify HE, Sabri N, et al. Comparative study of vitamin B complex combined with alpha lipoic acid versus vitamin B complex in treatment of diabetic polyneuropathy in type 2 diabetic patients. *Clin Exp Pharmacol*. 2017;7:241. doi:10.4172/2161-1459.1000241.
5. Oyenih AB, Ayeleso AO, Mukweho E, et al. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:515042. doi:10.1155/2015/515042.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2017;40:1-132. doi:10.2337/dc17-S013.
7. Moss CJ, Mathews ST. Thiamin status and supplementation in the management of diabetes mellitus and its vascular comorbidities. *Vitam Miner*. 2013;2:111. doi:10.4172/vms.1000111.
8. Pácal L, Kuricová K, Kaňková K. Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: is there a potential to oppose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation? *World J Diabetes*. 2014;5:288-95. doi:10.4239/wjdv5.i3.288.
9. Luong KV, Nguyen LT. The impact of thiamine treatment in the diabetes mellitus. *J Clin Med Res*. 2012;4:153-60. doi:10.4021/jocmr890w.
10. Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, et al. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:674987. doi:10.1155/2014/674987.
11. Serhiyenko V, Hotsko M, Snitynska O, et al. Benfotiamine and type 2 diabetes mellitus. *MOJPH*. 2018;7:00200. doi:10.15406/mojph.2018.07.00200.
12. Spallone V. Might genetics play a role in understanding and treating diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33:e2882. doi:10.1002/dmrr.2882.
13. Mirza S, Hossain M, Mathews C, et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF- α , IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine*. 2012;57:136-42. doi:10.1016/j.cyt.2011.09.029.
14. Valdes-Ramos R, Guadarrama-Lopez AL, Martinez-Carrillo BE, et al. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15:54-63. doi:10.2174/187153031466614111103217.

Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений

Состав совета экспертов: Барбараш О.Л.^{1,8}, Воевода М.И.², Галстян Г.Р.³, Шестакова М.В.³, Бойцов С.А.⁴, Александрова О.Ю.⁵, Брызгалова С.М.⁶, Друк И.В.⁷, Каретникова В.Н.^{1,8}, Кашталап В.В.^{1,8}, Квиткова Л.В.⁸, Кореннова О.Ю.⁷, Огарков М.Ю.^{1,6}, Плотникова Е.Ю.⁸, Цыганкова О.В.⁹, Сваровская А.В.¹⁰, Чумакова Г.А.^{1,11}

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):83–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91>

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет 2 типа, метформин, сердечно-сосудистые заболевания.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²Федеральный исследовательский центр Фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва; ⁴ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ⁵ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва; ⁶Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Новокузнецк; ⁷ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; ⁸ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово; ⁹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ¹⁰Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ¹¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Воевода М.И. — д.м.н., профессор, академик РАН, и.о. директора, ORCID: 0000-0001-9425-413X, Галстян Г.Р. — д.м.н., профессор, и.о. директора, ORCID: 0000-0001-6581-4521, Шестакова М.В. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, и.о. директора, ORCID: 0000-0002-5057-127X,

Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Александрова О.Ю. — д.м.н., профессор, зам. директора по учебной работе, ORCID: 0000-0002-7246-4109, Брызгалова С.М. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ORCID: 0000-0002-5550-4113, Друк И.В. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0001-8317-7765, Каретникова В.Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологии кровообращения, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-9801-9839, Кашталап В.В.* — д.м.н., доцент, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Квиткова Л.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, ORCID: 0000-0002-0536-2970, Кореннова О.Ю. — д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0001-8047-5521, Огарков М.Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-7252-4845, Плотникова Е.Ю. — д.м.н., профессор, профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6150-180, Цыганкова О.В. — д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, ORCID: 0000-0003-0207-7063, Сваровская А.В. — д.м.н., с.н.с. отдела патологии миокарда, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Чумакова Г.А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, в.н.с. лаборатории реабилитации, ORCID: 0000-0002-2810-6531.

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

Рукопись получена 13.03.2019

Рецензия получена 03.04.2019

Принята к публикации 09.04.2019



Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications

Committee of experts: Barbarash O.L.^{1,8}, Voyevoda M.I.², Galstyan G.R.³, Shestakova M.V.³, Boytsov S.A.⁴, Aleksandrova O.Yu.⁵, Bryzgalina S.M.⁶, Druk I.V.⁷, Karetnikova V.N.^{1,8}, Kashtalap V.V.^{1,8}, Kvitkova L.V.⁸, Korennova O.Yu.⁷, Ogarkov M.Yu.^{1,6}, Plotnikova E.Yu.⁸, Tsygankova O.V.⁹, Svarovskaya A.V.¹⁰, Chumakova G.A.^{1,11}

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):83–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91>

Key words: prediabetes, type 2 diabetes, metformin, cardiovascular diseases.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²Federal Research Center for Basic and Translational Medicine, Novosibirsk; ³National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow; ⁴National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁵M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow; ⁶Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk; ⁷Omsk State Medical University, Omsk; ⁸Kemerovo State Medical University, Kemerovo; ⁹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ¹⁰Tomsk National Medical Research Center, Tomsk; ¹¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Voyevoda M.I. ORCID: 0000-0001-9425-413X, Galstyan G.R. ORCID: 0000-0001-6581-4521, Shestakova M.V. ORCID: 0000-0002-5057-127X, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Aleksandrova O.Yu. ORCID: 0000-0002-7246-4109, Bryzgalina S.M. ORCID: 0000-0002-5550-4113, Druk I.V. ORCID: 0000-0001-8317-7765, Karetnikova V.N. ORCID: 0000-0002-9801-9839, Kashtalap V.V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Kvitkova L.V. ORCID: 0000-0002-0536-2970, Korennova O.Yu. ORCID: 0000-0001-8047-5521, Ogarkov M.Yu. ORCID: 0000-0002-7252-4845, Plotnikova E.Yu. ORCID: 0000-0002-6150-180, Tsygankova O.V. ORCID: 0000-0003-0207-7063, Svarovskaya A.V. ORCID: 0000-0001-7834-2359, Chumakova G.A. ORCID: 0000-0002-2810-6531.

Received: 13.03.2019 Revision Received: 03.04.2019 Accepted: 09.04.2019

Актуальность

Предиабет — состояние, предшествующее развитию сахарного диабета 2 типа (СД2), при котором показатели гликемии уже превышают норму, но еще не достигают значений, позволяющих поставить диагноз СД2. В 2013г были опубликованы совместные рекомендации Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), посвященные ведению пациентов с СД2, предиабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. В преамбуле данных рекомендаций подчеркивалось наличие тесной патогенетической взаимосвязи между СД2/предиабетом и ССЗ. Это связь становится еще более актуальной, учитывая, с одной стороны, стойкую тенденцию к росту распространенности нарушений углеводного обмена в популяции, а с другой то обстоятельство, что у пациентов с дизгликемией именно сердечно-сосудистые осложнения (ССО) являются основной причиной смертности [2]. Однако если значимость СД2 как фактора риска ССЗ широко известна и его наличие сразу стратифицирует большинство пациентов в группу высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска, то вклад предиабета в развитие ССЗ пока остается недооцененным как среди терапевтического и кардиологического сообществ в целом, так и в рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике [3, 4]. Между тем в рекомендациях

ведущих эндокринологических обществ подчеркивается значимость предиабета как состояния повышающего риск развития не только СД2, но и ССЗ [5-7].

Целью данного совета, объединившего экспертов эндокринологов, кардиологов, терапевтов, являлась актуализация предиабета среди кардиологического и терапевтического сообществ для активного вовлечения более широкого круга специалистов в своевременное выявление этого состояния с целью снижения заболеваемости СД2 и ССЗ.

Распространенность предиабета в Российской Федерации

По данным исследования NATION распространенность предиабета в российской популяции высока и оставляет 19,3% среди лиц в возрасте 20-79 лет при ее оценке по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 5,7-6,4% (критерий предиабета Американской ассоциации диабета (ADA)) [8].

Результаты международного эпидемиологического проекта HAPIEE показали, что распространенность предиабета в Российской Федерации (РФ), определяемого по нарушенной гликемии натощак, может быть еще выше — от 28,1% до 54,8% при отрезной точке по уровню глюкозы плазмы $\geq 6,1$ ммоль/л (критерий Российской ассоциации эндокринологов) и $\geq 5,6$ ммоль/л (критерий ADA), соответственно [9].

Таким образом, высокая распространенность предиабета создает предпосылки для дальнейшего роста заболеваемости СД2 и ССЗ в РФ, что требует от врачей различных специальностей настороженности по раннему выявлению предиабета, поскольку своевременно начатые профилактические мероприятия могут значительно снизить риск развития СД2 и его осложнений в будущем.

Скрининг и диагностика предиабета

Настороженность в отношении наличия у пациента предиабета или СД2 должны возникать у врача каждый раз, когда он обследует пациента не только с начальными нарушениями углеводного обмена, но и целым рядом других состояний. Данные состояния определены как факторы риска развития СД2 (табл. 1). Любой человек в возрасте старше 45 лет или

Таблица 1

Факторы риска развития предиабета и СД2

- Возраст старше 45 лет
- Избыточная масса тела и ожирение ($ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$)
- Семейный анамнез СД (родители или братья/сестры с СД2)
- Гестационный сахарный диабет или рождение крупного плода в анамнезе
- Артериальная гипертензия ($\geq 140/90$ мм рт.ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия)
- Привычно низкая физическая активность
- Холестерин ЛВП $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов $\geq 2,82$ ммоль/л
- Синдром поликистозных яичников
- Наличие сердечно-сосудистых заболеваний

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 2

Группы для проведения скрининга (глюкоза плазмы натощак или стандартизованный пероральный глюкозотолерантный тест с 75г глюкозы) и частота обследования

	Частота обследования
Любой возраст с $ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$ и, хотя бы еще одним фактором риска (согласно табл. 1)	Лица с предиабетом — 1 раз в год
Любой человек в возрасте > 45 лет	При нормальном результате — 1 раз в 3 года
Лица, у которых по данным опросника FINDRISC (см. приложение 1) выявлен умеренный или высокий риск развития предиабета или СД2 (> 12 баллов)	

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 3

Диагностические критерии предиабета различных эндокринологических ассоциаций

Ассоциация	Год	ГПН	ПГТТ через 2 часа	HbA _{1c}
ADA [5]	2017	5,6-6,9 ммоль/л	7,8-11,1 ммоль/л	5,7-6,4%
РАЭ [7], IDF [10]	2017	6,1-6,9 ммоль/л	7,8-11,1 ммоль/л	-
Diabetes Canada [11], NICE [12]	2018	6,1-6,9 ммоль/л	7,8-11,1 ммоль/л	6,0-6,4%

Сокращения: ГПН — глюкоза плазмы натощак, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

с ИМТ ≥ 25 кг/м² плюс хотя бы еще одним из указанных факторов риска или набравший ≥ 12 баллов по шкале FINDRISC должен быть направлен на скрининговое обследование с целью диагностики возможных нарушений углеводного обмена (табл. 2). Если у пациента выявлен предиабет, то частота повторного обследования — 1 раз в год, если нет — 1 раз в 3 года. Если диагностирован СД2, то пациент ведется в соответствии с алгоритмами оказания медицинской помощи больным с сахарным диабетом [7].

В настоящее время отсутствуют единые позиции по критериям диагностики предиабета (табл. 3). Все экспертные общества и ассоциации относят к предиабету такие состояния как нарушенная гликемия натощак (НГН) и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ). Правда НГН при этом трактуется различными ассоциациями по-разному. Согласно критериям Американской ассоциации диабета под НГН понимают уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) 5,6-6,9 ммоль/л [5], тогда как по критериям IDF (Международная федерация диабета), РАЭ (Российская ассоциация эндокринологов), NICE (Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи, Великобритания), Diabetes Canada (Канадская ассоциация диабета) — 6,1-6,9 ммоль/л [7, 10-12]. Кроме того, нет единого мнения по поводу включения HbA_{1c} в критерии диагностики предиабета. Так, по рекомендациям ADA, NICE, Diabetes Canada HbA_{1c} входит в перечень тестов для выявления предиабета, однако с разным диагностическим диапазоном: 5,7-6,4% и 6,0-6,4% согласно критериям ADA [5] и NICE, Diabetes Canada, соответственно [11, 12]. Между тем руководства IDF, РАЭ — пока не рассматривают HbA_{1c} в качестве самостоятельного критерия диагностики предиабета [7, 10].

Накапливается все больше данных, свидетельствующих о высокой прогностической ценности HbA_{1c} как в определении риска развития СД2, так и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Так по данным метаанализа 16 исследований, включавшего 44203 участника, со средним периодом наблюдения 5,5 лет (2,8-12 лет), показана прямая непрерывная связь между уровнем между HbA_{1c} и последующим риском развития СД2. В частности, было продемонстрировано, что 5-летний риск развития СД2 оказался максимальным (25-50%) в диапазоне HbA_{1c} 6,0-6,5% [13].

В 2018г были опубликованы результаты 10-летнего наблюдения 11 тыс. ветеранов (2004-2014гг). В группе пациентов с HbA_{1c} 6,0-6,4% риск возникновения СД2 был более чем в 5,59 раз выше по сравнению с группой с HbA_{1c} 5,0-5,6%, тогда как в группе с HbA_{1c} 5,7-5,9% — аналогичный риск был выше только в 2,37 раза [14].

Особого внимания заслуживают результаты исследования TOPICS 4, включавшего 4670 мужчин и 1571 женщин без СД2, в котором сравнивалась способность сочетания различных значений НГН (ГПН 5,6-6,9 ммоль/л или 6,1-6,9 ммоль/л) и повышенного HbA_{1c} (5,7-6,4% или 6,0-6,4%) в прогнозе развития СД2. Было показано, что при сочетании НГН 6,1-6,9 ммоль/л с HbA_{1c} 6,0-6,4% вероятность развития СД2 у обследованных лиц в течение 5 лет составляла 100% [15].

Таким образом, диапазон HbA_{1c} 6,0-6,4% позволяет выявить пациентов, имеющих наибольший риск развития СД2.

Кроме того, было показано, что повышение HbA_{1c} в “предиабетическом” диапазоне имеет значение также в предсказании ССО и общей смертности. Так, в опубликованном 2017г суб-анализе исследования ARIC, включавшем проспективное наблюдение за 10844 лицами, проводилось сравнение различных критериев диагностики предиабета. Было показано, что использование критериев HbA_{1c} и НГН (6,1-6,9 ммоль/л) обладает наибольшей специфичностью по определению лиц, имеющих риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в течение 10 лет. При этом критерии, основанные на HbA_{1c}, показали небольшое, но статистически значимое преимущество перед другими критериями по дискриминации риска для широкого спектра осложнений [16]. В исследовании ADDITION продемонстрировано, что среди 15634 участников с высоким риском развития СД2 по данным анкетирования, но нормальной толерантностью к глюкозе, риск общей смертности в течение 7 лет был на 21% выше среди лиц с HbA_{1c} 6,0-6,4%, по сравнению с теми, у кого HbA_{1c} был менее 6,0% [17]. Опубликованный в 2018г анализ исследования Whitehall II (когорты 5427 лиц старшего возраста 50-79 лет, срок наблюдения 11,5 лет) подтвердил, что предиабет, диагностированный по уровню HbA_{1c}, ассоциирован с худшим прогнозом по ССЗ и общей

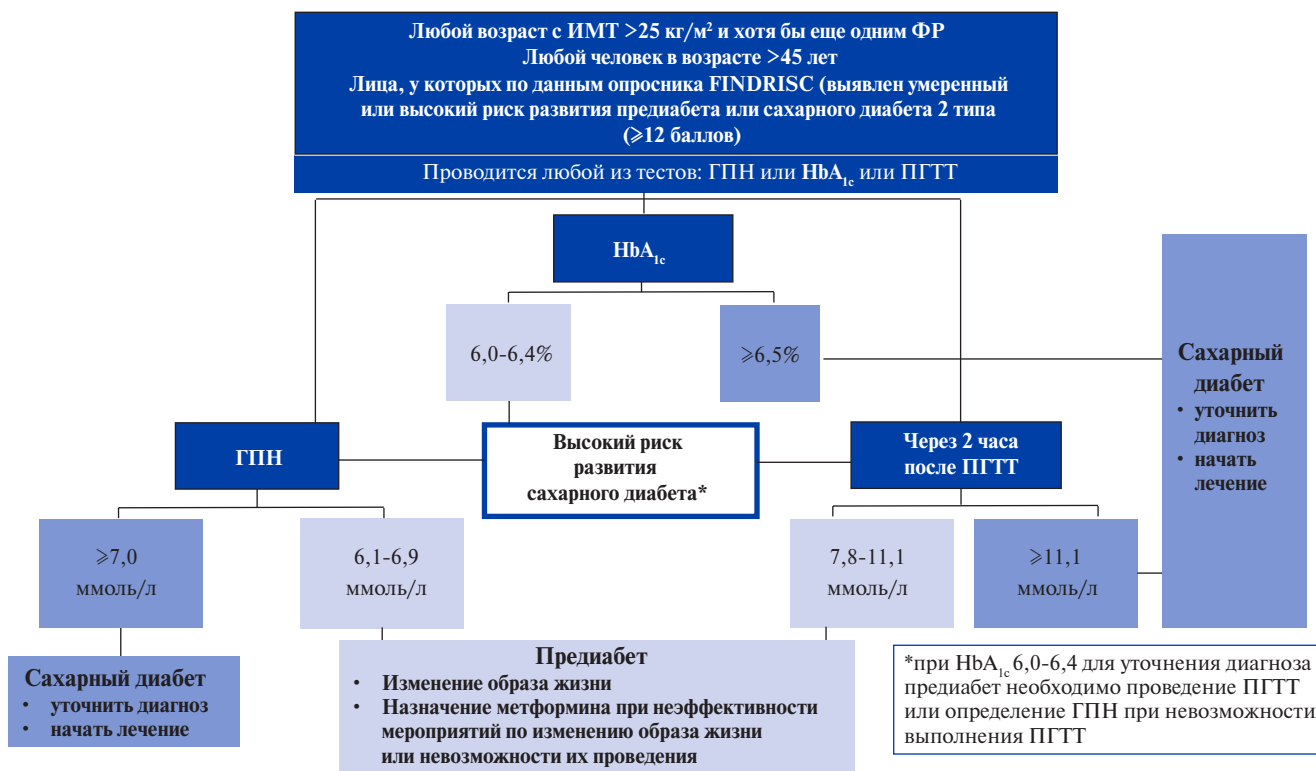


Рис. 1. Алгоритм скрининга и диагностики предиабета.

Сокращения: ГПН — глюкоза плазмы натощак, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ФР — фактор риска.

смертности, чем аналогичный диагноз, выставленный по критериям НГН или НТГ [18].

На основании вышеизложенного, совет экспертов предлагает рассмотреть алгоритм скрининга и диагностики предиабета, представленный на рисунке 1. У лиц с высоким риском развития нарушений углеводного обмена может быть выполнен любой из тестов: ГПН, ПГТТ или HbA_{1c}. Однако диагноз предиабета, согласно действующим российским рекомендациям, выставляется только на основании обнаружения НГН и/или НТГ. Выявление значений HbA_{1c} 6,0-6,4% пока не является самостоятельным диагностическим критерием и должно быть подтверждено обнаружением НГН и/или НТГ. Тем не менее, наличие у пациента с предиабетом HbA_{1c} в диапазоне 6,0-6,4% стратифицирует его в группу наибольшего риска развития СД2.

Роль предиабета в сердечно-сосудистом континууме

СД2 является признанным фактором риска ССЗ. Между тем, еще задолго до начала СД2 на фоне формирующейся инсулинорезистентности (ИР) с компенсаторной гиперинсулиемией происходит повышение тощачковой и постпрандиальной гликемии — (т.е. формирование предиабета), а также развитие макро- и микрососудистых осложнений (рис. 2) [19].

По данным исследования Шестаковой М. В. и др. (2016), было показано, что распространенность СД2

среди пациентов с ССЗ составляет, в зависимости от диагностического метода, от 8% до 14%, а предиабета от 14,6% до 36,4%, что выше соответствующих популяционных показателей, полученных в исследовании NATION — 5,4% и 19,3% для СД2 и предиабета, соответственно. Накопленные данные свидетельствуют, что предиабет значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на всех этапах сердечно-сосудистого континуума от эндотелиальной дисфункции до сердечной недостаточности (СН) [20].

Нарушение эндотелиальной функции лежит в основе многих ССЗ и ассоциируется с их неблагоприятным прогнозом [21]. Важно, что механизмы формирования эндотелиальной дисфункции (сосудистая инсулинорезистентность, накопления висцеральной (в т.ч. периваскулярной) жировой ткани, гипергликемии) начинают реализовываться задолго до развития СД2, начиная с начальных этапов нарушений углеводного обмена, поэтому дисфункция эндотелия регистрируется уже на стадии ИР и предиабета [22, 23].

Нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка наблюдается на всех этапах диабетического континуума, включая предиабет (относительный риск диастолической дисфункции =1,77 (95% ДИ 1,10-2,86) по сравнению с нормогликемией) и прогрессирует по мере утяжеления дизгликемии.

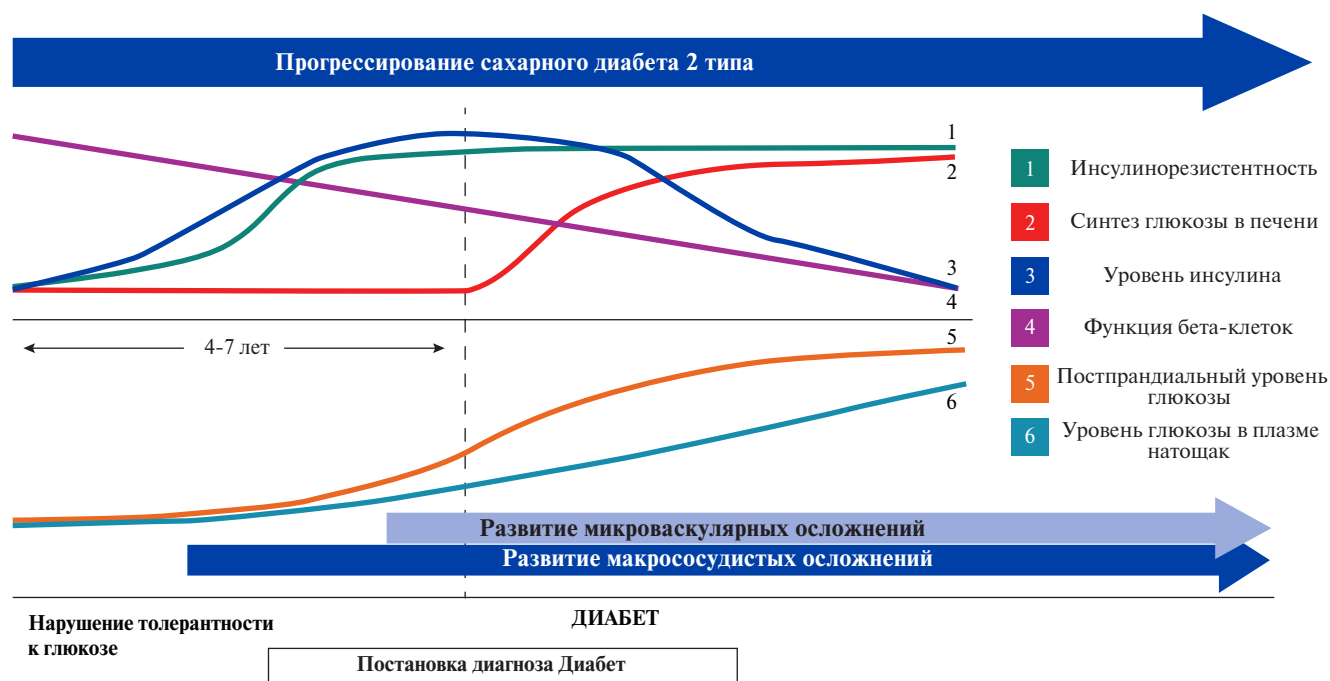


Рис. 2. Естественное течение СД2.

Примечание: адаптировано из Ramlo-Halsted BA et al. Prim Care. 1999;26:771-89.

Важно отметить, что статистически значимое негативное влияние нарушений углеводного обмена на диастолическую функцию сохранялось при многофакторном регрессионном анализе, учитывающем такие переменные, как частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (АД), анамнез СН [24].

Артериальная жесткость — еще один хорошо изученный интегральный показатель сердечно-сосудистого риска [25]. В исследовании Park, et al. (2012), проводилась оценка артериальной жесткости методом CAVI (cardio-ankle vascular index) и коронарного атеросклероза путем определения индекса коронарного кальция CACS (coronary artery calcium score). Было показано, что у лиц с предиабетом был выше индекс CAVI, а также индекс CACS и выраженность коронарного стенозирования по сравнению с участниками без нарушений углеводного обмена. При этом была выявлена значимая прямая корреляционная связь между CAVI и CACS, а также выраженностью стенозирования [26].

Более агрессивное течение коронарного атеросклероза на фоне предиабета было подтверждено в исследовании Açar, et al. (2018), в котором 255 пациентов с впервые возникшим острым коронарным синдромом (ОКС) подвергались коронароангиографии с оценкой частоты трёхсосудистого поражения и расчетом индексов SYNTAX и Gensini. Показано, что значение каждого из индексов и частоты многососудистого поражения было достоверно выше в группах СД2 и предиабета по сравнению с группой

контроля, при этом выраженность коронарного атеросклероза оказалась сопоставимой среди пациентов с СД2 и предиабетом [27]. Таким образом, кардиологи и терапевты должны быть нацелены на активное выявление предиабета и СД2 у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), и в том числе, с ОКС. Важность такого подхода была продемонстрирована при оценке предоперационного статуса нарушений углеводного обмена и связанными с ним госпитальными осложнениями коронарного шунтирования (КШ). Доказано, что активный скрининг перед КШ на дизгликемию позволяет дополнительно выявить около 9% пациентов с СД2 и 10% — с предиабетом. Было продемонстрировано, что пациенты с предиабетом и СД2 имели сопоставимый профиль госпитальных осложнений КШ, частота которых значимо превосходила таковую в группе лиц без нарушений углеводного обмена [28].

В ходе 14-летнего наблюдения за 11057 лицами, исходно не имевшими СД2, было показано повышение риска развития СН на 40% у пациентов с предиабетическим уровнем HbA_{1c} (6,0-6,5%), по сравнению с теми, у кого была нормогликемия ($p=0,008$) [29]. Интересные данные, свидетельствующие о низкой настороженности врачей в отношении предиабета и СД2, получены в исследовании PARADIGM-FH, в котором было показано, что среди 8274 пациентов с систолической СН указания на наличие СД2 в анамнезе имели 35%. Проведенное перед началом исследования обследование выявило дополнительно 13% пациентов с СД2 ($HbA_{1c} >6,5\%$) и 25% с предиабетом

(HbA_{1c} 6,0-6,4%). То есть у 38% пациентов, доживших до СН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 40\%$, не были вовремя выявлены клинически значимые нарушения углеводного обмена (предиабет и СД2). Более того, в этом же исследовании продемонстрировано, что у пациентов с не диагностированным ранее или же известным СД2 (HbA_{1c} $< 6,0\%$) риск развития комбинированной точки (госпитализация по поводу СН и сердечно-сосудистая смертность) был достоверно ($p < 0,001$) выше на 39 и 64%, соответственно, по сравнению с лицами без СД2 (HbA_{1c} $< 6,0\%$). При этом наличие предиабета также достоверно ($p < 0,001$) увеличивало риск возникновения этой конечной точки на 27% по сравнению с группой участников с HbA_{1c} $< 6,0\%$ [30].

Таким образом, приведенные данные демонстрируют, что предиабет является состоянием, негативно влияющим на все этапы сердечно-сосудистого континуума, начиная с эндотелиальной дисфункции и заканчивая СН. Поэтому, учитывая высокую распространенность предиабета, необходимо активное участие не только эндокринологов, но и кардиологов и терапевтов в его выявлении с целью своевременной профилактики развития связанных с ним ССО и СД2.

Правовые аспекты ведения пациентов с предиабетом кардиологами и терапевтами

Согласно Порядку оказания медицинской помощи больным с ССЗ (от 15 ноября 2012г № 918н) медицинская помощь может быть оказана в виде первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), которая, согласно п. 7, предусматривает "...мероприятия по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, медицинской реабилитации, формированию здорового образа жизни".

ПМСП оказывается врачами терапевтами, врачами общей практики амбулаторно и в условиях дневного стационара, а также кардиологами, сердечно-сосудистыми хирургами, врачами по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению в амбулаторных условиях и в условиях стационара [31].

Таким образом, диагностика предиабета с целью профилактики развития связанных с ним ССЗ и состояний, а также СД2, является составляющей медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных, стационарных (в т.ч. дневном стационаре) условиях как кардиологами (в т.ч. сердечно-сосудистыми и рентгенэндоваскулярными хирургами), так и терапевтами (в т.ч. врачами общей практики).

Кроме того, в профессиональном стандарте по профилю "Врач-кардиолог" основная цель вида профессиональной деятельности определена, как "Профилактика, диагностика, лечение заболеваний и (или) состояний сердечно-сосудистой системы, медицинская реабилитация пациентов" [32]. Учиты-

вая значимость предиабета как состояния, увеличивающего сердечно-сосудистые риски, данный стандарт определяет возможность его диагностики кардиологами для профилактики развития СД2 и ССО. Аналогично из профессионального стандарта "Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)" следует возможность ведения пациентов с предиабетом терапевтами [33].

Ведение пациентов с предиабетом

Основная цель ведения пациентов с предиабетом заключается в профилактике развития СД2 и ССО. В настоящий момент подтверждена эффективность как немедикаментозной, так и медикаментозной стратегии в предотвращении развития СД2 у лиц с предиабетом. Между тем накапливается все большее количество данных о возможности эффективной профилактики ССЗ при предиабете.

Профилактика развития новых случаев СД2. В рекомендациях по профилактике СД2 у лиц с предиабетом подчеркивается первичная роль мероприятий по активному изменению образа жизни (ИОЖ). Цель данных мероприятий определена как снижение массы тела на 5-7% от исходной за счет соблюдения умеренно гипокалорийного питания с преимущественным ограничением потребления жиров и простых углеводов, а также регулярной физической активности умеренной интенсивности [7, 10-12, 34]. Показано, что только у лиц с высокой приверженностью к ИОЖ, достигших рекомендованного снижения массы тела, наблюдается наибольший эффект по профилактике СД2. В то же время мероприятия по ИОЖ, которые проводились в клинических исследованиях, сложно применить в реальной клинической практике. Кроме того, большинство участников клинических исследований в последующем снова набирали вес [35, 36]. Поэтому применение медикаментозной стратегии профилактики СД2 у лиц с предиабетом и неэффективностью мероприятий по ИОЖ является обоснованным. Различные фармакологические препараты показали свою эффективность в снижении риска развития СД2: метформин, ингибиторы α -глюкозидазы, орлистат, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) и тиазолидиндионы. Однако по соотношению эффективность/безопасность, доказанному в длительных исследованиях (наблюдение более 15 лет), метформин занимает лидирующую позицию среди медикаментозных средств, рекомендованных к применению у лиц с предиабетом с целью профилактики СД2 при неэффективности мероприятий по ИОЖ [7, 10-12, 34]. Данное показание нашло свое отражение в инструкции по применению метформина, в т.ч. и в РФ, которое звучит как: "Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа,

у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля”. Рекомендованная при предиабете доза метформина составляет 1000-1700 мг/сут. после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема [37].

Эффективность и безопасность метформина в плане профилактики СД2 были изучены сначала в исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) и сейчас продолжают оцениваться уже в течение более чем 15 лет в следующей части этого исследования DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study), посвященной оценке возможности длительной профилактики СД2 и ССО. В DPP было включено 3234 человека с предиабетом (ГПН 5,3-6,9 ммоль/л и НТГ), в возрасте >25 лет и с ИМТ >25 кг/м², которые были разделены на три группы: плацебо (стандартные рекомендации по ИОЖ), метформин 1700 мг/сут. и группа активного ИОЖ (16 индивидуальных учебных занятий со специалистом с учетом индивидуальных особенностей и последующие ежемесячные индивидуальные или групповые занятия). Средняя продолжительность наблюдения составила 2,8 года. Было показано снижение массы тела на 0,1 кг, 2,1 кг и 5,6 кг в группах плацебо, метформина и ИОЖ, соответственно. Риск развития СД2 снизился максимально на 58% в группе ИОЖ ($p<0,001$ vs плацебо и метформин). В группе метформина снижение составило 31% ($p<0,001$ vs плацебо). Большая эффективность метформина была продемонстрирована для пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² (максимально ≥ 35 кг/м²), в возрасте до 60 лет (максимально в 25-44 года), а также с уровнем ГПН 6,1-6,9 ммоль/л. Важно отметить, что метформин не вызывал гипогликемии у пациентов с предиабетом [35]. В дальнейшем значительная часть участников (88%) перешла под наблюдение в исследование DPPOS. В группах плацебо и метформина не было изменений по ведению пациентов, тогда как в группе ИОЖ частота занятий была снижена до 6 в год. Это привело к тому, что в группе метформина достигнутое в ходе DPP снижение веса сохранилось, тогда как в группе ИОЖ оно достаточно быстро оказалось нивелировано [36].

Таким образом, эффективность активных мероприятий по ИОЖ может быть снижена из-за недостаточной приверженности самих пациентов к их самостоятельному длительному выполнению. Поэтому стратегия назначения метформина с целью профилактики СД2 является абсолютно оправданной, если врач и пациент признают неэффективность или невозможность длительно следовать рекомендациям по активному ИОЖ.

Профилактика развития ССЗ у пациентов с предиабетом. В настоящий момент не так много данных исследований, специально спланированных для оценки влияния терапии предиабета на сердечно-

сосудистые исходы. Так, в исследовании ACE (Acarbose Cardiovascular Evaluation) не было выявлено влияния терапии акарбозой в течение 5 лет на риск ССО у пациентов с НТГ и ИБС, хотя риск развития СД2 при этом снижался на 18% ($p=0,005$) [38]. С другой стороны, результаты работы Da Qing Diabetes Prevention Study ($n=577$) показали, что активное ИОЖ в течение 6 лет достоверно, по сравнению с группой контроля, снижает риск развития сердечно-сосудистой, общей смертности и СД2 на 41%, 29% и 45%, соответственно, в ходе 23-летнего наблюдения [39]. Другие интересные данные, полученные в упомянутом выше исследовании DPPOS, свидетельствуют, что среди мужчин в группе терапии метформином частота развития и выраженность коронарного атеросклероза, оценивавшаяся по индексу коронарного кальция, были достоверно ниже, чем в группах плацебо и ИОЖ. Причем антиатерогенный эффект метформина в этом исследовании не зависел от демографических, антропометрических или метаболических факторов, использования статинов и от того, развился ли СД2 в последующем [40]. Такой эффект метформина может быть следствием наличия у него не только и не столько гипогликемических свойств, сколько дополнительных кардиопротективных эффектов. Так, было показано, что помимо уменьшения массы тела у лиц с предиабетом, метформин снижает уровни С-реактивного белка и тканевого активатора плазминогена (t-PA) [41], продуктов перекисного окисления липидов [42], улучшает эндотелиальную функцию [43] и липидный профиль [44]. Также для пациентов с предиабетом продемонстрирована эффективность метформина в снижении систолического АД (особенно у лиц с НТГ и ожирением) [45] и уменьшении гипертрофии миокарда левого желудочка [42].

Таким образом, представленные данные позволяют говорить о перспективности подходов, связанных с активным ИОЖ и применением метформина для снижения риска развития ССО у пациентов с предиабетом.

Заключение совета экспертов:

1) Предиабет является распространенным нарушением углеводного обмена, медико-социальная актуальность которого обусловлена негативным влиянием на показатели заболеваемости СД2 и ССЗ;

2) Диагностикой предиабета и профилактикой развития связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 должны заниматься терапевты, эндокринологи и кардиологи, что соответствует положениям профессиональных стандартов по данным специальностям;

3) Для повышения эффективности ведения пациентов необходимо создание клинических рекомендаций по предиабету, учитывающих современные

Таблица 4

Место предиабета в основных российских клинических рекомендациях и клинических руководствах

Название клинических рекомендаций	Общество
Кардиоваскулярная профилактика	РКО/НОПК/РОПНЗ
Артериальная гипертензия у взрослых	РМОАГ
Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы у взрослых	ОСНК
Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы	ОСНК
Стабильная ишемическая болезнь сердца	РКО/НОА/НОАТ
Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	РосОКР/РКО/ССР
Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика	РосОКР/ АССХ/РКО/ССР
Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение	ОССН/РКО/РНМОТ

Сокращения: РКО — Российское кардиологическое общество, НОПК — Национальное общество профилактической кардиологии, РОПНЗ — Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний, РМОАГ — Российское медицинское общество артериальной гипертензии, ОСНК — общество специалистов по неотложной кардиологии, НОА — Национальное общество по изучению атеросклероза, НОАТ — Национальное общество по атеротромбозу, РосОКР — Российское общество кардиосомаической реабилитации и вторичной профилактики, АССХ — Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, ССР — Союз реабилитологов России, ОССН — общество специалистов по сердечной недостаточности, РНМОТ — Российское научное медицинское общество терапевтов.

научно-обоснованные подходы к ведению данного состояния;

4) Рекомендуется профильным научным медицинским обществам рассмотреть возможность включения информации по предиабету в издаваемые ими клинические рекомендации (табл. 4);

5) Рекомендуется с целью повышения осведомленности о предиабете широкого круга кардиологов

и терапевтов включить информацию о нем в программу курсов усовершенствования и переподготовки врачей.

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

Литература/References

1. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013 Oct;34(39):3035-87. doi:10.1093/eurheartj/ehf108.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. Diabet Med. 2007 May;24(5):451-63. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02157.x.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016 Aug 13;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
4. Cardiovascular Prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная Профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
5. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. Diabetes Care. 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-S27. doi:10.2337/dc18-S002.
6. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2009 Jul;32(7):1327-34. doi:10.2337/dc09-9033.
7. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. 2017; 201S:1-121. doi:10.14341/DM20171S8.
8. Dedov I, Shestakova M, Galstyan G, et al. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes Res Clin Pract. 2016 May;115:90-5. doi:10.1016/j.diabres.2016.02.010.
9. Simonova GI, Mustafina SV, Pechenikina EA. Prevalence of metabolic syndrome in Siberia: population study in Novosibirsk. BULLETIN SB RAMS. 2011;31(5):100-6. (In Russ.) Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печеникина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН. 2011;31(5):100-6.
10. 2017 IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>.
11. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Ekoe JM, Goldenberg R, Katz P. Screening for Diabetes in Adults. Can J Diabetes. 2018 Apr;42 Suppl 1:S16-S19. doi:10.1016/j.jcjd.2017.10.004.
12. NICE 2017 Type 2 diabetes: prevention in people at high risk nice.org.uk/guidance/ph38.
13. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C Level and Future Risk of Diabetes: A Systematic Review. Diabetes Care. 2010 Jul;33(7):1665-73. doi:10.2337/dc09-1939.
14. Davis PJ, Liu M, Sherman S, Natarajan S et al. HbA1c, lipid profiles and risk of incident type 2 Diabetes in United States Veterans. PLoS One. 2018 Sep 13;13(9):e0203484. doi:10.1371/journal.pone.0203484.
15. Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, et al. Screening for pre-diabetes to predict future diabetes using various cut-off points for HbA(1c) and impaired fasting glucose: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 4 (TOPICS 4). Diabet Med. 2012 Sep;29(9):e279-85. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03686.x.
16. Warren B, Pankow JS, Matsushita K, et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Jan;5(1):34-42. doi:10.1016/S2213-8587(16)30321-7.
17. Skriver MV, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, et al. HbA1c as predictor of all-cause mortality in individuals at high risk of diabetes with normal glucose tolerance, identified by screening: a follow-up study of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION), Denmark. Diabetologia. 2010 Nov;53(11):2328-33. doi:10.1007/s00125-010-1867-9.
18. Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, et al. Risk of Cardiovascular Disease and Death in Individuals With Prediabetes Defined by Different Criteria: The Whitehall II Study. Diabetes Care. 2018 Apr;41(4):899-906. doi:10.2337/dc17-2530.
19. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Primary Care: Clinics in Office Practice. 1999;26(4):771-90. doi:10.1016/S0095-4543(05)70130-5.
20. Shestakova MV, Chazova IE, Shestakova EA. Russian multicenter screening study to detect undiagnosed type 2 diabetes in patients with cardiovascular disease. Diabetes. 2016;19(1):24-9. (In Russ.) Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Сахарный диабет. 2016;19(1):24-9. doi:10.14341/DM7765.
21. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Glob Cardiol Sci Pract. 2014 Oct 16;2014(3):291-308. doi:10.5339/gcsp.2014.43.
22. Eringa EC, Serne EH, Meijer RJ, et al. Endothelial dysfunction in (pre)diabetes: Characteristics, causative mechanisms and pathogenic role in type 2 diabetes. Rev Endocr Metab Disord. 2013 Mar;14(1):39-48. doi:10.1007/s11154-013-9239-7.

23. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999 Sep;48(9):1856-62.
24. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum *Diabetologia*. 2010 Jul;53(7):1331-40. doi:10.1007/s00125-010-1718-8.
25. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1318-27. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061.
26. Park HE, Choi SY, Kim MK, et al. Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: Assessment with 256 slice multi-detector computed tomography. *J Cardiol*. 2012 Nov;60(5):372-6. doi:10.1016/j.jjcc.2012.07.005.
27. Açar B, Ozeke O, Karakurt M, et al. Association of Prediabetes With Higher Coronary Atherosclerotic Burden Among Patients With First Diagnosed Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2019 Feb;70(2):174-80. doi:10.1177/0003319718772420.
28. Sumin AN, Bezdenzhnykh NA, Bezdenzhnykh AV, et al. Pre-surgery status and in-hospital complications of coronary bypass grafting in prediabetes and type 2 diabetes patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):40-8. (In Russ.) Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Безденежных А. В., и др. Предоперационный статус и госпитальные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):40-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-40-48.
29. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, et al. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2010 Aug;59(8):2020-6. doi:10.2337/db10-0165.
30. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016 Jan;9(1). pii: e002560. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
31. The order of the Ministry of health of the Russian Federation of November 15, 2012 No. 918n "About the statement of the Order of rendering medical care to patients with cardiovascular diseases". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями". <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9130-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-918n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-serdechno-sosudistymi-zabolevaniyami>.
32. Register of professional standards. Professional standard "Cardiologist". (In Russ.) Реестр профессиональных стандартов. Профессиональный стандарт "Врач-кардиолог". http://profstandart.rosmintrud.ru/obshchiy-informatsionnyy-blok/natsionalnyy-reestr-professionalnykh-standartov/reestr-professionalnykh-standartov/index.php?ELEMENT_ID=72087.
33. Register of professional standards. Professional standard "Physician-physician (General practitioner)". (In Russ.) Реестр профессиональных стандартов. Профессиональный стандарт "Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)". http://profstandart.rosmintrud.ru/obshchiy-informatsionnyy-blok/natsionalnyy-reestr-professionalnykh-standartov/index.php?ELEMENT_ID=66226.
34. American Diabetes Association. 5. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S51-S54. doi:10.2337/dc18-S005.
35. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512.
36. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Nov;3(11):866-75. doi:10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
37. Instructions for use of the drug for medical use Glucophage P N014600/01. (In Russ.) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Глюкофаж® П N014600/01.
38. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov;5(11):877-86. doi:10.1016/S2213-8587(17)30309-1.
39. Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing diabetes prevention study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jun;2(6):474-80. doi:10.1016/S2213-8587(14)70057-9.
40. Goldberg RB, Aroda VR, Blumke DA, et al. Effect of Long-Term Metformin and Lifestyle in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study on Coronary Artery Calcium. *Circulation*. 2017 Jul 4;136(1):52-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025483.
41. Goldberg RB, Tempresa MG, Mather KJ, et al. Lifestyle and metformin interventions have a durable effect to lower CRP and tPA levels in the Diabetes Prevention Program except in those who develop diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2253-60. doi:10.2337/dc13-2471.
42. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, et al. Metformin regresses left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary artery disease without type 2 diabetes mellitus — the met-remodel trial. *Heart* 2018;104:A6. doi:10.1136/heartjnl-2018-BCS.6.
43. Vitale C, Mercurio G, Cornoldi A, et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2005 Sep;258(3):250-6. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01531.x.
44. Goldberg R, Tempresa M, Otvos J, et al. Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein subfraction distribution in the Diabetes Prevention Program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct;98(10):3989-98. doi:10.1210/jc.2013-1452.
45. Zhou L, Liu H, Wen X, et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients. *J Hypertens*. 2017 Jan;35(1):18-26. doi:10.1097/HJH.0000000000001119.

Роль иммунных клеток в развитии дисфункции жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях

Учасова Е. Г.¹, Груздева О. В.^{1,2}, Дылева Ю. А.¹, Белик Е. В.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

Дисфункция жировой ткани характеризуется потерей ее гомеостатических функций и наблюдается при ожирении, инсулинорезистентности и диабете. При нарушении физиологических свойств в жировой ткани происходит увеличенная выработка цитокинов и хемокинов с инфильтрацией ткани иммунными клетками. В свою очередь иммунные клетки также продуцируют цитокины, металлопротеиназы, реакционноспособные виды кислорода и хемокины, которые участвуют в ремоделировании ткани, клеточной передаче сигналов и регуляции иммунитета. Наличие воспалительных клеток в жировой ткани влияет на соседние органы и ткани. Так, в кровеносных сосудах воспаление периваскулярной ЖТ приводит к ремоделированию сосудов, производству супероксида и эндотелиальной дисфункции с потерей биодоступности оксида азота, что способствует развитию различных сосудистых заболеваний. При дисфункции жировой ткани также продуцируются адипокины, такие как лептин, резистин и висфатин, которые способствуют метаболической дисфункции, изменяют системный гомеостаз, симпатический отток, регулирование глюкозы и чувствительность к инсулину, при этом выработка противовоспалительного адипонектина снижается. Таким образом, изучение механизмов взаимодействия между иммунными клетками и жировой тканью является перспективной и может явиться важной терапевтической мишенью.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):92–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-92-98>

Ключевые слова: макрофаги, иммунные клетки, жировая ткань, адипокины, сердечно-сосудистые заболевания.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия.

Учасова Е. Г.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-4321-8977, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследования гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, доцент кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Дылева Ю. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-6890-3287, Белик Е. В. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-3996-3325, Барбараш О. Л. — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

evg.uchasova@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ЖТ — жировая ткань, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, IL — интерлейкин, M1 и M2 — макрофаги 1 и 2 типа, TNF-α — фактора некроза опухоли-α, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический фактор-1, IFN-γ — интерферон-γ, Th1 и 2 — Т-хелпер 2 и 1 типа.

Рукопись получена 22.11.2018

Рецензия получена 02.02.2019

Принята к публикации 11.02.2019



The role of immune cells in the development of adipose tissue dysfunction in cardiovascular diseases

Uchasova E. G.¹, Gruzdeva O. V.^{1,2}, Dyleva Yu. A.¹, Belik E. V.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

Adipose tissue dysfunction characterized by a loss of homeostatic functions is observed in patients with obesity, insulin resistance and diabetes. In case of violation of the physiological properties in adipose tissue, an increased production of cytokines and chemokines occurs with the infiltration of tissue by immune cells. In turn, immune cells also produce cytokines, metalloproteinases, reactive oxygen species and chemokines, which are involved in tissue remodeling, cellular signal transduction and immunity regulation. The presence of inflammatory cells in adipose tissue affects organs and tissues. So in the blood vessels, inflammation of perivascular adipose tissue leads to vascular remodeling, superoxide production, endothelial dysfunction with loss of the bioavailability of nitric oxide, contributing to the development of various vascular diseases. In adipose tissue dysfunction, adipokines are also produced, such as leptin, resistin, and visfatin. These substances contribute to metabolic dysfunction, alter systemic homeostasis, sympathetic outflow, glucose regulation, and insulin sensitivity. Thus, the study of the mechanisms of interaction between immune cells and adipose tissue is promising and may be an important therapeutic target.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):92–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-92-98>

Key words: macrophages, immune cells, adipose tissue, adipokines, cardiovascular diseases.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Uchasova E. G. ORCID: 0000-0003-4321-8977, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Dyleva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6890-3287, Belik E. V. ORCID: 0000-0003-3996-3325, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

Received: 22.11.2018 Revision Received: 02.02.2019 Accepted: 11.02.2019

Ожирение является одной из основных проблем общественного здравоохранения, которая достигла масштабов эпидемии как в развитых, так и в развивающихся странах мира [1, 2]. Физиологически жи-

ровая ткань (ЖТ) нужна для поддержания нормального метаболизма. С эволюционной точки зрения это выгодно, но с увеличением потребления питательных веществ и сокращением расходов энергии в ЖТ про-

исходят дисфункциональные изменения, которые в свою очередь приводят к ожирению [3]. Такие изменения являются результатом сложных взаимодействий метаболических и иммунных факторов. Понимание важности иммунитета в метаболической регуляции и роли метаболизма в иммунной регуляции лежит в основе быстро развивающейся области иммунометаболизма [4].

В настоящее время ЖТ разделяют на белую, коричневую (бурую) и бежевую (на основе её метаболической активности, количества митохондрий и расщепления белка 1 типа). Коричневая ЖТ играет ключевую роль в термогенезе и ее защитные свойства хорошо доказаны при развитии сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Белая ЖТ является местом хранения липидов и широко распространена как в висцеральном (ВЖТ), так и подкожном (ПЖТ) жировом депо [6]. ВЖТ является метаболически более активной, чем ПЖТ, и она содержит значительно больше иммунных клеток как в состоянии здоровья, так и при патологии. Данную особенность можно объяснить тем, что в ВЖТ происходит повышенное потребление глюкозы с образованием жирных кислот, которая важна для регуляции инсулин-чувствительности [6]. В свою очередь в ПЖТ происходит процесс поглощения циркулирующих свободных жирных кислот и триглицеридов [6]. Многочисленные исследования показали, что именно увеличение толщины ВЖТ в абдоминальной области является предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Этот процесс опосредуется хроническим воспалением и характеризуется чрезмерной инфильтрацией иммунных клеток и повышенной выработкой адипокинов и цитокинов (TNF- α , IL-6) [8, 9]. Механически такое воспаление изменяет метаболические функции ЖТ, приводящие не только к развитию инсулинорезистентности (ИР) и диабета, но и к сердечно-сосудистым заболеваниям [10].

В последнее годы внимание научного сообщества сосредоточено на специфическом отделении ВЖТ — периваскулярной (ПВЖТ), из-за ее непосредственной близости к кровеносным сосудам и уникальному эмбриональному происхождению (из SM222 клеток гладкой мускулатуры сосудов) [11]. Динамическое взаимодействие между белыми, бежевыми и коричневыми адипоцитами внутри ПВЖТ приводит к уникальным метаболическим и провоспалительным свойствам, которые делают ПВЖТ важным регулятором сосудистой функции [11]. Периваскулярные коронарные адипоциты человека имеют неправильную форму и меньший размер, чем адипоциты подкожной и висцеральной ЖТ. В ПВЖТ созданы оптимальные условия для привлечения и активации иммунных клеток, которые в сочетании с адипокинами влияют на тонус сосудов и другие аспекты сосудистого гомеостаза [10, 11].

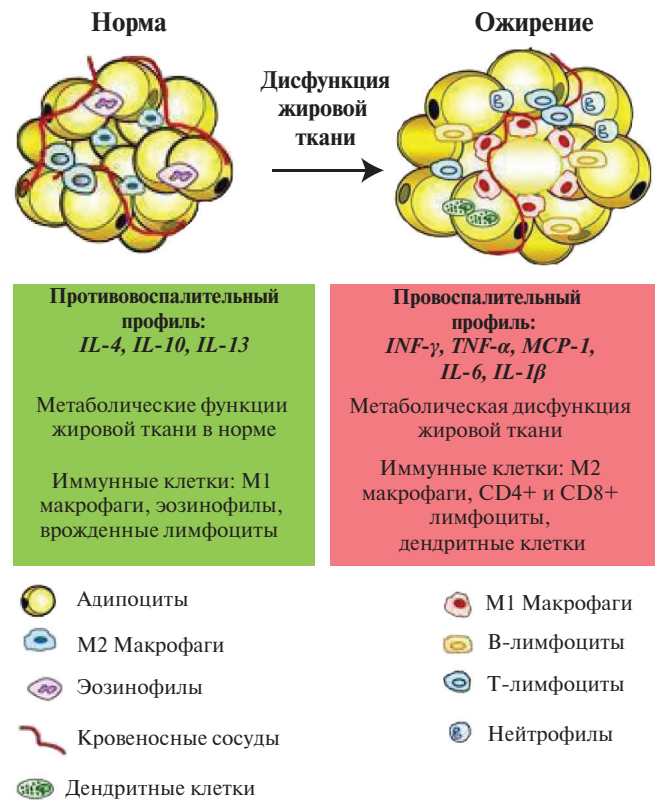


Рис. 1. Роль иммунного ответа в развитии дисфункции жировой ткани (модифицировано из [11]).

Таким образом, все различные депо ЖТ играют важную роль в сосудистом и метаболическом гомеостазе. При этом нарушение защитных свойств жировой ткани приводит к развитию метаболических и сосудистых заболеваний.

Определение дисфункции жировой ткани. Функциональные изменения в ЖТ, связаны с изменением паракринных и эндокринных свойств, которые способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Дисфункция ЖТ характеризуется снижением высвобождения защитных факторов, таких как адипонектин, оксид азота (NO), простагландины, и повышенной активацией адипонектинов (рестина, висфатина, лептина) (рис. 1). Данное явление особенно характерно для ПВЖТ при ожирении [5]. Взаимодействия адипоцитов с иммунной клеткой являются двунаправленными и зависят от механизмов питания, нейро-гормональных путей и локально секретируемых гуморальных факторов [11]. В патологических условиях адипоциты продуцируют воспалительные цитокины и белки внеклеточного матрикса, поддерживая инфильтрацию и активацию иммунных клеток, и таким образом создают оптимальное микроокружение для воспаления [11]. В то же время активированные иммунные клетки выделяют цитокины, которые влияют на функцию адипоцитов, на дифференцировку и адипокиновую секрецию.

Однако общая особенность заключается в том, что дисфункциональная ЖТ способствуют развитию различных патологических состояний.

Иммунные клетки при дисфункции жировой ткани

Иммунные клетки, которые проникают в дисфункциональную жировую ткань, являются ключевыми факторами воспаления. В нормальном физиологическом состоянии иммунная среда ЖТ является преимущественно невоспалительной. В жировой ткани эозинофилы и врожденные лимфоидные клетки приводят к смещению иммунного ответа в сторону Th 2 типа, секретируя такие цитокины, как интерлейкин-4 (IL-4), IL-5 и IL-13, которые поддерживают макрофаги ЖТ в противовоспалительном состоянии [12]. Адипоциты с помощью секретируемых гормонов также являются активными регуляторами иммунных реакций (рис. 1).

Макрофаги. В качестве “профессиональных” фагоцитов макрофаги обладают исключительной способностью поглощать многочисленные молекулы, от небольших липидов до колоний патогенов и мертвых клеток [13]. Роль макрофагов в развитии дисфункции жировой ткани была доказана в 2003г. Так, в своем исследовании Weisberg S, et al. показали, что у мышей без ожирения процент инфильтрации макрофагами в жировой ткани составляет около 10%, в то время как при ожирении данный показатель увеличивается до 50% [8]. В другом независимом исследовании Cinti S, et al. (2012) предположили, что некроз адипоцитов, обусловленный гипертрофией, является важным фагоцитарным стимулом, который регулирует степень инфильтрации жировой ткани макрофагами [13].

В 2013г Tchernof A. и Després J.P. доказали, что увеличение ВЖТ представляет более высокий риск развития метаболического синдрома и ИР, чем ПЖТ [14]. И это неудивительно, так как содержание макрофагов в тканях ВЖТ больше, чем в ПЖТ, кроме того в ВЖТ выше уровни цитокинов/хемокинов MCP-1, CCR2 и CD8+ Т-лимфоцитов. В свою очередь данные цитокины и подмножества Т-клеток являются по существу провоспалительными медиаторами [14].

С момента доказательства ключевой роли макрофагов в дисфункции жировой ткани внимание исследователей было сфокусировано на воспалительном типе макрофага, который легко визуализируется в так называемых “кronоподобных структурах” (CLS), присутствующих вокруг адипоцитов, и оценке их вклада в развитие метаболических заболеваний. Данные воспалительные макрофаги были в основном “классически активированными” макрофагами 1-типа (M1) [15]. Тем не менее, роль макрофагов в нормальной ЖТ, осталась мало изученной. В здоровой ЖТ макрофаги по-видимому являются основным видом иммунных клеток, причем большинство из них

относятся к классу “альтернативно активированных”, часто классифицируемому как макрофаги 2 типа (M2), и отношение M2:M1 составляет примерно 4:1 [16].

Большинство, если не все, доказательств, найденных до сих пор, указывают на то, что резидентные макрофаги M2 являются первичными клетками, ответственными за гомеостатическое противовоспалительное состояние в здоровой жировой ткани [17]. Эти клетки часто встречаются в междоузельных пространствах между адипоцитами. При ожирении в жировой ткани клетки M2 могут расширяться, но не так сильно, как M1, и их предполагаемая роль заключается в фагоцитозе мертвых адипоцитов, ангиогенезе и ремоделировании тканей.

Важным биологически активным веществом, влияющим на поляризацию макрофагов жировой ткани, является адипокин. Адипокины — это вещества, локально секретируемые адипоцитами. Один из них, адипонектин, работает в основном за счет повышения чувствительности к инсулину, путем снижения глюконеогенеза печени и увеличения окисления жирных кислот и поглощения глюкозы [18]. Адипонектин может управлять поляризацией M2 в макрофагах путем увеличения экспрессии аргиназы 1 типа, IL-10 и макрофагальных галактозных N-ацетилгалактозамин-специфических молекул лектина-1, хотя его влияние на уже дифференцированные макрофаги M1 в основном провоспалительное [19]. Несмотря на это, имеются достаточные доказательства роли адипонектина в качестве противовоспалительной молекулы. Недавно Shimizu T, et al. (2016) обнаружили, что адипонектин ингибирует образование амфотерина, молекулярного фрагмента, ассоциированного с повреждениями [20]. Адипонектин снижает экспрессию NF-κB, соответственно, наработку воспалительных факторов на эндотелиальных клетках и уменьшает миграцию моноцитов в ткани. Через его активированные рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 адипонектин может снижать уровень экспрессии гена фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1) и активацию антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra) [21].

Жирные кислоты представляют собой еще один класс молекул, действующих на макрофаги, для переключения поляризации макрофагов. Доказано, что насыщенные жирные кислоты способствуют развитию клеток M1, в то время как ненасыщенные типы способствуют возникновению альтернативных активированных M2. Так, Titos E, et al. (2011) показали, что резолвин (комбинация рыбьего жира, богатого кислотой омега-3 и аспирина) может уменьшить продукцию IFN-γ, увеличивая при этом экспрессию аргиназы 1 типа в макрофагах в жировой ткани [22]. Роль полиненасыщенных жирных кислот в качестве

полезных питательных веществ или терапевтических агентов активно исследуется для профилактики и лечения ожирения и некоторых связанных с воспалением заболеваний [23].

Дендритные клетки. Дендритные клетки являются одними из ключевых клеток в регулировании адаптивных иммунных реакций при сердечно-сосудистых заболеваниях. Они расположены главным образом на границе между адвентицией и ПВЖТ, но могут встречаться и в самой ПВЖТ [24]. Большое количество дендритных клеток выявлено при артериальной гипертензии и усиливается хроническим окислительным стрессом, приводящим к образованию иммуногенных изокетал-белков, которые могут накапливаться в дендритных клетках и стимулировать активацию Т-клеток [24]. Дендритные клетки высвобождают медиаторы, такие как IL-1 β , IL-6 и IL-23, которые поляризуют Т-клетки для продуцирования IL-17A, а также TNF- α и интерферон — гамма (IFN- γ), которые участвуют в гипертензии и воспалении ПВЖТ [26]. Более того, блокирование оси ко-стимуляции CD28/CD80/CD86 между дендритными клетками и Т-клетками предотвращает воспаление ПВЖТ [11]. Однако роль дендритных клеток в развитии воспаления ПВЖТ или адвентиции все еще вызывает большое количество вопросов, особенно в отношении понимания предоставления возможных антигенов, с помощью которых запускается воспалительный каскад для активации Т-клеток.

Другие типы иммунных клеток в жировой ткани. Вторую по численности популяцию иммунных клеток в ВЖТ составляют Т- и В-лимфоциты [26]. При некоторых заболеваниях их содержание в жировой ткани может превышать количество макрофагов. Эти клетки инициируют воспалительный каскад, который может предшествовать инфильтрации макрофагов в жировой ткани [26]. Другое подмножество Т-клеток, являющихся ключевыми в развитии дисфункции жировой ткани, это естественные Т-киллеры (NK клетки). Они экспрессируют Т-клеточный рецептор (TCR) и белки, характерные для NK-клеток, но распознают только липиды и гликолипиды, представленные в связи с CD1d MHC-подобной молекулой [26]. Они могут продуцировать цитокины типа Т-хелпер 2 и 1 типа (Th1 и Th2) [12]. В здоровом сальнике до 10% Т-клеток являются NK клетками, в то время как у пациентов с ожирением число клеток снижается [27]. В настоящее время точная роль NK клетки полностью не распознана [28]. Недавно было продемонстрировано, что гамма-дельта Т-клетки представляют значительную долю Т-клеток в жировой ткани и их число увеличивается при метаболических и сосудистых патологиях [29]. Также важно отметить, что эти клетки являются важным источником провоспалительного IL-17 и могут дополнительно регулировать иммунные реакции. Так, Zapata-

Gonzalez F, et al. (2015), наблюдали 3-10-кратное увеличение IL-17 у пациентов с дисфункцией ЖТ [30]. В другом клиническом исследовании Sumarac-Dumanovic M, et al., показали, что у женщин с ожирением наблюдается повышение уровня IL-17 в сыворотке крови и доказали, что IL-17 может влиять на метаболический гомеостаз путем ингибирования адипогенеза [31].

В жировой ткани также находятся другие виды врожденных иммунных клеток, например, нейтрофилы, эозинофилы, Т- и В-лимфоциты. В ПВЖТ и ВЖТ содержание нейтрофилов может составлять около 2%. В отличие от резидентных макрофагов и дендритных клеток, их присутствие может быть временным, однако они также вносят свой вклад в развитие заболевания. Эозинофилы при дисфункции ЖТ выделяют IL-4 и IL-13 и участвуют в противовоспалительном ответе, который способствует увеличению толщины ПВЖТ [11].

Механизмы влияния иммунных клеток жировой ткани на метаболические заболевания

Артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой важный пример иммунометаболического сосудистого заболевания [32]. Известно, что одним из самых сильных предикторов АГ является повышение индекса массы тела и ожирение. У многих пациентов с гипертензивной болезнью наблюдаются различные компоненты метаболического синдрома. Характерным признаком гипертензивной болезни является воспаление ПВЖТ, которое способствует потере эндотелий-зависимой вазодилатации и повышенной вазоконстрикции сосудов [11]. Эти функциональные изменения приводят к морфологическим изменениям в ПВЖТ, запускается повышенная выработка воспалительных цитокинов и хемокинов, таких как RANTES, которые являются ключевыми для набора активированных моноцитов/макрофагов и CD8+ Т-клеток.

В здоровом организме инфильтрация иммунных клеток в ПВЖТ составляет лишь около 2% клеток от стромальной сосудистой фракции (ССФ) [33]. При развитии гипертензии содержание лейкоцитов в ПВЖТ увеличиваются до 7-10% клеток от ССФ, а при атеросклерозе до 10-20%. Гипертензия связана со значительным увеличением Т-клеток, которые опосредуют эндотелиальную дисфункцию и обеспечивают связь между гипертензией и последующим атеросклерозом [33]. Дисфункциональный эндотелий способствует воспалению через ряд зависимых от NF κ B, Notch/Jagged1-регулируемых интегринов и экспрессии молекулы адгезии [33]. Субпопуляции CD4+ и CD8+ Т-клеток увеличиваются в ПВЖТ при АГ и продуцируют высокие уровни провоспалительных цитокинов (TNF- α , INF- γ) [12]. Т-лимфоциты запускают каскад реакций, конечным продуктом

которого является ИЛ-17, участвующий не только в повышении артериального давления, но способствует развитию жесткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией. Также при АГ в ПЖТ увеличивается уровень В-клеток, они могут выступать в качестве антиген-представляющих клеток, модулируя Т-клеточные реакции [12]. Наконец, инфильтрация макрофагов также значительно повышается при артериальной гипертонии в ПЖТ [33]. Макрофаги в ПЖТ в физиологическом состоянии, по-видимому, преимущественно не поляризованы [12]. Однако при повышении артериального давления уровень субпопуляций М1 значительно увеличивается [33]. Инфильтрация макрофагов в ПЖТ во время АГ регулируется Т-клеточными механизмами, так как дефицит белка-адаптера лимфоцитов, приводит к повышенной экспрессии Т-клеток и увеличению количества макрофагов в аорте и ПЖТ [37]. Таким образом, развитие сосудистой дисфункции и АГ связано с результатом сложных взаимодействий между несколькими типами клеток, участвующих в воспалительных реакциях. Все типы иммунных клеток взаимодействуют друг с другом и при нарушении метаболического равновесия в ПЖТ инициируется воспаление и как итог развитие сосудистой дисфункции [11].

Атеросклероз. На сегодняшний день доказано, что атерогенез сопровождается нарушением функционирования ПЖТ. Повышенные уровни висфатина, лептина и хемерина коррелируют с риском развития атеросклероза [12]. На ранних стадиях атеросклероза макрофаги, Т-клетки и дендритные клетки рекрутируются в периваскулярную адвентицию и в жировую ткань, окружающую сосудистую сеть [33]. Этому событию предшествует развитие эндотелиальной дисфункции стенок сосудов и окислительный стресс [34]. Такое периваскулярное воспаление ЖТ продолжает наблюдаться и на более поздних стадиях заболевания с последующим увеличением содержания макрофагов и В-клеток [35].

Sakamoto S, et al. (2014) показали, что в адвентициальном слое брюшной аорты при ранних стадиях развития атеросклероза происходит увеличение уровня Т-клеток и макрофагов. Кроме того, уровень Т-клеток коррелирует с размером поражения сосудов, при этом снижение содержания Т-клеток предотвращают развитие атеросклероза [36].

На ранних стадиях развития атеросклероза Т- и В-клетки находятся на всем протяжении ПЖТ, однако на более поздних стадиях заболевания клетки образуют адвентициальные третичные лимфоидные органы, которые обладают подавляющими функциями [35]. Провоспалительные Т-клетки продуцируют ИЛ-17А, который находится в адвентиции сосудов, а блокада ИЛ-17А приводит к уменьшению содержания макрофагов.

Иммуногистохимический анализ периадвентициального жира показал увеличение макрофагов и Т-клеток у Арое-/- мышей по сравнению с мышами дикого типа, получавшими холестериную диету [11]. Наибольшее количество макрофагов (CD68+ клеток) в ПЖТ и адвентиции, чем и интима, причем как в атеросклеротических, так и в сосудах без атеросклеротических повреждений [35]. При атеросклерозе периваскулярные макрофаги вблизи атеросклеротических поражений поляризуются в М2 [35].

Еще одним важным молекулярным механизмом развития атеросклероза является активатор транскрипции 4 (STAT4). Он экспрессируется в адипоцитах и иммунных клетках и может участвовать в воспалении ПЖТ. Дефицит STAT4 уменьшает развитие атеросклероза и воспаления ПЖТ у Арое-/- мышей [35]. Кроме того, дефицит STAT4 вызывает смещение макрофагов в сторону М2, продуцирующим ИЛ-10 и ИЛ-4 в PVAT мыши Арое-/-, не влияя на их общее число [37]. И наконец, в последнее время была выяснена роль В-клеток при атеросклерозе. В своей работе Foks AC, et al., показали, что В-клетки могут служить важным источником антител, которые не только способствуют воспалению и образованию атеросклеротических бляшек, но также могут являться важным источником TNF-α [37].

Аневризма брюшной аорты. Аневризма брюшной аорты — воспалительное заболевание, связанное с выраженными изменениями клеточного состава стенки аорты и PVAT. Формирование аневризмы часто связано с развитием атеросклероза. Многочисленные воспалительные клетки (нейтрофилы, макрофаги, клетки Т и В и тучные клетки) участвуют в образовании аневризмы [38]. Данные иммунные клетки наблюдаются как внутри ПЖТ, так и внутри тромбов и частично связаны с прогрессивными атеросклеротическими бляшками [39]. Дефицит TLR4 или фактора миелоидной дифференцировки 88 уменьшает периваскулярное воспаление и образование аневризмы [39]. Помимо содействия общему воспалению, лейкоциты в ПЖТ могут продуцировать протеазы, такие как катепсины, которые способствуют деградации клеток в стенке аорты [40].

Иммунные клетки жировой ткани как перспективная мишень терапевтического вмешательства

Многие экспериментальные работы подтверждают роль иммунной системы в развитии атеросклероза и АГ, однако до сих пор очень мало клинических исследований, которые помогли бы применить эти данные с терапевтической точки зрения [41, 42]. В основном это связано с тем, что системная иммуносупрессия непереносима для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время имеется ограниченное число кли-

нических исследований, так, недавно появились клинические изучения различных антицитокинов (анти-IL-1 (канакинумаб) или анти-TNF- α (инфликсимаб)) в лечении атеросклероза [43]. Они основаны на доказательствах роли высоких концентраций этих цитокинов в атеросклеротических бляшках.

Провоспалительные цитокины являются ключевой особенностью патогенеза сосудистых заболеваний. Такие цитокины обильно продуцируются в воспаленной ПВЖТ, что потенциально способствует установлению локального воспаления и прогрессирования заболевания [44]. В настоящее время нет установленного эффективного способа прямого воздействия на местное воспаление в ПВЖТ, поскольку существующие противовоспалительные стратегии (такие как анти-TNF-моноклональные антитела) оказывают в основном системные сосудистые эффекты, частично через повышение уровня циркулирующего адипонектина [44].

Некоторые препараты, которые уже используются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, оказывают плейотропное, противовоспалительное действие на жировую ткань. Так, широко применяемый класс лекарственных средств — статины также уменьшают воспаление в ЖТ [45], потенциально путем ингибирования активации макрофагов через TLR4 [46]. В то время как прямые эффекты статинов на секрецию цитокинов в ПВЖТ неизвестны и предполагают дальнейшее исследование, чтобы установить потенциал и новые способы воздействия на механизмы местного воспаления в ПВЖТ.

Новой научной областью терапевтического вмешательства на механизмы воспаления при дисфункции ЖТ является — нанотехнология, в которой используются различные наночастицы, с помощью которых можно осуществить доставку лекарственного вещества в нужную область [47]. Хотя неясно, могут ли подобные методы применяться конкретно в ЖТ не доказано, но безусловно, это направление является перспективным потенциальным инструментом для эффективного терапевтического вмешательства.

Заключение

На протяжении многих лет стало очевидным, что сосудистая и метаболическая дисфункция жировой ткани протекает в широком диапазоне сосудистых патологий и тесно регулируются иммунной системой. Иммунные клетки проникают в жировую ткань и вызывают нарушение обмена веществ, способствуя возникновению порочного круга дисфункции в ткани. Инфильтрация жировой ткани клетками иммунной системы имеет решающее значение при развитии ожирения, это также является первичным признаком гипертонии и атеросклероза, делая иммуно-метаболические вмешательства ценным терапевтическим подходом в широком диапазоне сердечно-сосудистых патологий.

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

Литература/References

- Pirola L, Ferraz JC. Role of pro- and anti-inflammatory phenomena in the pathophysiology of type 2 diabetes and obesity *World J Biol Chem.* 2017;8(2):120-8. doi:10.4331/wjbc.v8.i2.120.
- Ott AV, Chumakova GA. Epicardial obesity as one of the basic criteria for metabolically unhealthy obesity phenotype and the predictor of subclinical atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(1):21-8. (In Russ.) Ott AV. Чумакова ГА. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018;7(1):21-8. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28.
- Stevens GA, Singh GM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr.* 2012;10:22. doi:10.1186/1478-7954-10-22.
- Newton R, Priyadarshini B, Turka LA. Immunometabolism of regulatory T cells. *Nat Immunol.* 2016;17:618-25. doi:10.1038/ni.3466.
- Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:355-65. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02474.x.
- Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010;11(1):11-8. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x.
- Lim S, Meigs JB. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int J Cardiol.* 2013;169:166-76. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.077.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1796-808. doi:10.1172/JCI19246.
- Xu HY, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112:1821-30. doi:10.1172/JCI19451.
- Lumeng CN, DeYoung SM, Bodzin JL, et al. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes.* 2007;56:16-23.
- Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br J Pharmacol.* 2017;174:3496-513. doi:10.1111/bph.13705.
- Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovascular Research.* 2017;113:1009-23. doi:10.1093/cvr/cvx108.
- Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech.* 2012;5(5):588-94. doi:10.1242/dmm.009662.
- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93(1):359-404. doi:10.1152/physrev.00033.2011.
- Lumeng CN, DelProposto JB, Westcott DJ, Saltiel AR. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes.* 2008;57:3239-46. doi:10.2337/db08-0872.
- Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:271-82. doi:10.1038/nri3831.
- Castoldi A, Naffah de Souza C, et al. The macrophage switch in obesity development. *Front Immunol.* 2015;6:637. doi:10.3389/fimmu.2015.00637.
- Okada M, Iwabuchi M, Ueki K, et al. Perspective of small-molecule adipor agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Diabetes Metab J.* 2015;39:363-72. doi:10.4093/dmj.2015.39.5.363.
- van Stijn CM, Kim J, Lusis AJ, et al. Macrophage polarization phenotype regulates adiponectin receptor expression and adiponectin anti-inflammatory response. *FASEB J.* 2015;29:636-49. doi:10.1096/fj.14-253831.
- Shimizu T, Yamakuchi M, Biswas KK, et al. HMGB1 is secreted by 3T3-L1 adipocyte through JNK signaling and the secretion is partially inhibited by adiponectin. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24:1913. doi:10.1002/oby.21549.
- Tian L, Luo N, Zhu X, et al. Adiponectin- AdipoR1/2-APPL1 signaling axis suppresses human foam cell formation: differential ability of AdipoR1 and AdipoR2 to regulate inflammatory cytokine responses. *Atherosclerosis.* 2012;221:66-75. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.014.
- Titos E, Rius B, González-Pérez A, et al. Resolvin D1 and its precursor docosahexaenoic acid promote resolution of adipose tissue inflammation by eliciting macrophage polarization toward an M2-like phenotype. *J Immunol.* 2011;187:5408-18. doi:10.4049/jimmunol.1100225.

23. Im DS. Functions of omega-3 fatty acids and FFA4 (GPR120) in macrophages. *Eur J Pharmacol.* 2016;785:36-43. doi:10.1016/j.ejphar.2015.03.094.
24. Mikolajczyk TP, Nosalski R, Szczepaniak P, et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. *FASEB J.* 2016;30:1987-99.
25. Marko L, Kvakan H, Park JK, et al. Interferon-gamma signaling inhibition ameliorates angiotensin II induced cardiac damage. *Hypertension.* 2012;60:1430-36. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.199265.
26. Wu H, Ghosh S, Perrard XD, et al. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation.* 2007;115:1029-38. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638379.
27. Li Y, Kanellakis P, Hosseini H, et al. A CD1d-dependent lipid antagonist to NKT cells ameliorates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by reducing lesion necrosis and inflammation. *Cardiovasc Res.* 2016;109:305-17. doi:10.1093/cvr/cvv259.
28. Vieth JA, Das J, Ranaivoson FM, et al. Corrigendum: TCR α -TCR β pairing controls recognition of CD1d and directs the development of adipose NKT cells. *Nat Immunol.* 2017;18:36-44. doi:10.1038/ni0817-951a.
29. Caillon A, Mian MO, Fraulob-Aquino JC, et al. Gamma delta T cells mediate angiotensin ii-induced hypertension and vascular injury. *Circulation.* 2017;135:2155-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027058.
30. Zapata-Gonzalez F, Auguet T, Aragonès G, et al. Interleukin-17A Gene Expression in Morbidly Obese Women. *Int J Mol Sci.* 2015;16:17469-81. doi:10.3390/ijms160817469.
31. Sumarac-Dumanovic M, Stevanovic D, Ljubic A, et al. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:151-56. doi:10.1038/ijo.2008.216.
32. Itani HA, McMaster WG, Saleh MA, et al. Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans. *Hypertension.* 2016;68:123-32. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07237.
33. Skiba DS, Nosalski R, Mikolajczyk TP, et al. Antiatherosclerotic effect of Ang- (1-7) non-peptide mimetic (AVE 0991) is mediated by inhibition of perivascular and plaque inflammation in early atherosclerosis. *Br J Pharmacol.* 2016;174:4055-69. doi:10.1111/bph.13685.
34. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res.* 2015;107:331-9. doi:10.1093/cvr/cvv154.
35. Galkina E, Kadl A, Sanders J, et al. Lymphocyte recruitment into the aortic wall before and during development of atherosclerosis is partially L-selectin dependent. *J Exp Med.* 2006;203:1273-82. doi:10.1084/jem.20052205.
36. Sakamoto S, Tsuruda T, Hatakeyama K, et al. Impact of age-dependent adventitia inflammation on structural alteration of abdominal aorta in hyperlipidemic mice. *PLoS One.* 2014;9(8):e105739. doi:10.1371/journal.pone.0105739.
37. Foks AC, Van Puijvelde GH, Wolbert J, Kroner MJ, Frodermann V, Van Der Heijden T, Van Santbrink PJ, Boon L, Bot I, Kuiper J. CD11b.Gr-1. myeloid-derived suppressor cells reduce atherosclerotic lesion development in LDLr deficient mice. *Cardiovasc Res.* 2016;111:252-61.
38. Spear R, Boytard L, Blervaque R, et al. Adventitial tertiary lymphoid organs as potential source of MicroRNA biomarkers for abdominal aortic aneurysm. *Int JMol Sci.* 2015;16:11276-93. doi:10.3390/ijms160511276.
39. Clemen TM, Guedj K, Andreato F, et al. Control of the T follicular helper-germinal center B-cell axis by CD8(+) regulatory T cells limits atherosclerosis and tertiary lymphoid organ development. *Circulation.* 2015;131:560-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010988.
40. Folkesson M, Vorkapic E, Gulbins E, et al. Inflammatory cells, ceramides, and expression of proteases in perivascular adipose tissue adjacent to human abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2016;65:4:1171-9. doi:10.1016/j.jvs.2015.12.056.
41. Libby P, Ridker PM, Hansson GK Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473:317-25. doi:10.1038/nature10146.
42. Back M, Hansson GK. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:199-211 doi:10.1038/nrcardio.2015.5.
43. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35:540-43. doi:10.1093/eurheartj/ehz398.
44. Rajsheker S, Manka D, Blomkalns AL. Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(2):191-6. doi:10.1016/j.coph.2009.11.005.
45. Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, et al. Dose-dependent effects of atorvastatin on myocardial infarction. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Jun 29;9:3361-8. doi:10.2147/DDDT.S86344.
46. Abe H, Onnishi J, Narusaka M, et al. Arabidopsis-thrips system for analysis of plant response to insect feeding. *Plant Signal Behav.* 2008;3(7):446-7.
47. Psarros C, Lee R, Margaritis M, Antoniadis C. Nanomedicine for the prevention, treatment and imaging of atherosclerosis. *Nanomedicine.* 2012;8(1):59-68. doi:10.1016/j.nano.2012.05.006.

Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска

Шаповалова Э. Б., Максимов С. А., Артамонова Г. В.

Несмотря на множество нерешенных вопросов по половым и гендерным особенностям сердечно-сосудистого здоровья, накоплен значительный материал, позволяющий обобщать глобальные, национальные, этнические и социальные закономерности. Отечественные исследования немногочисленны и не всегда представлены на высоком доказательном уровне, что требует продолжения научного поиска в данном направлении. Между тем, в зарубежной литературе изучению половых и гендерных особенностей отводится важное место. Целью данного обзора является освещение половых и гендерных особенностей распространенности основных факторов сердечно-сосудистого риска по литературным данным. В статье показаны половые и гендерные тренды распространенности основных детерминантов сердечно-сосудистого здоровья. Можно предположить, что сердечно-сосудистый континуум имеет половую ориентацию и запускается у мужчин и женщин "своими" факторами сердечно-сосудистого риска. Развитие данного направления поможет сформировать пол-ориентированную стратегию профилактики и лечения для прогнозирования и ограничения неблагоприятных исходов в конкретном регионе страны.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):99–104
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-99-104>

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, половые различия, гендерные факторы риска, половые факторы риска, пол-ориентированный сердечно-сосудистый континуум.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Шаповалова Э. Б.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-4497-0661, Максимов С. А. — д.м.н., в.н.с., лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Артамонова Г. В. — д.м.н., профессор, зав. отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, заместитель директора по научной работе, ORCID: 0000-0003-2279-3307.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shapeb@kemcardio.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИР — инсулинорезистентность, НФА — низкая физическая активность, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЭССЕ — Многоцентровое наблюдательное исследование "Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации".

Рукопись получена 17.09.2018

Рецензия получена 11.11.2018

Принята к публикации 09.01.2019



Gender differences of cardiovascular risk

Shapovalova E. B., Maksimov S. A., Artamonova G. V.

Despite the many unresolved issues on gender characteristics of cardiovascular health, accumulated data allows to generalize global, national, ethnic, and social patterns. There are small deal of domestic studies that not always presented at a high evidentiary level. Meanwhile, in foreign literature, the study of gender characteristics is given an important place. The purpose of this review is to highlight the gender characteristics of the prevalence of the main cardiovascular risk factors according to literature data. The article shows the gender trends in the prevalence of the main determinants of cardiovascular health. It can be assumed that the cardiovascular continuum has a gender orientation and is triggered by men and women with "its own" cardiovascular risk factors. The development of this direction will help to form a gender-based prevention and treatment strategy to predict and limit adverse outcomes in a particular region of the country.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):99–104
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-99-104>

Мужчинам и женщинам присущи свои биологические и психофизиологические особенности [1]. Биологические отличия проявляются анатомо-конституциональными характеристиками полов, например, антропометрические параметры, уровни артериального давления, частота сердечных сокращений и т.д. называются "половыми". Имеющиеся половые различия на анатомическом, физиологическом и нейрохимическом уровнях расцениваются как генетически обусловленная специфика половой конституции (половой диморфизм) [2]. В свою очередь, психосоциальные и социокультурные особенности обозначают как "ген-

Key words: cardiovascular diseases, gender differences, gender risk factors, gender-oriented cardiovascular continuum.

Conflicts of interest: nothing to declare.

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

Shapovalova E. B. ORCID: 0000-0002-4497-0661, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Artamonova G. V. ORCID: 0000-0003-2279-3307.

Received: 17.09.2018 **Revision Received:** 11.11.2018 **Accepted:** 09.01.2019

дерные" и под ними подразумевают различия в выборе профессии, в социальном статусе и социальной роли, в приверженности к профилактическим и лечебным мероприятиям, к здоровому образу жизни и др.

Половые и гендерные особенности мужчин и женщин проявляются в различиях состояния здоровья, в том числе сердечно-сосудистого. Во всем мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности как среди мужчин, так и среди женщин. Последние данные свидетельствуют о снижении заболеваемости и смертности от ишемической

болезни сердца (ИБС) у мужчин, но не у женщин [3]. В 2013г анализ заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в 188 странах мира показал, что у мужчин данный показатель превышает уровень заболеваемости женщин. Причем в глобальном масштабе у мужчин наблюдается более высокий уровень ишемического инсульта, чем у женщин, в то время как в распространенности геморрагического инсульта существенных различий не наблюдалось [4].

При этом, стандартизованные показатели смертности от ССЗ у мужчин в экономически развитых странах Европы и в России выше, но абсолютное количество смертей от ССЗ значительно больше у женщин [5, 6].

Половая специфика обуславливает нозологические особенности поражения сердечно-сосудистой системы у мужчин и женщин. Женщины чаще, чем мужчины, имеют необструктивную болезнь эпикардиальных артерий, неатеросклеротическую спонтанную диссекцию коронарных артерий, стресс-кардиомиопатию (синдром “разбитого сердца”), эрозию бляшек, дисфункцию микрососудов и более тяжелую нагрузку факторами риска, даже после корректировки по возрасту. Атипичные симптомы ИБС также чаще встречаются у женщин, объясняемые различным восприятием боли. Внутрибольничная смертность после острого инфаркта миокарда остается более высокой среди молодых женщин по сравнению со сверстниками-мужчинами [3].

Очевидно, что вклад в различия сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности вносят как биологические характеристики организма мужчины и женщины, так и гендерные особенности распространенности факторов сердечно-сосудистого риска (ССР).

Пол учитывается в подавляющем большинстве исследований, посвященных сердечно-сосудистому здоровью, как один из важнейших немодифицированных факторов риска. Половой фактор входит в большинство моделей прогнозирования ССР. Несмотря на множество нерешенных вопросов, по половым и гендерным особенностям сердечно-сосудистого здоровья, накоплен значительный материал, позволяющий обобщать глобальные, национальные, этнические и социальные закономерности. В то же время, данные исследования представлены, в подавляющем большинстве зарубежными работами. Отечественные исследования рассматривают половой фактор в качестве одного из показателей, модифицирующих ассоциации других факторов ССР с кардиоваскулярной патологией. При этом зачастую мужские факторы ССР выдаются за универсальные, так как большое количество исследований проводится исключительно на мужских выборках и полученные результаты экстраполируются на все население. За редким исключением самостоятельное изучение половых и гендерных особенностей сердечно-сосудистого здоровья не ставится основной целью в российских работах, что обуславливает низкую

по сравнению с зарубежной научной литературой доказательную базу.

Целью данного обзора является освещение половых и гендерных особенностей распространенности основных факторов ССР по литературным данным.

Традиционные факторы ССР

Вклад конвенционных и неконвенционных факторов риска в инициацию, течение, исходы и прогноз ССЗ имеет свои половые и гендерные особенности в разных популяциях.

Курение. Все большее распространение во всем мире приобретает курение табака. Причем мужчины курят чаще и больше, чем женщины. В России тенденции современного общества приводят к увеличению доли курящих женщин во всех возрастных группах за последнее десятилетие, на фоне некоторого снижения распространенности мужского курения.

В самом масштабном за последнее время в России эпидемиологическом исследовании ЭССЕ (Многоцентровое наблюдательное исследование Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации) в регионах-участниках распространенность курения была выше среди мужчин (в среднем — 43,5%; от 49,8% в Кемеровской области до 38,6% в Ивановской) в сравнении с женщинами (в среднем 14,2%; от 23,6% в Санкт-Петербурге до 5,2% в Республике Северная Осетия-Алания, $p < 0,001$). Распространенность курения с возрастом снижается, и более выражена у женщин [7]. Результаты других зарубежных и отечественных исследований также показали превалирование доли курящих мужчин над женщинами [8, 9]. Имеется социальный градиент курения у лиц с разным уровнем образования: курение сигарет было выше у мужчин с высоким социально-экономическим статусом [10].

Несмотря на то, что женщины во всем мире пока еще курят реже, отрицательное действие курения на сердечно-сосудистое здоровье женщин сильнее, чем у мужчин [11].

Высокая распространенность курения в Эстонии и в других восточноевропейских странах, особенно, среди мужчин (40% мужчин курильщиков) по сравнению с западноевропейскими странами, объясняет худшее состояние мужского здоровья, в том числе сердечно-сосудистого [12]. В проспективных исследованиях АТТICA (пациента без ССЗ) и GRECS (пациенты с острым коронарным синдромом) в течение 10-летнего периода наблюдения было показано, что курение для мужчин является независимым предиктором развития первичных сердечно-сосудистых событий, а для женщин — рецидивов ССЗ. Как в первом, так и во втором исследованиях мужчины превосходили женщин в отношении развития первичных и повторных случаев ССЗ [13].

Употребление алкоголя. Чрезмерное употребление алкоголя является одной из основных причин смерт-

ности, заболеваемости и социальных проблем во многих странах. Известно, что Россия занимает одно из первых мест в рейтинге стран по употреблению алкоголя, где 72,1% мужчин и 74,1% женщин употребляют алкоголь, что указывает на гендерное сближение в потреблении алкоголя [7]. Избыточное потребление алкоголя почти в 3 раза чаще выявляется среди мужчин (6,3%), чем у женщин (2,2%). При этом пик потребления алкоголя приходится на молодой и средний возраст. По результатам Австралийского исследования за 2001–2013 гг. была отмечена статистически значимая гендерная конвергенция в употреблении алкоголя, преимущественно у 50–60-летних лиц, то есть незначительное снижение у мужчин и небольшое увеличение у женщин потребления алкоголя [14]. В целом, в разных популяциях мужчины потребляют больше алкоголя, чем женщины [15]. Такая разница может быть следствием полового различия в величине высвобождения нейромедиатора дофамина, отвечающего за чувство удовольствия, а также разной чувствительности рецепторов к нему. На одинаковые дозы алкоголя у мужчин более высокий выброс дофамина, чем у женщин [16]. Считается, что токсическое воздействие алкоголя на здоровье женщин увеличивается при дозе алкоголя вдвое меньше по сравнению с мужчинами [5].

Существуют пол-специфические эффекты алкоголя на липидный профиль, полученные на примере корейской популяции [17], которые, возможно, могут обуславливать разные пути формирования алкоголь-индуцированного сердечно-сосудистого континуума. При этом, увеличение потребления алкоголя положительно ассоциируется со смертностью от всех причин у обоих полов [18].

Физическая активность. Известно, что образ жизни определяет продолжительность и качество жизни. Женщин, ведущих малоподвижный образ жизни, в российской популяции больше, чем мужчин. Так, распространенность низкой физической активности (НФА) среди женщин и мужчин составила 40,8% и 36,1%, соответственно. Лица с высшим образованием имеют высокий уровень физической активности, причем у женщин образовательный градиент был более выражен [7]. В финской популяции получены схожие результаты: 48% женщин и 39% мужчин имели НФА.

Найдены половые различия в ассоциации демографических, социальных факторов и состояния здоровья с НФА. У мужчин НФА ассоциировалась с возрастом, разводом, у работающих, с низким социальным статусом, с плохой диетой, в то время как у женщин — с наличием ССЗ и депрессией [19]. Почти противоположные данные получены на примере пожилых японцев (от 65 лет и старше), где значимыми факторами для ограничения физической активности служили ССЗ у мужчин и заболевания опорно-двигательной системы у женщин, в то время как психическое здоровье вносило

самый весомый вклад и определяло уровень физической активности независимо от пола [20]. Схожие данные получены на примере взрослого работающего населения Испании, где позитивное психическое здоровье было также значимым для физической активности у обоих полов. В то время как ожирение и возраст 36–50 лет были факторами, связанными с НФА у мужчин, у женщин таковыми были возраст 36–50 лет, наличие более двух сопутствующих заболеваний и отсутствие факта курения [21]. Выявлены половые различия при изучении ассоциации факторов образа жизни с риском развития первичных и повторных сердечно-сосудистых событий за 10-летний период наблюдения, в основе которого положено 2 проспективных исследования ATTICA (пациенты без ССЗ) и GREECS (пациенты с острым коронарным синдромом). Анализ показал, что снижение приверженности к средиземноморской диете и НФА женщин являются независимым предикторами 10-летнего первичного случая ССЗ, в то время как у мужчин эти факторы риска были независимыми предикторами 10-летних рецидивов ССЗ.

Питание. Полезным пищевым привычкам более привержены женщины. По данным исследования ЭССЕ, распространенность недостаточного потребления овощей и фруктов, а также соли у мужчин оказались более выраженными — 50,3% и 54,2%, чем у женщин (36,2% и 47,1%) [7]. На примере финских студентов показано, что женщины более привержены к большинству товаров здорового питания по сравнению с мужчинами [22]. Использование средиземноморской диеты в качестве модели здорового питания в городе Квебек (Канада) показало, что мужчины лучше отвечали на изменение своих пищевых привычек. Это привело к положительным антропометрическим и метаболическим ответам и способствовало более благоприятному изменению факторов риска ССЗ, наблюдаемых у мужчин по сравнению с женщинами. При этом исходно мужчины имели более выраженные нарушения метаболического профиля [23].

Ожирение. Распространенность ожирения в разных странах имеет гендерный паттерн с большей распространенностью и гетерогенностью у женщин, чем среди мужчин [24]. Этнические особенности распространенности, характера ожирения среди мужчин и женщин демонстрируют большинство популяций. Так, для стран Южной Азии распространенность ожирения больше в городских районах, чем в сельской местности, и женщины чаще страдают ожирением, чем мужчины. У женщин отмечается высокая распространенность абдоминального ожирения с преимущественным накоплением жира в печени и скелетных мышцах [25], что неизбежно приводит к развитию ССЗ при низком диапазоне индекса массы тела и окружности талии. В Мексике избыточный вес у мужчин встречается чаще, чем у женщин, тогда как ожирение, наоборот, у женщин выше, чем у мужчин [26]. У мужчин Китая статистически достоверно выше пока-

затели частоты центрального ожирения, по сравнению с женщинами [9]. По прогнозам корейского исследования ожидается увеличение распространенности ожирения среди взрослого населения к 2020г и 2030г до 47% и 62% для мужчин и до 32% и 37% для женщин, соответственно [27]. Влияние гормонального фона на распределение жира в организме, несомненно, имеет свои половые детерминанты. Показано, что у бесплодных женщин по сравнению с фертильными чаще регистрируются более высокие показатели индекса массы тела, окружности талии, а также большие шансы на ожирение и сахарный диабет (СД) в перименопаузе [28]. У мужчин с гипогонадизмом также чаще встречаются метаболические нарушения в виде ожирения и СД [29].

Дислипидемия. Дислипидемия как главный фактор атеросклероз-ассоциированных заболеваний также имеет свои половые и возрастные особенности в разных популяциях. Фремингемское исследование продемонстрировало половой градиент дислипидемии среди мужчин и женщин разных возрастных групп. Если повышенные липопротеиды низкой плотности являются ключевыми показателями липидных нарушений у обоих полов в разные возрастные периоды, то липопротеиды высокой плотности и триглицериды более тесно связаны с ССР только у женщин [30, 31]. Результаты кросс-секционного исследования распространенности дислипидемии в китайской популяции свидетельствуют об увеличении общего холестерина с возрастом среди обоих полов. У мужчин пик распространенности дислипидемии приходится на 30-39 лет (затем постепенно снижается), а у женщин — на 60 лет. Дислипидемия, помимо возраста, связана с уровнем образования, физической активностью, общим и центральным ожирением и курением [32]. Распространенность дислипидемии среди этнических меньшинств (азиатские американцы, мексиканские американцы, чернокожие) по сравнению с неиспаноязычными белыми была выше у мужчин по сравнению с женщинами [33].

Гиперурикемия. В последнее время наблюдается прогрессирующий рост распространенности гиперурикемии. Так, в Ирландии с 2006г по 2014г распространенность гиперурикемии увеличилась с 19,7% до 25,0% у мужчин и с 20,5% до 24,1% у женщин [34]. В большинстве популяций гиперурикемия больше распространена среди мужчин, чем среди женщин. Так, в российской популяции гиперурикемия почти в 2 раза чаще встречается среди мужчин (25,3% против 11,3%) [35], в Корее, Китае и юго-восточной Африке также превалирует мужской тренд распространенности гиперурикемии [36-38]. Гиперурикемия положительно ассоциируется с возрастом, ожирением, метаболическим синдромом, почечной недостаточностью и субклиническим воспалением у обоих полов, в то время как потребление алкоголя, образование и текущий статус курения имели положительную связь с гиперурикемией только у женщин [36].

Психологические факторы риска ССЗ. Мужчины и женщины по-разному реагируют на внешние раздражители, что отражается на их психосоматической регуляции организма. Самое распространенное в мире психологическое расстройство — депрессия, находится в тесной конгломерации с физиологическими и биохимическими процессами и чаще регистрируется среди лиц женского пола. Доказано, что депрессия связана с повышением уровня лептина, воспалительной реакцией и инсулинорезистентностью (ИР). Женщины с депрессией демонстрируют повышенные уровни биомаркеров СД (лептин, фактор некроза опухоли — α , ИР), а мужчины — повышенные уровни С-реактивного белка как маркера ССЗ [39]. Существуют пол-специфические взаимосвязи между статусом питания, депрессией и удовольствием от еды среди пожилых мужчин и женщин. Выявлено, что удовольствие от еды зависит от депрессии у пожилых женщин, но не относится к мужчинам [40]. Несмотря на отсутствие достоверных данных о том, что женщинам биологически свойственна большая чувствительность, чем мужчинам, Modena MG, et al. [41] выявили половые особенности развития острых сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин, поступивших в отделения неотложной помощи во время и сразу после землетрясения в 2012г в Италии. Обнаружено, что женщины реагировали более чувствительно на острый стресс, чем мужчины. Так, у женщин было больше инсультов и транзиторных ишемических атак, фибрилляции предсердий, тромбозов глубоких вен, тромбоэмболий легочной артерии, панических атак, в то время как у мужчин чаще регистрировался только острый коронарный синдром.

“Женские” и “мужские” факторы ССР. У женщин наряду с традиционными должны рассматриваться “женские” факторы риска, в качестве которых могут выступать возраст наступления менархе, регулярность менструального цикла, осложнения беременности, репродуктивные характеристики, прием гормональных контрацептивов, синдром поликистозных яичников, перименопауза, а также психосоциальные и поведенческие факторы (депрессия, жестокое обращение и насилие в семье) [42, 43]. Известно, что женщины с историей осложнений общей беременности, включая ограничение роста плода и преждевременные роды (часто сочетающиеся с низким весом при рождении), гипертонические расстройства беременности и гестационный диабет, подвергаются повышенному риску ССЗ [44]. При синдроме поликистозных яичников как наиболее частой причине нерегулярных менструальных циклов многие пациенты имеют признаки метаболического синдрома, такие как висцеральное ожирение, гиперинсулинемия и ИР. Они также имеют высокий риск развития ССЗ, СД 2 типа, а также высокий риск смерти от ИБС [45, 46].

Доказано, что дефицит эндогенного эстрогена у молодых женщин является мощным фактором риска развития атеросклероза (исследование WISE, Women's Ischemic Syndrome Evaluation) и повышает

риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от ИБС [47].

У мужчин также наблюдается снижение уровня тестостерона или снижение чувствительности к нему с возрастом и при ряде патологических состояний. Такие компоненты метаболического синдрома, как артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, нарушение регуляции уровня глюкозы и ИР присутствуют при гипогонадизме у мужчин. Заместительная терапия тестостероном приводила к устойчивому снижению жировой массы и увеличению мышечной массы, что оказывало благоприятное влияние на метаболический профиль, уровень инсулина и чувствительность к нему, а также на уровень С-реактивного белка [29].

Однако Loncar G, et al. (2017) показали, что андрогенный статус у пожилых мужчин с хронической сердечной недостаточностью (без СД) был сходным по сравнению со здоровым контролем и не был предиктором смертности от всех причин в течение шести лет наблюдения [48]. Это, безусловно, требует продолжения изучения роли мужских половых гормонов в ССР при разных исходных показателях состояния здоровья.

В настоящее время также получены различия между мужчинами и женщинами в распространенности и выраженности таких факторов риска, как воспалительные и гемостатические маркеры, эндотелиальная дисфункция, гомоцистеин, микроальбуминурия, протеинурия, кальциноз коронарных артерий, артериальная жесткость, периодонтит, воспалительный синдром кишечника, обструктивное апноэ во сне, нарушение метаболизма глюкозы, неалкогольная жировая болезнь печени [49]. Для дальнейшего изучения половых ассоциаций с факторами ССР необходимы крупные проспективные исследования, которые значительно расширят наши представления о половых и гендерных особенностях сердечно-сосудистого здоровья.

Заключение

Отличия мужчин и женщин по ряду антропометрических, нейрохимических, психофизиологических и других параметров не вызывает сомнений. Известно, что один и тот же раздражающий стимул может вызвать у мужчин и женщин разные ответные реакции на всех уровнях организации.

Различия в гормональном фоне мужчин и женщин определяют их чувствительность или, напротив, толерантность к развитию тех или иных заболеваний. Гормональные особенности полов в разные периоды жизни требуют учитывать их влияние на сердечно-сосудистую систему. Часто эти данные при проведе-

нии отечественных популяционных и клинических исследований не учитываются, что не позволяет оценить степень, с которой факторы ССР могут объяснить половые различия в риске ССЗ.

Между тем, в зарубежной литературе изучению половых и гендерных закономерностей отводится важное место. Полученные различия имеют практическое применение и положены в основу гендерной чувствительности и специфичности часто используемых диагностических тестов при ССЗ.

Обобщая результаты эпидемиологических исследований, можно констатировать ряд глобальных закономерностей. Мужчины по-прежнему курят больше и чаще. Избыточное потребление алкоголя также приходится преимущественно на мужчин, с пиком потребления в молодом и среднем возрасте. Однако за последние несколько лет наблюдается увеличение женского алкоголизма. Женщины характеризуются большей склонностью к малоподвижному образу жизни и к ожирению, хотя имеют полезные пищевые привычки. Наличие полового градиента дислипидемии, гиперурикемии в разных возрастных группах также вносит весомый вклад в усиление ССР. В отношении развития первичных и повторных случаев ССЗ мужчины превосходят лиц женского пола. Различия психосоматической регуляции у мужчин и женщин при стрессе обуславливают разницу в ответе регуляторных систем организма и в уровнях сердечно-сосудистой заболеваемости. Анализируя эти особенности, можно предположить, что сердечно-сосудистый континуум имеет половую ориентацию и запускается у мужчин и женщин "своими" факторами ССЗ. Необходимо продолжение изучения половых и гендерных ассоциаций с известными и малоизученными факторами риска с целью лучшего понимания сложных механизмов инициации ССЗ в зависимости от пола, что поможет проводить грамотное пол-ориентированное прогнозирование, лечение и своевременную профилактику ССЗ как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях.

Результаты настоящего обзора свидетельствуют о недостаточном освещении половых и гендерных различий сердечно-сосудистого здоровья. Развитие данного направления в конечном итоге поможет сформировать пол-ориентированную стратегию профилактики и лечения для прогнозирования и ограничения неблагоприятных исходов в конкретном регионе страны.

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

Литература/References

1. Ilyin EP. Differential psychophysiology of men and women. St. Petersburg: Peter, 2003. 544 p. (In Russ.) Ильин Е.П. Дифференциальная психофизиология мужчины и женщины. СПб.: Питер, 2003. 544 с. ISBN 5-318-00459-8.
2. Tkachuk MG, Dyusenova AA. Sexual dimorphism and its reflection in sports: monograph. Moscow-Berlin: Direct Media, 2015. 111 p. (In Russ.) Ткачук М.Г., Дюсенова А.А. Половой диморфизм и его отражение в спорте: монография. Москва-Берлин: Директ-Медиа, 2015. 111 с. ISBN: 978-5-4475-3840-8.
3. Crea F, Battipaglia I, Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. Atherosclerosis. 2015;241(1):157-68. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.802.

4. Barker-Collo S, Bennett D, Krishnamurthi, et al. Sex differences in stroke incidence, prevalence, mortality and disability-adjusted life years: results from the Global Burden of Disease Study 2013. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):203-14. doi:10.1159/000441103.
5. Oganov RG, Maslennikova GYA. Gender differences in cardiovascular pathology. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012;11(4):101-4. (In Russ.) Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):101-4.
6. Shepard D, Vander Zanden A, Moran A, et al. Ischemic heart disease worldwide, 1990 to 2013: estimates from the global burden of disease study 2013. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2015;8(4):455-6. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002007.
7. Balanova YuA, Koncevaya AV, Shalnova SA, et al. The prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population according to the results of the ESSE-RF study. *Preventive Medicine*. 2014;17(5):42-52. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014;17 (5):42-52.
8. Ahmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of the prevalence of hypercholesterolemia in ambulatory practice (according to ARGO research): Part I. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015;11(3):253-60. (In Russ.) Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):253-60.
9. Bu S, Ruan D, Yang Z, et al. Sex-specific prevalence of diabetes and cardiovascular risk factors in the middle-aged population of China: a subgroup analysis of the 2007–2008 China national diabetes and metabolic disorders study. *PloS one*. 2015;10(9): e0139039. doi:10.1371/journal.pone.0139039.
10. Corsi DJ, Subramanian SV, Lear SA, et al. Tobacco use, smoking quit rates, and socioeconomic patterning among men and women: a cross-sectional survey in rural Andhra Pradesh, India. *European journal of preventive cardiology*. 2014;21(10):1308-18. doi:10.1177/2047487313491356.
11. Ryabinina EN, Chichilenko MV. Sexual features of prevalence of prehypertension associated with smoking in adolescents. *Fundamental research*. 2015;6(1):1226-30. (In Russ.) Рябинина Е.Н., Чичиленко М.В. Половые особенности распространенности предгипертензии, ассоциированной с курением у лиц юношеского возраста. *Фундаментальные исследования*. 2015;6 (1):1226-30.
12. Kõks G, Fischer K, Kõks S. Smoking-related general and cause-specific mortality in Estonia. *BMC public health*. 2018;18(1):18-34. doi:10.1186/s12889-017-4590-3.
13. Kouvari M, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, et al. Gender-specific, Lifestyle-related Factors and 10-year Cardiovascular Disease Risk: the ATTICA and GREECS Cohort Studies. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018 <https://europepmc.org/abstract/med/29886832> (17 Aug 2018). doi:10.2174/1570161116666180608121720.
14. Livingston M, Callinan S, Dietze P, et al. Is there gender convergence in risky drinking when taking birth cohorts into account? Evidence from an Australian national survey 2001-2013. *Addiction*. 2018;113(11):2019-28. doi:10.1111/add.14279.
15. Fiala J, Sochor O, Klimusová H, et al. Alcohol consumption in population aged 25-65 years living in the metropolis of south Moravia, Czech Republic. *Central European journal of public health*. 2017;25(3):191-9. doi:10.21101/cejph.a4481.
16. Urban NB, Kegeles LS, Slifstein M, et al. Sex differences in striatal dopamine release in young adults after oral alcohol challenge: a positron emission tomography imaging study with [¹¹C] raclopride. *Biological psychiatry*. 2010;68(8):689-96. doi:10.1016/j.biopsych.2010.06.005.
17. Lee K. Sex-Specific Associations of Risk-Based Alcohol Drinking Level with Cardiovascular Risk Factors and the 10-Year Cardiovascular Disease Risk Scores. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2018;42(8):1503-10. doi:10.1111/acer.13798.
18. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599912 current drinkers in 83 prospective studies. *The Lancet*. 2018;391(10129):1513-23. doi:10.1016/S0140-6736(18)30134-X.
19. Hakola L, Hassinen M, Komulainen P, et al. Correlates of low physical activity levels in aging men and women: the DR's EXTRA Study (ISRCTN45977199). *Journal of aging and physical activity*. 2015;23(2):247-55. doi:10.1123/japa.2013-0169.
20. Monma T, Takeda F, Noguchi H, et al. Age and sex differences of risk factors of activity limitations in Japanese older adults. *Geriatrics & gerontology international*. 2016;16(6):670-8. doi:10.1111/ggi.12533.
21. Casado-Perez C, Hernández-Barrera V, Jimenez-Garcia R, et al. Physical activity in adult working population: Results from the European National Health Survey for Spain (2009). *Atencion primaria*. 2015;47(9):563-72. doi:10.1016/j.aprim.2015.01.005.
22. El Ansari W, Suominen S, Samara A. Eating habits and dietary intake: is adherence to dietary guidelines associated with importance of healthy eating among undergraduate university students in Finland? *Central European journal of public health*. 2015;23(4):306-13. doi:10.21101/cejph.a4195.
23. Leblanc V, Hudon AM, Royer MM, et al. Differences between men and women in dietary intakes and metabolic profile in response to a 12-week nutritional intervention promoting the Mediterranean diet. *Journal of nutritional science*. 2015;4(e13):1-11. doi:10.1017/jns.2015.2.
24. Garawi F, Devries K, Thorogood N, et al. Global differences between women and men in the prevalence of obesity: is there an association with gender inequality? *European journal of clinical nutrition*. 2015;68(10):1101-6. doi:10.1038/ejcn.2014.86.
25. Misra A, Bhardwaj S. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries: focus on South Asians. *Achieving Millennium Goals and Beyond*. 2014;78:133-40. doi:10.1159/000354952.
26. Dávila-Torres J, González-Izquierdo JDJ, Barrera-Cruz A, et al. Obesity in Mexico. *Rev Mex Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(2):240-9.
27. Baik I. Forecasting obesity prevalence in Korean adults for the years 2020 and 2030 by the analysis of contributing factors. *Nutrition Research and Practice*. 2018;12(3):251-7. doi:10.4162/nrp.2018.12.3.251.
28. Mahalingaiah S, Sun F, Cheng JJ, et al. Cardiovascular risk factors among women with self-reported infertility. *Fertility research and practice*. 2017;3(1):3-7. doi:10.1186/s40738-017-0034-0.
29. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male*. 2015;18(1):5-15. doi:10.3109/13685538.2015.1004049.
30. Cífková R, Krajčovičková A. Dyslipidemia and cardiovascular disease in women. *Current cardiology reports*. 2015;17(7):17-52. doi:10.1007/s11886-015-0609-5.
31. Liu HH, Li JJ. Aging and dyslipidemia: a review of potential mechanisms. *Ageing research reviews*. 2015;19:43-52. doi:10.1016/j.arr.2014.02.006.
32. Qi L, Ding X, Tang W, et al. Prevalence and risk factors associated with dyslipidemia in Chongqing, China. *International journal of environmental research and public health*. 2015;12(10):13455-65. doi:10.3390/ijerph121013455.
33. Frank AT, Zhao B, Jose P. O, et al. Racial/ethnic differences in dyslipidemia patterns. *Circulation*. 2014;129(5):570-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005757.
34. Kumar AAU, Browne LD, Li X, et al. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006-2014: A cohort study. *PloS one*. 2018;13(5):e0198197-e0198197. doi:10.1371/journal.pone.0198197.
35. Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (the results of the epidemiological study of ESSE-RF). *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10(2):153-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):153-9.
36. Kim Y, Kang J, Kim GT. Prevalence of hyperuricemia and its associated factors in the general Korean population: an analysis of a population-based nationally representative sample. *Clinical rheumatology*. 2018;37(9):2529-38. doi:10.1007/s10067-018-4130-2.
37. Song P, Wang H, Xia W, et al. Prevalence and correlates of hyperuricemia in the middle-aged and older adults in China. *Scientific reports*. 2018;8(1):4314. doi:10.1038/s41598-018-22570-9.
38. Ndong Atome GR, Ngoua Meyé Misso, RL, Sima Obiang, C, et al. Hyper-Uricemia and Gouty Access in the Adult Population of the Southeast of Gabon: *Biochemical Aspects. Diseases*. 2018;6(1):19. doi:10.3390/diseases6010019.
39. Webb MB, Davies M, Ashra N, et al. The association between depressive symptoms and insulin resistance, inflammation and adiposity in men and women. *PloS one*. 2017;12(11):e0187448. doi:10.1371/journal.pone.0187448.
40. Bailly N, Maître I, Van Wymelbeke V. Relationships between nutritional status, depression and pleasure of eating in aging men and women. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2015;61(3):330-6. doi:10.1016/j.archger.2015.08.020.
41. Modena MG, Pettorelli D, Lauria G, et al. Gender differences in post-traumatic stress. *BioResearch open access*. 2017;6(1):7-14. doi:10.1089/biores.2017.0004.
42. Parikh NI, Jeppson RP, Berger JS, et al. Reproductive risk factors and coronary heart disease in the Women's Health Initiative Observational Study. *Circulation*. 2016;133(22):2149-58. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017854.
43. Parikh NI, Norberg M, Ingelsson E, et al. Association of pregnancy complications and characteristics with future risk of elevated blood pressure: the Västerbotten Intervention Program. *Hypertension*. 2017;69(3):475-83. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08121.
44. Rich-Edwards JW, Fraser A, Lawlor DA, et al. Pregnancy characteristics and women's future cardiovascular health: an underused opportunity to improve women's health? *Epidemiologic reviews*. 2013;36(1):57-70. doi:10.1093/epirev/mxt006.
45. Wang ET, Cirillo PM, Vittinghoff E, et al. Menstrual irregularity and cardiovascular mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(1):E114-E118. doi:10.1210/jc.2010-1709.
46. Ali AT. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Ceska gynekologie*. 2015;80(4):279-89.
47. Verit FF, Akyl H, Sakar MN. Low antimüllerian hormone levels may be associated with cardiovascular risk markers in women with diminished ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(4):302-5. doi:10.3109/09513590.2015.1116065.
48. Loncar G, Bozic B, Neskovic AN, et al. Androgen status in non-diabetic elderly men with heart failure. *The Aging Male*. 2017;20(4):215-24. doi:10.1080/13685538.2017.1350155.
49. Katsiki NP, Mikhailidis D. Emerging vascular risk factors in women: any differences from men? *Current medicinal chemistry*. 2015;22(31):3565-79. doi:10.2174/0929867322666150904110053.

Сергею Валентиновичу Попову — 60 лет

29 апреля 2019г исполняется 60 лет видному российскому ученому-кардиологу, блестящему врачу и талантливому педагогу, директору НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра, руководителю Сибирского федерального аритмологического центра академику РАН Сергею Валентиновичу Попову.

Работать Сергей Валентинович начал еще студентом. Вместе с друзьями из своей институтской группы он подрабатывал на “скорой помощи”, а затем в 1982г был направлен по распределению в Сибирский филиал Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. С. В. Попов стоял у истоков томской аритмологии: открывшееся тогда специализированное отделение электрокардиостимуляции и вспомогательного кровообращения было лишь третьим по счету в Советском Союзе. В то время врачи отделения сами изобретали аппаратуру, кардиостимуляторы. Совместно с инженерами предприятия “Электропульс” впервые в России в 1990г был разработан радиочастотный генератор “Электропульс RF 100 TZ”. Продолжением этого сотрудничества явилось создание уникального электрофизиологического комплекса (“Элкарт II”) для диагностики и высокотехнологичного интервенционного лечения аритмий и внедрение его более чем в 30 учреждениях здравоохранения различных регионов России и стран постсоветского пространства. Электрофизиологическая лаборатория “Элкарт II” имеет Европейский сертификат качества. При непосредственном участии С. В. Попова в аритмологическую практику были внедрены самые передовые методы хирургического лечения пациентов с брадикардиями и тахикардиями (имплантация электрокардиостимуляторов, дефибрилляторов, внутрисердечные операции аблации различных тахикардий и аритмий). Это стало принципиально важным этапом в отечественной аритмологии, позволившим значительно улучшить качество и эффективность лечения различных нарушений ритма сердца.

В задачи отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции входит оказание высокотехнологичной медицинской помощи не только взрослым жителям Сибири и Дальнего Востока, но и маленьким пациентам, включая детей раннего возраста. Под руководством Сергея Валентиновича разработана комплексная система диагностики, профилактики и лечения различных форм нарушений ритма сердца у детей. Благодаря совместной работе с отделением детской кардиологии создана организационно оформленная система медицинской помощи детям с нарушениями ритма и проводимости сердца. Разработаны алго-



ритмы внутрисердечной аблации аритмии: радиочастотной аблации дополнительных предсердно-желудочковых соединений, атриовентрикулярных и предсердных тахикардий, доказана их высокая эффективность и безопасность, разработан способ прогнозирования эффективности антиаритмической терапии у детей.

Общеизвестно, что аритмология как направление современной медицины требует больших человеческих усилий, финансовых затрат, технической поддержки. В 2002г благодаря С. В. Попову в НИИ кардиологии появилась одна из первых в России система нефлюороскопического картирования Carto компании Biosense Webster, с которой стало возможным оказывать помощь пациентам на качественно новом уровне. Стараниями Сергея Валентиновича для внедрения и обучения этим технологиям в аритмологический центр приезжал эксперт мирового класса Йозеф Кауцнер, вместе с ним врачи выполнили первые операции и в дальнейшем продолжили самостоятельную работу. Уже тогда одним из “побочных” эффектов этой системы было уменьшение времени рентгеноскопии и, как результат, снижение лучевой нагрузки на врача и пациента. Шли годы, и эта система совершенствовалась и обновлялась, а специалисты центра сами стали признанными в России экспертами по вопросам интервенционного лечения аритмий с использованием нефлюороскопической системы картирования.

После переезда аритмологического центра в новое здание в отделении появилась вторая операционная и, конечно же, встал вопрос внедрения второй системы нефлюороскопического картирования. В сложной экономической ситуации в 2017г была найдена возможность поставки в НИИ кардиологии новейшей системы EnSite Velocity компании St Jude Medical, ключевой особенностью которой являлось использо-

вание любых электродов по выбору оперирующего хирурга. Это открыло новую эру в работе аритмологического центра, когда стал возможным полный отказ от использования рентгеновского облучения. При поддержке Сергея Валентиновича врачи отделения прошли стажировку в ведущих клиниках Европы, где на практике познакомились со спецификой работы новой системы. Их первыми пациентами в Томске стали беременные женщины и маленькие дети, особо уязвимые перед ионизирующим излучением. На данный момент проведение операций радиочастотной абляции без использования рентгена вошло в рутинную практику.

Благодаря организаторскому таланту Сергея Валентиновича совершенствуется оснащение аритмологического центра, внедряются новейшие медицинские технологии, не уступающие тем, что применяются в ведущих медицинских клиниках мира. В 2013г в центре появилась система эксимер-лазерной эндоваскулярной экстракции электродов. Для реализации данного направления требовалось найти специалиста и организовать его обучение в одном из ведущих центров Европы. Эксперт мирового уровня Антонио Курнис не только обучил томского специалиста основам и тонкостям этих опасных процедур, но и сам неоднократно приезжал в г. Томск, чтобы поддержать начинание непосредственно у операционного стола.

С начала своей работы в отделении и по сей день Сергей Валентинович предан науке, его труды вносят бесценный вклад в развитие современной медицины. Сергей Валентинович является автором и соавтором более 890 научных трудов, включая монографии, учебники, авторские свидетельства и патенты на изобретения. Под его руководством защищено 9 доктор-

ских и 33 кандидатских диссертации. Ученики С.В. Попова и специалисты, прошедшие обучение в Сибирском федеральном аритмологическом центре, успешно работают в области интервенционной аритмологии практически во всех регионах Российской Федерации.

Поднепосредственным руководством С.В. Попова оказывается консультативная помощь в стационарах г. Томска, на базе клинко-диагностического отделения НИИ кардиологии ведутся амбулаторные приемы пациентов, на которые ежегодно направляются тысячи больных для определения оптимальной тактики лечения нарушений ритма сердца. При участии Сергея Валентиновича организована специализация врачей по вопросам электрокардиостимуляции и электрофизиологического исследования. Обучение врачей и внедрение передовых технологий дало толчок для организации аритмологических отделений в Сибири и на Дальнем Востоке (Красноярск, Новосибирск, Чита, Хабаровск, Владивосток, Тюмень, Якутск, Улан-Удэ и т.д.). Специалисты, прошедшие ординатуру и закончившие аспирантуру под руководством С.В. Попова, работают не только во многих городах России и ближнего зарубежья, но и в далеких Марокко и Саудовской Аравии.

Сергей Валентинович — один из тех людей, с которыми ассоциируются достижения российской науки, ему присуще умение мыслить творчески и на перспективу, его пример вовлекает в орбиту многогранной деятельности достойных учеников и последователей. Ему удалось сплотить коллектив, профессионально подчинить его работу общей цели и добиться ощутимых результатов. Огромное спасибо Сергею Валентиновичу за талант руководителя, интеллигентность и терпение!



РЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС РКО

Новые технологии —
в практику здравоохранения



Российское
кардиологическое
общество

WWW.SCARDIO.RU

14–15 ИЮНЯ 2019 ГОДА | МАХАЧКАЛА



УНИКАЛЬНАЯ ФОРМА МЕТФОРМИНА¹
ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

ГЛЮКОФАЖ[®] ЛОНГ
метформин пролонгированного действия

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СД 2-го ТИПА БЛАГОДАРЯ ОДНОКРАТНОМУ РЕЖИМУ ДОЗИРОВАНИЯ И БОЛЬШЕЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ²⁻⁵



1 РАЗ В ДЕНЬ

ГЛЮКОФАЖ[®] ЛОНГ (метформин). Регистрационное удостоверение: для дозировки 500 мг ЛСР-002098/10, для дозировки 750 мг ЛП-000509, для дозировки 1000 мг ЛП-002396. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА: таблетки с пролонгированным высвобождением 500 мг, 750 мг, 1000 мг. ПОКАЗАНИЯ: сахарный диабет 2-го типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок: в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 45 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; беременность; лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе); применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); соблюдение гипонатриевой диеты (менее 1000 мэкв/сут), детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по применению. С осторожностью: у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 45–59 мл/мин); в период грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина. Доза препарата Глюкофаж[®] Лонг в форме таблеток с пролонгированным высвобождением подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ*: со стороны нервной системы: часто — нарушение вкуса (металлический привкус во рту); со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*: лактоацидоз является редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять клиренс креатинина: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и 2–4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: отпускают 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 для дозировки 500 мг действительна с 6 декабря 2017 г.; для дозировки 750 мг действительна с 19 марта 2018 г.; для дозировки 1000 мг действительна с 13 апреля 2018 г. Соответствует CCDS V 6.0.

1. GelShield Diffusion System, Parehr W099/47128. 2. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets — results of a retrospective cohort study. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20: 565–72. 3. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended release metformin formulation. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721–729. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Глюкофаж[®] Лонг. 5. Derosa, G., D'Angelo, A., Romano, D., & Maffioli, P. (2017). Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. Drug design, development and therapy, 11, 1481 – 1488.

ООО «Мерк»; 115054, Москва, ул. Валуева, д. 35
Тел.: +7(495) 937-33-04, факс: +7(495) 937-33-05; www.merck.ru

MERCK