

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Реализованные модели и перспективы управления нарушениями липидного обмена. Концепция центров по редким заболеваниям в липидологии

Организация работы липидных центров в Российской Федерации — новые возможности

Молекулярно-метаболические особенности изменения чувствительности тромбоцитов к антитромбоцитарной терапии у больных с ИБС до и после коронарного шунтирования

Биохимические маркеры коронарного атеросклероза: построение моделей, оценка прогностической значимости

Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ИБС: данные наблюдательного регистра РЕГАТА-1

Многоцентровое исследование: каротидная эндартерэктомия в первые часы после ишемического инсульта

С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень

В ФОКУСЕ:

Атеросклероз и атеротромбоз

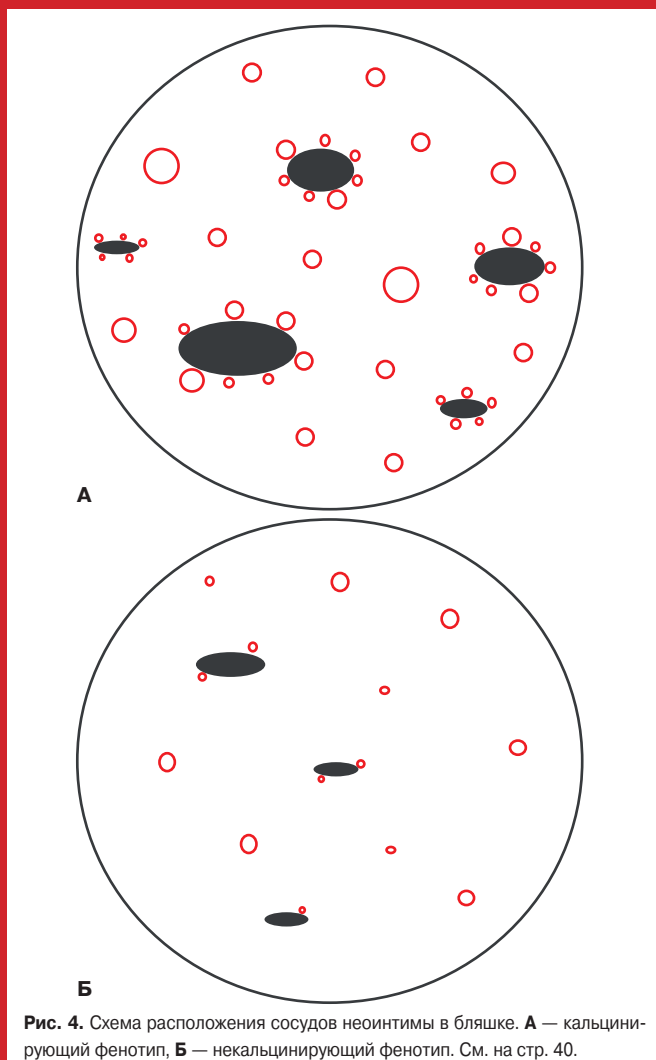


Рис. 4. Схема расположения сосудов неоинтимы в бляшке. А — кальцинирующий фенотип, Б — некальцинирующий фенотип. См. на стр. 40.



**Автоматизированные процессы
лабораторных исследований**



**Тест-системы ведущих мировых
и российских производителей**



**Эффективная система
обеспечения качества**



**Многоуровневая система
контроля качества**



**Собственная система
транспортировки
биоматериалов
(ж/д, авиа, курьерская служба)**

invitro.ru

Команда **ИНВИТРО** – это специалисты из разных областей и профессий. Вместе мы находим оптимальное решение конкретных задач, используя наши знания и навыки.





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, EBSCO, DOAJ

**Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2019) 2,710
импакт-фактор (2019) 1,668**

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**

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

№ 26 (6) 2021

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Кашталап В. В. (Кемерово) д.м.н.

Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Ревшвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ НОМЕРА

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Явелов И. С. (Москва)

Адрес Редакции:

119049, Москва,

ул. Шаболовка, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силицея-Полиграф”

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (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)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

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

Отдел распространения *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.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, EBSCO, DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2019) 2,710
Impact-factor (2019) 1,668

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

Instructions for authors:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.roscardio.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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 26 (6) 2021

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekyan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Corresponding
member of RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITORS OF THE ISSUE

Yury I. Grinshtein (Krasnoyarsk)

Igor S. Yavelov (Moscow)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)

Oleg Yu. Atkov (Moscow)

Grigory P. Arutyunov (Moscow)

Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)

Valery V. Gafarov (Novosibirsk)

Anatoly V. Govorin (Chita)

Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow)

Dmitry V. Duplyakov (Samara)

Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)

Anna V. Kontsevaya (Moscow)

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)

Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)

Sergey V. Nedogoda (Volgograd)

Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)

Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)

Igor V. Pershukov (Voronezh)

Konstantin V. Protasov (Irkutsk)

Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)

Elena A. Khludeeva (Vladivostok)

Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)

Stefan Anker (Germany)

Salim Berkinbayev (Kazakhstan)

Richard Ceska (Czech Republic)

Francesco Cosentino (Italy)

Roberto Ferrari (Italy)

Jean Charles Fruchart (France)

Vladimir Gabinsky (USA)

Vladimir Kovalenko (Ukraine)

Michel Komajda (France)

Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Fausto J. Pinto (Portugal)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Panagiotis Vardas (Greece)

Margus Viigimaa (Estonia)

Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Andreeva, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*

Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

7 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

8 Clinical medicine updates: a review of international news

ЛУЧШИЕ ПРАКТИКИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

BEST PRACTICES FOR ORGANIZATION OF CARDIAC CARE IN THE CONSTITUENT ENTITIES OF THE RUSSIAN FEDERATION

Алиева А. С., Реутова О. В., Павлюк Е. И., Дупляков Д. В., Хрипун А. В., Ефимова И. П., Гурьянова Ю. А., Тимошенко Е. С., Некрасов А. А., Намитокон А. М., Зафираки В. К., Космачева Е. Д., Корнева В. А., Везикова Н. Н., Скопец И. С., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В. Реализованные модели и перспективы управления нарушениями липидного обмена. Концепция центров по редким заболеваниям в липидологии

9 Alieva A. S., Reutova O. V., Pavlyuk E. I., Duplyakov D. V., Khripun A. V., Efimova I. P., Guryanova Yu. A., Timoshchenko E. S., Nekrasov A. A., Namitokov A. M., Zafiraki V. K., Kosmacheva E. D., Korneva V. A., Vezikova N. N., Skopets I. S., Zvartau N. E., Shlyakhto E. V. Implemented models and perspectives of managing lipid metabolism disorders. Concept of rare lipid disease centers

Ежов М. В., Барбараш О. Л., Воевода М. И., Гуревич В. С., Везикова Н. Н., Садыкова Д. И., Сергиенко И. В., Кашталап В. В., Мешков А. Н., Дупляков Д. В., Соколов А. А., Бойцов С. А. Организация работы липидных центров в Российской Федерации — новые возможности

16 Ezhov M. V., Barbarash O. L., Voevoda M. I., Gurevich V. S., Vezikova N. N., Sadykova D. I., Sergienko I. V., Kashtalap V. V., Meshkov A. N., Duplyakov D. V., Sokolov A. A., Boytsov S. A. Organization of lipid centers operation in the Russian Federation — new opportunities

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Гончаров М. Д., Гринштейн Ю. И., Савченко А. А., Косинова А. А. Молекулярно-метаболические особенности изменения чувствительности тромбоцитов к антитромбоцитарной терапии у больных с ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования

24 Goncharov M. D., Grinshtein Y. I., Savchenko A. A., Kosinova A. A. Molecular and metabolic characteristics of changes in the platelet sensitivity to antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease before and after coronary artery bypass grafting

Осяев Н. Ю., Богданов Л. А., Мухамадияров Р. А., Шаббаев А. Р., Шишкова Д. К., Маркова В. Е., Груздева О. В., Кутихин А. Г. Закономерности стабилизации атеросклеротической бляшки при различных сценариях кальцификации и васкуляризации неоинтимы

34 Osyayev N. Yu., Bogdanov L. A., Mukhamadiyarov R. A., Shabaev A. R., Shishkova D. K., Markova V. E., Gruzdeva O. V., Kutikhin A. G. Regularities of plaque stabilization in various scenarios of neointimal calcification and vascularization

Жаткина М. В., Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. Б., Макарова Ю. К., Литинская О. А., Богданова Н. Л., Руденко Б. А., Драпкина О. М. Биохимические маркеры коронарного атеросклероза: построение моделей и оценка их прогностической значимости для верификации выраженности поражения

43 Zhatkina M. V., Metelskaya V. A., Gavrilova N. E., Yarovaya E. B., Makarova Yu. K., Litinskaya O. A., Bogdanova N. L., Rudenko B. A., Drapkina O. M. Biochemical markers of coronary atherosclerosis: building models and assessing their prognostic value regarding the lesion severity

Комаров А. Л., Шахматова О. О., Коробкова В. В., Новикова Е. С., Гуськова Е. В., Яровая Е. Б., Балахоннова Т. В., Шулешова А. Г., Панченко Е. П. Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной антиромботической терапии РЕГАТА-1

51 Komarov A. L., Shakhmatova O. O., Korobkova V. V., Novikova E. S., Guskova E. V., Yarovaya E. B., Balakhonova T. V., Shuleshova A. G., Panchenko E. P. Risk factors and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the observational registry of long-term antithrombotic therapy REGATTA-1

Наджафов Р. Н. Взаимосвязь между сосудистым возрастом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом

61 Najafov R. N. Relationship between vascular age and atherosclerosis-related cardiovascular diseases

Солдатова А. М., Кузнецов В. А., Горбатенко Е. А., Енина Т. Н., Малишевский Л. М.
Прогнозирование 5-летней выживаемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии

Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Чернявский М. А., Кравчук В. Н., Матусевич В. В., Черных К. П., Шаббаев А. Р., Шукуров И. Х., Багдавадзе Г. Ш., Луценко В. А., Султанов Р. В., Вайман Е. Ф., Порханов В. А., Хубулава Г. Г.
Многоцентровое исследование: каротидная эндартэректомиа в первые часы после ишемического инсульта

Драпкина О. М., Бойцов С. А., Омеляновский В. В., Концевая А. В., Лукьянов М. М., Игнатиева В. И., Деркач Е. В.
Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации

Лясникова Е. А., Куулар А. А., Павловская А. В., Власенко А. Н., Козленок А. В., Бабенко А. Ю., Ситникова М. Ю., Шляхто Е. В.
Влияние ожирения на эхокардиографические особенности и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса левого желудочка: нерешенные вопросы

Осокина А. В., Каретникова В. Н., Рыженкова С. Н., Поликутина О. М., Иванова А. В., Груздева О. В., Барбараш О. Л.
Биохимические маркеры фиброза и глобальная деформация миокарда в диагностике и прогнозировании диастолической дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Ромашченко О. В.
Персонализированные подходы к назначению триметазидина в качестве цитопротектора у пациентов с ишемической болезнью сердца

Терещенко С. Н., Руксин В. В., Гапонова Н. И., Ткачева О. Н., Дупляков Д. В., Скибицкий В. В.
Подходы к лечению неконтролируемой артериальной гипертензии. Место препарата Физиотенз®

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Алиева А. С., Павлюк Е. И., Алборова Э. М., Звартау Н. Э., Конради А. О., Катапано А. Л., Шляхто Е. В.
Системы поддержки принятия решений при нарушениях липидного обмена: актуальность, перспективы

Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н.
С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень

67 Soldatova A. M., Kuznetsov V. A., Gorbatenko E. A., Enina T. N., Malishevsky L. M.
Prediction of 5-year survival in patients with heart failure and implanted cardiac resynchronization therapy devices

76 Kazantsev A. N., Vinogradov R. A., Chernyavsky M. A., Kravchuk V. N., Matusevich V. V., Chernykh K. P., Shabaev A. R., Shukurov I. H., Bagdavazde G. Sh., Lutsenko V. A., Sultanov R. V., Vaiman E. F., Porkhanov V. A., Khubulava G. G.
Multicenter study: carotid endarterectomy in the first hours after ischemic stroke

81 Drapkina O. M., Boytsov S. A., Omelyanovskiy V. V., Kontsevaya A. V., Loukianov M. M., Ignatieva V. I., Derkach E. V.
Socio-economic impact of heart failure in Russia

90 Lyasnikova E. A., Kuular A. A., Pavlovskaya A. V., Vlasenko A. N., Kozlenok A. V., Babenko A. Yu., Sitnikova M. Yu., Shlyakhto E. V.
Impact of obesity on echocardiographic parameters and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: unanswered questions

100 Osokina A. V., Karetnikova V. N., Ryzhenkova S. N., Polikutina O. M., Ivanova A. V., Gruzdeva O. V., Barbarash O. L.
Fibrosis biomarkers and global myocardial strain in the diagnosis and prediction of diastolic dysfunction in patients with myocardial infarction and preserved ejection fraction

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

106 Romashchenko O. V.
Personalized trimetazidine prescription as a cytoprotective agent in patients with coronary artery disease

115 Tereshchenko S. N., Ruksin V. V., Gaponova N. I., Tkacheva O. N., Duplyakov D. V., Skibitsky V. V.
Approaches to the treatment of uncontrolled hypertension. Place of the Physiotens®

LITERATURE REVIEWS

124 Alieva A. S., Pavlyuk E. I., Alborova E. M., Zvartau N. E., Konradi A. O., Katapano A. L., Shlyakhto E. V.
Clinical decision support system for lipid metabolism disorders: relevance and potential

128 Utkina E. A., Afanasyeva O. I., Pokrovsky S. N.
C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target

Глубокоуважаемые коллеги,

Перед Вами номер Российского кардиологического журнала, посвященный нарушениям липидного обмена, атеросклерозу и связанным с ним сердечно-сосудистым заболеваниям. Это одна из наиболее динамично развивающихся областей современной кардиологии и представленные публикации — несомненное тому свидетельство.

В двух обстоятельных работах Алиевой А. С. и соавт. и Ежова М. В. и соавт., подготовленных под руководством главных кардиологов МЗ России академиков Е. В. Шляхто и С. А. Бойцова, обсуждается успешный опыт функционирования липидных центров в Российской Федерации (РФ) и перспективы по развитию новых моделей, которые позволят оптимизировать оказание помощи пациентам с нарушениями липидного обмена на популяционном уровне, в т.ч. диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии.

Раздел “Оригинальные статьи” посвящен фундаментальным проблемам атеросклероза, стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). В работе Жаткиной М. В. и соавт. изучается прогностическая значимость различных биомаркеров в неинвазивной диагностике атеросклероза коронарных артерий. Осяев Н. Ю. и соавт. показали особенности кальцификации и васкуляризации атеросклеротических бляшек экстракраниальных артерий, определяющих их нестабильный характер и риск развития острого нарушения мозгового кровообращения. В работе Наджафова Р. Н. изучается взаимосвязь между сосудистым возрастом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом.

Две работы посвящены актуальным вопросам антитромботической терапии. Комаров А. Л. и соавт. представили результаты наблюдательного регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1. Авторы установили предикторы развития кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и оптимизировали шкалу риска кровотечений у пациентов с ИБС, длительно получающих антиагрегантную терапию, что имеет важное значение для клинической практики. В статье Гончарова М. Д. и соавт. обсуждаются молекулярно-метаболические особенности изменения чувствительности тромбоцитов к антитромбоцитарной терапии у больных с ИБС.

Казанцев А. Н. и соавт. анализируют результаты каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) в острейшем периоде ишемического инсульта (ИИ), полученные в рамках многоцентрового исследования.

Обращаем внимание читателей на ряд работ, посвященных ХСН. Драпкина О. М. и соавт. посредством моделирования оценивают социально-экономический ущерб, обусловленный ХСН в РФ. Солдатова А. М. и соавт. предлагают комплексную модель персонализированного отбора пациентов с ХСН на проведение сердечной ресинхронизирующей терапии. В статье Лясниковой Е. А. и соавт. обсуждается необходимость модификации алгоритма для постановки диагноза сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса и ориентацией на клинические персонализированные данные эхокардиографии с учетом наличия ожирения и индексации пороговых значений натрийуретических пептидов у пациентов, имеющих индекс массы тела ≥ 30 кг/м². Осокина А. В. и соавт. обсуждают роль биохимических маркеров фиброза (P1CP, P1HNP, галектин-3) в подостром периоде инфаркта миокарда с сохраненной фракцией выброса для прогнозирования и выявления диастолической дисфункции в постинфарктном периоде.

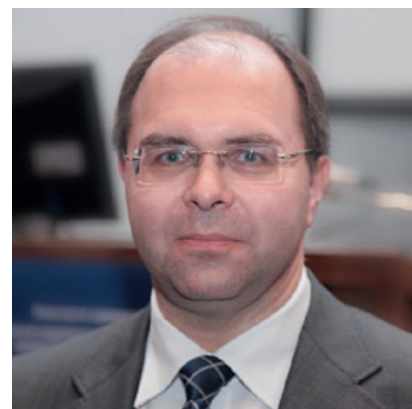
В разделе “Клиника и фармакотерапия” обсуждаются персонализированные подходы к назначению триметазидина при ИБС и место физитенза в лечении неконтролируемой артериальной гипертензии. Обращают внимание обзоры, посвященные С-реактивному белку и системе принятия решений при нарушениях липидного обмена.

Мы уверены, что публикуемые материалы будут полезны широкому кругу практикующих врачей, ученым и организаторам здравоохранения. Читайте, будет интересно!

Гринштейн Юрий Исаевич, д.м.н., профессор
Явелов Игорь Семенович, д.м.н.



Гринштейн Юрий Исаевич



Явелов Игорь Семенович

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Международная группа авторов, Gao, et al. (2021), подытожили факторы риска тяжёлого течения COVID-19. К ним относятся более старший возраст, мужской пол, коморбидные состояния: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, хронические болезни лёгких, сердца, печени и почек, а также опухоли, клинически выраженные иммунодефициты и селективные иммунодефициты, например, дефицит секреции интерферона 1; беременность. Характерными для заболевания лабораторными индикаторами являются лимфопения и эозинопения. Маркеры, указывающие на прогрессирование тяжести: лактатдегидрогеназа, прокальцитонин, С-реактивный белок, цитокины ИЛ-6, ИЛ-1бета, ферритин. Авторы добавляют, что на исходы влияют социально-экономический статус, диета, образ жизни, особенности географии, этническая принадлежность, вирусная нагрузка, начало лечения (день от первых симптомов), качество лечения.

(По данным: *Allergy*, 2021)

Авторы из Соединённого Королевства указывают на исследование серии случаев “затянувшегося COVID-19”, т.е. состояния после острого заболевания с сохранением умеренных и мягких симптомов, вызывающих дискомфорт (тяжесть и боли в грудной клетке, нехватка воздуха, сердцебиение, ортостатические симптомы и др.). Dani, et al. (2021) указывают на то, что у пациентов имелась дисфункция автономной нервной системы, обусловленная иммунной или непосредственно вирусной невропатией. В частности, описаны случаи аутоантителообразования к альфа- и бета-адренорецепторам, к мускариновым рецепторам.

(По данным: *Clin Med (London)*, 2021)

Китайские авторы (Qin, et al., 2021) провели метаанализ количественной ассоциации потребления жареной пищи и риска смерти в общем и от сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции. Получена линейная связь между количеством потребляемой жареной пищи и сердечно-сосудистым риском. Общее отношение рисков между самым высоким и самым низким потреблением было 1,28 для сердечно-сосудистых событий, но 1,02 для сердечно-сосудистой, 1,03 для общей смертности.

(По данным: *Heart BMJ*, 2021)

Приводятся данные протокола LAAOS III, посвящённого оценке закрытия ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий. Whitlock, et al. (2021) включили 2,4 тыс. участников в группу вмешательства и столько же в группу без закрытия ушка; со средним возрастом 71 год и средним баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc — 4,2. После вмешательства большинство участников продолжали принимать пероральные антикоа-

гулянты. Авторы заключают, что после вмешательства и на фоне продолжения приёма антикоагулянтов риск инсульта и других кардиоэмболических событий ниже в случае закрытия ушка левого предсердия.

(По данным: *NEJM*, 2021)

Авторы Trifan, et al. (2021) провели метаанализ исследований двойной антитромбоцитарной терапии для предотвращения инсульта. Были включены данные 27 тыс. пациентов, качество доказательных данных было умеренным и низким. В сравнении с монотерапией двойная антитромбоцитарная терапия снижает риск инсульта и комбинированных событий. Однако повышается риск больших геморрагий, за исключением периода менее 30 дней применения двух препаратов (и если это не комбинация тикагрелора и ацетилсалициловой кислоты).

(По данным: *Circulation*, 2021)

Японские авторы (Wang, et al., 2021) обратились к вопросу взаимосвязи отказа от курения и изменения массы тела. Включено почти 70 тыс. участников, прошедших опрос в начале и в конце исследования, с наблюдением в среднем 15 лет. Они были разделены по уровню курения на 5 групп, оценивалось также изменение массы тела. Показано, что 1) отказ от курения ведёт к увеличению массы тела, однако 2) увеличение массы тела не повышает риск сердечно-сосудистой патологии, т.е. не нивелирует протективного эффекта отказа от курения.

(По данным: *Heart BMJ*, 2021)

Сообщаются данные крупного исследования у атлетов распространённости миокардита, связанного с инфекцией SARS-CoV-2. Krumholz, et al. (2021) изучили данные магнитно-резонансного исследования 1,6 тыс. (60% мужчин) спортсменов с положительным тестом на вирус. Миокардит был диагностирован у 2,3%, или у 37 человек (27 мужчин). Отмечены особенности: только у 9 были симптомы, основным из которых была боль в груди; в случае субклинически протекавшего миокардита только у 8 из 28 имелись изменения инструментальных данных, и у 5 из 9 клинически проявлявшегося.

(По данным: *NEJM*, 2021)

Приводятся данные изучения алендроновой кислоты и деносумаба (denosumab) при стенозе устья аорты. Pawade, et al. (2021) провели плацебо-контролируемый двойной слепой протокол у 150 пациентов, средний возраст 72 года, 21% женщин, с кальцифицированным стенозом устья аорты. Результаты исследования негативные: ни деносумаб, ни алендроновая кислота не повлияли на развитие кальциноза за 6 мес., при том, что лабораторные показатели влияния на метаболизм кальция имели место.

(По данным: *Circulation*, 2021)



Реализованные модели и перспективы управления нарушениями липидного обмена. Концепция центров по редким заболеваниям в липидологии

Алиева А. С.¹, Реутова О. В.¹, Павлюк Е. И.¹, Дупляков Д. В.^{2,9}, Хрипун А. В.³, Ефимова И. П.¹, Гурьянова Ю. А.¹⁰, Тимошенко Е. С.⁴, Некрасов А. А.⁴, Намитокоев А. М.^{5,7}, Зафираки В. К.^{6,7}, Космачева Е. Д.^{5,6}, Корнева В. А.⁸, Везикова Н. Н.⁸, Скопец И. С.⁸, Звартау Н. Э.¹, Шляхто Е. В.¹

Несмотря на достигнутые успехи последнего десятилетия в липидологии, контроль дислипидемии на популяционном уровне в Российской Федерации, как и в целом ряде европейских стран, остается неудовлетворительным. Очевидна необходимость новых организационных подходов к решению проблемы на региональном и федеральном уровнях. В данной публикации представлен обзор реализованных проектов и успешный опыт функционирования липидных центров в Российской Федерации, а также перспективы по развитию новых моделей, которые позволят оптимизировать оказание помощи пациентам с нарушениями липидного обмена на популяционном уровне.

Ключевые слова: дислипидемии, популяционная стратегия, липидные центры.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ³ГБУЗ Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону; ⁴Городской кардиологический диспансер, Нижний Новгород; ⁵ГБУЗ здравоохранения Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар; ⁶ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2 Минздрава Краснодарского края, Краснодар; ⁷ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар; ⁸ГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск; ⁹ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара; ¹⁰ГБУЗ НО Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. Б. А. Королева, Нижний Новгород, Россия.

Алиева А. С. — врач-кардиолог, к.м.н., зав. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза, руководитель Центра Атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Реутова О. В. — врач-кардиолог, н.с. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза, ORCID: 0000-0002-0395-3814, Павлюк Е. И.* — врач-кардиолог, м.н.с. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза, специалист группы по продвижению инновационных технологий в регионах Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0108-5996, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, директор НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Хрипун А. В. — к.м.н., главный кардиолог Ростовской области, зам. главного врача по медицинской части, директор Сосудистого центра, ORCID: нет, Ефимова И. П. — врач-кардиолог, зам. главного врача по клинико-экспертной работе, ORCID: нет, Гурьянова Ю. А. — врач-кардиолог, главный внештатный специалист Минздрава Нижегородской области, зав. приемным отделением с консультативной поликлиникой, ORCID: нет, Тимошенко Е. С. — врач-кардиолог, зав. диспансером и Ревматологическим центром «Городская клиническая

больница № 5», ORCID: 0000-0003-2132-6467, Некрасов А. А. — д.м.н., профессор, научный консультант диспансера и Ревматологического центра «Городская клиническая больница № 5», ORCID: 0000-0003-3325-4405, Намитокоев А. М. — врач-кардиолог, к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2, ORCID: 0000-0002-5866-506X, Зафираки В. К. — д.м.н., профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-3883-8696, Космачева Е. Д. — д.м.н., профессор, главный кардиолог Краснодарского края, ORCID: 0000-0001-8600-0199, Корнева В. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0003-2231-4695, Везикова Н. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии медицинского института, ORCID: 0000-0002-8901-3363, Скопец И. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии медицинского института, ORCID: 0000-0002-5157-5547, Звартау Н. Э. — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЛО — льготное лекарственное обеспечение, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, РКО — Российское кардиологическое общество, РФ — Российская Федерация, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, DLCN — Dutch Lipid Clinic Network, EAS — Европейское общество по изучению атеросклероза, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

Рукопись получена 05.06.2021

Рецензия получена 16.06.2021

Принята к публикации 21.06.2021



Для цитирования: Алиева А. С., Реутова О. В., Павлюк Е. И., Дупляков Д. В., Хрипун А. В., Ефимова И. П., Гурьянова Ю. А., Тимошенко Е. С., Некрасов А. А., Намитокоев А. М., Зафираки В. К., Космачева Е. Д., Корнева В. А., Везикова Н. Н., Скопец И. С., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В. Реализованные модели и перспективы управления нарушениями липидного обмена. Концепция центров по редким заболеваниям в липидологии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4538. doi:10.15829/1560-4071-2021-4538

Implemented models and perspectives of managing lipid metabolism disorders. Concept of rare lipid disease centers

Alieva A. S.¹, Reutova O. V.¹, Pavlyuk E. I.¹, Duplyakov D. V.^{2,9}, Khripun A. V.³, Efimova I. P.¹, Guryanova Yu. A.¹⁰, Timoshchenko E. S.⁴, Nekrasov A. A.⁴, Namitokov A. M.^{5,7}, Zafiraki V. K.^{6,7}, Kosmacheva E. D.^{5,6}, Korneva V. A.⁸, Vezikova N. N.⁸, Skopets I. S.⁸, Zvartau N. E.¹, Shlyakhto E. V.¹

Despite the advances in lipidology over the past decade, the control of dyslipidemia at the population level in Russia, as in a number of European countries, remains unsatisfactory. The need for novel organizational approaches to solving the

problem at the regional and federal levels is obvious. This publication provides an overview of the implemented projects and the successful practical experience of lipid centers in Russia, as well as the prospects for the development of novel

models that will optimize the care provision for patients with lipid metabolism disorders at the population level.

Keywords: dyslipidemias, population-based strategy, lipid centers.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ³Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don; ⁴City Cardiology Dispensary, Nizhny Novgorod; ⁵S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; ⁶Regional Clinical Hospital № 2, Krasnodar; ⁷Kuban State Medical University, Krasnodar; ⁸Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ⁹Samara State Medical University, Samara; ¹⁰B. A. Korolev Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia.

Alieva A. S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Reutova O. V. ORCID: 0000-0002-0395-3814, Pavlyuk E. I.* ORCID: 0000-0002-0108-5996, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Khripun A. V. ORCID: none, Efimova I. P. ORCID:

none, Guryanova Yu. A. ORCID: none, Timoshchenko E. S. ORCID: 0000-0003-2132-6467, Nekrasov A. A. ORCID: 0000-0003-3325-4405, Namitkov A. M. ORCID: 0000-0002-5866-506X, Zafiraki V. K. ORCID: 0000-0003-3883-8696, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-8600-0199, Korneva V. A. ORCID: 0000-0003-2231-4695, Vezikova N. N. ORCID: 0000-0002-8901-3363, Skopets I. S. ORCID: 0000-0002-5157-5547, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: pavlyuk_ei@almazovcentre.ru

Received: 05.06.2021 **Revision Received:** 16.06.2021 **Accepted:** 21.06.2021

For citation: Alieva A. S., Reutova O. V., Pavlyuk E. I., Duplyakov D. V., Khripun A. V., Efimova I. P., Guryanova Yu. A., Timoshchenko E. S., Nekrasov A. A., Namitkov A. M., Zafiraki V. K., Kosmacheva E. D., Korneva V. A., Vezikova N. N., Skopets I. S., Zvartau N. E., Shlyakhto E. V. Implemented models and perspectives of managing lipid metabolism disorders. Concept of rare lipid disease centers. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4538. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4538

Дислипидемия является одним из ключевых модифицируемых факторов риска, несвоевременное выявление и коррекция которого приводит к росту заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения. Несмотря на убедительные данные о ключевой роли нарушений липидного обмена в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, единую позицию европейских и отечественных рекомендаций о необходимости снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), результаты исследований последнего десятилетия наглядно демонстрируют недостаточно эффективный контроль дислипидемии на популяционном уровне. Так, исследование DA VINCI, в котором проводилась оценка эффективности как первичной, так и вторичной профилактики ССЗ более чем в 18 европейских странах, продемонстрировало существенный разрыв между действующими клиническими рекомендациями 2019г и реальной клинической практикой — в среднем только 33% пациентов достигали целевых значений ЛНП. Среди пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) на фоне приема гиполипидемической терапии только 17% и 22% пациентов достигали значений ЛНП <1,4 ммоль/л в рамках первичной и вторичной профилактики, соответственно [1].

Среди возможных проблем, которые приводят к неудовлетворительному контролю дислипидемии, можно выделить: 1) погрешности в стратификации ССР у пациентов, преимущественно в рамках первичной профилактики; 2) отсутствие преемственности в ведении пациентов с нарушениями липидного обмена; 3) низкую приверженность пациентов к гиполипидемической терапии; 4) ограниченную доступность процедур афереза и программ льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) тремя основными линиями гиполипидемических препаратов, особенно, в рамках первичной профилактики.

Пациенты с нарушениями липидного обмена представляют собой крайне разнородную группу, для управления которой необходима грамотная стратификация риска с выбором соответствующего метода коррекции. За последние десятилетия достигнуты серьезные успехи в лечении пациентов высокого и очень высокого ССР за счет внедрения высокотехнологичной медицинской помощи и мероприятий вторичной профилактики. Тем не менее, согласно парадоксу Роуза, на популяционном уровне большинство сердечно-сосудистых событий возникают у пациентов категорий промежуточного и низкого риска в силу их многочисленности и разнородности. В связи с этим работа с данными когортами пациентов обладает наибольшим потенциалом изменения стратегических показателей в долгосрочной перспективе. Все это подчеркивает необходимость совершенствования системы управления нарушениями липидного обмена с разработкой критериев направления в экспертные липидные центры, выполняющие функцию центров компетенций и решающих наиболее сложные задачи по диагностике и лечению нарушений липидного обмена.

Организация помощи пациентам с семейной гиперхолестеринемией

В рамках первичной профилактики наибольшую сложность вызывает идентификация пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии (СГХС). Несмотря на достигнутые успехи в области генетического тестирования в дополнение к новым технологиям лечения, частота выявления и адекватного ведения пациентов с СГХС остается невысокой, особенно, с учетом полученных данных о распространенности в популяции гетерозиготной формы 1:200-1:250 [2]. Развитие общенациональных программ клинического и генетического скрининга способствует обеспечению раннего выявления и адекватного управления заболеванием по-



Рис. 1. Организационная структура липидной службы.

Сокращение: ВМП — высокотехнологичная медицинская помощь.

средством оценки данных каскадного скрининга, изменения образа жизни, а также своевременного фармакологического вмешательства. Так, созданные в 1994г в Нидерландах, а в 2009г в Италии, модели Национальной программы скрининга СГХС, ставшие логичным продолжением научных проектов по их клиническим и генетическим особенностям, а также популяризация проблемы на национальном уровне, продемонстрировали эффективность в управлении ССР в данной категории пациентов [3, 4].

С 2015г успешно функционирует проект Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) — EAS FH Studies Collaboration, целью которого явилась консолидация усилий по выявлению и лечению пациентов с СГХС [5]. В данной инициативе принимает участие Национальное общество по изучению атеросклероза в Российской Федерации (РФ), в рамках деятельности которого осуществляется ведение наблюдательного регистра “Ренессанс” с целью оценки распространенности заболевания согласно клиническим критериям диагностики. Ведение подобного регистра позволило привлечь внимание к данной проблеме и существенно увеличить процент выявления пациентов с СГХС. В настоящий момент регистр EAS насчитывает >62 тыс. пациентов из 62 стран, среди которых 41 тыс. пациентов — лица с определенным или вероятным диагнозом СГХС согласно клиническим и/или генетическим критериям. Информация с последними данными по ведению регистра СГХС доступна на сайте EAS: <https://www.eas-society.org/>.

Одним из ключевых вопросов, касающихся пациентов с СГХС в РФ, является возможность обеспечения дорогостоящими классами гиполипидемических препаратов и процедурами афереза. Следует отметить, что большинство из них получают терапию в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых событий. В связи с этим ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова” Минздрава России при поддержке Российского кардиологического общества (РКО) инициировал создание регистра пациентов с подозрением на СГХС (6 и более баллов по шкале Голландских липидных клиник) [6], в рамках которого обеспечивается генетическое тестирование. Данный регистр, охватывающий целый ряд регионов РФ, рассматривается в перспективе как возможный инструмент выбора категорий для ЛЛО гиполипидемической терапией, в т.ч. на основе позитивных результатов генетического тестирования.

Практические аспекты организации оказания помощи пациентам с нарушениями липидного обмена. Проект EAS и РКО — Lipid Clinics Network

EAS инициирован проект **Lipid Clinics Network (сеть Липидных центров)**, целью которого явилось внедрение общеевропейских стандартов диагностики и лечения нарушений липидного обмена, а также обеспечение преемственности ведения данной категории пациентов на локальном, региональном и федеральном уровнях. В соответствии с этим разработана возможная организационная структура липидной службы и проработан механизм двуправ-

ленного взаимодействия между “точками опоры” на региональном и локальном уровне (рис. 1). Центры федерального и регионального уровня осуществляют клиническую, научную и образовательную функции с различным набором компетенций — “разведение” потоков пациентов для предоставления возможности углубленного обследования пациентов групп риска в специализированных центрах без большой длительности ожидания первичной консультации; проведение специализированных обучающих мероприятий для врачей различных специальностей (терапевтов, кардиологов, эндокринологов и дерматологов), обеспечивают разработку и внедрение инновационных подходов, проведение телемедицинских консультаций с целью удаленного консультирования сложных случаев нарушений липидного обмена.

Критериями для направления в липидные центры регионального и федерального уровня являются:

- выраженная гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина $>8,0$ ммоль/л и/или ЛНП $>5,0$ ммоль/л, и/или триглицеридов >10 ммоль/л), требующая определения оптимальной тактики ведения пациента (показания к высокодозной и/или комбинированной терапии гиполипидемическими препаратами, в т.ч. моноклональными антителами);
- сердечно-сосудистые события/ССЗ в возрасте до 50 лет, в т.ч. реваскуляризация вследствие атеросклеротического поражения сосудистого русла (необходима своевременная, “агрессивная” вторичная профилактика);
- трудности подбора гиполипидемической терапии (непереносимость, побочные эффекты, сопутствующие заболевания).

При этом следует дифференцировать группы пациентов, которым необходима консультация в липидных центрах для оптимизации диагностики и лечения, и группы динамического наблюдения, которые в силу тяжести течения заболевания требуют наблюдения в рамках специализированного центра. Подобное “разведение” потоков пациентов обеспечит возможность своевременного углубленного обследования без необоснованного увеличения количества липидных центров.

Для внедрения европейских стандартов в реальную клиническую практику совместно с ключевыми европейскими экспертами по изучению проблем атеросклероза проводится работа по разработке алгоритма для создания системы поддержки принятия решений, которая будет использоваться в качестве вспомогательного инструмента при оценке степени риска и определении тактики ведения пациента в соответствии с последними рекомендациями по лечению нарушений липидного обмена.

В рамках образовательной и консультативной деятельности необходимо проведение специализированных обучающих мероприятий для терапевтов,

кардиологов, эндокринологов и дерматологов (ввиду распространенности кожных проявлений при наследственных формах нарушений липидного обмена), а также активное проведение телемедицинских консультаций сложных случаев нарушений липидного обмена, в т.ч. с привлечением международных экспертов. Так, в феврале 2020г на базе Телемедицинского центра ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова” Минздрава России состоялась первая онлайн-консультация для регионов РФ с привлечением профессора А.Л. Катапано. Три региона-участника вынесли на обсуждение сложные клинические случаи, в ходе которого консилиумом экспертов была скорректирована тактика ведения 6 пациентов с тяжелыми комбинированными генетически детерминированными дислипидемиями.

В настоящее время в рамках проекта по созданию центров по редким заболеваниям в липидологии и в соответствии с предлагаемой организационной структурой липидной службы, ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова” Минздрава России, являющимся в предложенной структуре звеном федерального порядка, проработан механизм двунаправленного взаимодействия с липидными центрами регионального порядка в Ростовской области, Самарской области, Республике Чувашия и Нижнем Новгороде с обеспечением возможностями генетического тестирования пациентов с подозрением на тяжелые наследственные нарушения липидного обмена, ассоциированные как с повышением уровня ЛНП, так и гипертриглицеридемией, гиперлипопротеидемией (а).

Успешный региональный опыт функционирования липидных центров

Республика Карелия

С целью выявления пациентов с тяжелой дислипидемией и подбора персонифицированной гиполипидемической терапии в Республике Карелия был создан Липидный центр на базе Лаборатории клинической эпидемиологии Медицинского института Петрозаводского государственного университета.

Задачами работы липидного центра являются:

- Обеспечение в Республике Карелия квалифицированной консультативно-диагностической и лечебно-профилактической помощи на амбулаторном этапе лицам с тяжелыми нарушениями липидного обмена и/или ранним агрессивным течением атеросклероза, и/или непереносимостью гиполипидемических препаратов;
- Стандартизация в регионе лечебно-диагностических подходов в ведении пациентов с ССЗ, ассоциированными с атеросклерозом, и пациентов высокого и очень высокого риска их развития, включая внедрение в практику новых методов обследования и лечения;
- Проведение научно-образовательных мероприятий, посвященных проблемам диагностики, эф-

фективным методам первичной и вторичной профилактики и инвазивного лечения дислипидемий;

- Разработка методических рекомендаций для организации “Школы здоровья для пациентов с дислипидемиями и их родственников”;

- Определение показаний к высокотехнологичным методам лечения (ингибиторы PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), осуществление последующего наблюдения пациентов, получающих данную терапию;

- Отбор пациентов с выраженными дислипидемиями для направления в специализированные федеральные липидные центры России с целью проведения консультирования по вопросам лечебных и реабилитационных мероприятий.

Определены следующие показания для направления пациентов на консультацию специалиста Липидного центра:

- Выраженная дислипидемия до начала гиполлипидемической терапии (общий холестерин $>7,8$ ммоль, ЛНП $>4,9$ ммоль/л) после исключения вторичных причин гиперлипидемии;

- Выраженная гипертриглицеридемия (>10 ммоль/л), резистентная к проводимой терапии;

- Ксантоматоз сухожилий в любом возрасте, липоидная дуга роговицы у лиц до 45 лет;

- Ранний дебют ишемической болезни сердца (ИБС) или острого нарушения мозгового кровообращения (до 40 лет);

- Пациенты, резистентные к терапии статинами, непереносимость статинов, недостижение целевых цифр липидного спектра на фоне стандартной гиполлипидемической терапии.

Финансирование ЛЛО пациентов, нуждающихся в терапии ингибиторами PCSK9, осуществляется в рамках ведомственной целевой программы, утвержденной приказом Министерства здравоохранения Республики Карелия от 24 декабря 2015г № 2504 “Предупреждение инвалидизации населения Республики Карелия”. Программа ежегодно пересматривается, добавляются новые подпрограммы, обновляется перечень лекарственных препаратов.

Благодаря подпрограммам “Кардиореабилитация” и “Отдельные мероприятия, направленные на обеспечение лекарственными препаратами граждан при хронических заболеваниях (состояниях), угрожающих жизни”, закупаются ингибиторы PCSK9 для пациентов с СГХС и с быстро прогрессирующим атеросклерозом.

В ходе работы Липидного центра создан регистр пациентов с СГХС (277 человек, средний возраст 48 лет), определена частота встречаемости СГХС в Карелии (1:300). Проводится генотипирование пациентов, выявлены новые мутации, определяющие развитие СГХС. Кроме того, проводится отбор и ведение пациентов, получающих терапию ингибиторами PCSK9. В настоящее время лечение препаратами данной группы полу-

чают 31 пациент (61% мужчины, возраст 39-74 года): 15 человек на терапии алирокумабом, 16 человек — эволокумабом. Разработан протокол ведения пациентов с примирением ингибиторов PCSK9, созданы памятки для врачей первичного звена и для пациентов, получающих терапию препаратами данной группы.

Краснодарский край

В Краснодарском крае созданы и функционируют два липидных кабинета — на базе ГБУЗ “НИИ-ККБ № 1” и ГБУЗ “ККБ № 2”, функционирующие при методической поддержке кафедры терапии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО “КубГМУ”.

Липидный кабинет на базе “НИИ-ККБ № 1” начал свою деятельность в марте 2017г, куда направляются для осуществления консультативно-диагностической помощи пациенты с подозрением на СГХС, а также пациенты с экстремально высоким ССР.

В 2019г начал работу кабинет по оказанию помощи пациентам с нарушениями липидного обмена на базе ГБУЗ “ККБ № 2”. Кабинет функционирует как структурное подразделение амбулаторного отделения кардиологии поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения (СКАЛ) ГБУЗ “ККБ № 2”. Организованная в 1989г как экспериментальный проект, в течение более чем 30 лет работы поликлиника СКАЛ оказывает пациентам г. Краснодара и Краснодарского края высококвалифицированную амбулаторную медицинскую помощь в качестве стационарозамещающей структуры, работающей во взаимодействии с диагностическим центром (также относящимся к ГБУЗ “ККБ № 2”), а особенностью организации ее работы является возможность проведения не только разовых консультаций, но и выполнения диагностических и лечебных вмешательств в рамках повторных визитов пациентов, в ходе которых проводится диагностический поиск и подбор/коррекция терапии.

Поскольку обе больницы являются головными медицинскими учреждениями Краснодарского края, пациенты липидных кабинетов получают возможность всестороннего лабораторного обследования и сосудистого скрининга — от неинвазивных методов (ультразвуковое исследование, кардиологические нагрузочные тесты) до компьютерной томографии-ангиографии и коронароангиографии. При необходимости возможна госпитализация в профильные отделения для выполнения оперативных вмешательств. Организация липидных кабинетов на базе больниц с мощным диагностическим потенциалом и наличием рентгенэндоваскулярной службы является оптимальным решением.

Показаниями для направления в кабинет нарушений липидного обмена являются (любой из перечисленных признаков):

- Общий холестерин >8 ммоль/л;
- Холестерин ЛНП $>4,9$ ммоль/л;

- Липопротеид (а) >30 мг/дл;
- Триглицериды >10 ммоль/л;
- Недостижение целевых уровней холестерина ЛНП на фоне максимально переносимых доз статинов;
- Сочетание атеросклеротического ССЗ с сахарным диабетом, а также быстрое прогрессирование атеросклероза, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами гиполипидемических препаратов.

Участие во всероссийском регистре позволяет формировать базу данных пациентов с СГХС, что облегчает внесение пациентов в региональные и федеральные льготные программы по обеспечению их препаратами из группы ингибиторов PCSK9. Еще одной функцией кабинетов является отбор пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией для участия в международных клинических исследованиях с перспективными гиполипидемическими молекулами. Специалисты липидных кабинетов, работая в качестве специалистов-кардиологов практического здравоохранения, являются также и сотрудниками кафедры терапии Кубанского Государственного Медицинского Университета и осуществляют образовательную деятельность среди ординаторов и врачей-кардиологов Краснодарского края.

Нижегородская область

Учитывая большую актуальность проблем сердечно-сосудистой заболеваемости, в марте 2019г на базе городского кардиологического диспансера ГKB № 5 Нижнего Новгорода создан областной липидный центр (далее — липидный центр), согласно приказу МЗ НО № 315-131/19П/од от 1 марта 2019г “Об областном липидном центре”.

Показания для направления в липидный центр (прописаны в приказе): гиперлипидемия (значения общего холестерина >7,5 ммоль/л, или ЛНП >4,9 ммоль/л, или триглицеридов >10 ммоль/л), требующая подбора высокодозовой и/или комбинированной терапии гиполипидемическими препаратами; раннее развитие ССЗ, в т.ч. реваскуляризации сосудистых бассейнов (до 55 лет), требующее агрессивной вторичной профилактики; подозрение на непереносимость гиполипидемической терапии, из-за развития побочных эффектов или при ее недостаточной эффективности; пациенты в сложных клинических ситуациях (например, сложная сочетанная патология) для решения вопроса о гиполипидемической терапии.

В липидный центр направляются пациенты с соответствующими показаниями из городских поликлиник и поликлиник районов области: из кабинетов первичной профилактики, от врачей-терапевтов, кардиологов, эндокринологов. Также маршрутизация пациентов в липидный центр предусматривает внутренний отбор (ведется на консультативном приеме кардиологами городского кардиологического диспансера, а также среди пациентов, выписанных из первичных сосудистых центров и кардиологиче-

ских отделений ГKB № 5 Н. Новгорода, которые при соответствующих показаниях направляются врачами стационара) и самообращение. По количеству пациентов пути направления в липидный центр распределяются сейчас следующим образом: внутренний отбор 78,1%, внешнее направление — 15,1%, самостоятельное обращение — 6,8%.

В связи с небольшой долей больных, направленных на лечение внешними медицинскими учреждениями, одним из приоритетных направлений работы липидного центра сегодня является широкое распространение информации относительно его функционирования, лечебно-консультативных возможностей и порядка направления на лечение пациентов с нарушениями липидного обмена. В течение 2020г проконсультировано 372 пациента (небольшое число консультаций связано с пандемией COVID-19 и соответствующими ограничениями). Под наблюдением находятся >40 пациентов с СГХС, 1 пациент с тяжелой семейной гипертриглицеридемией. В настоящее время в областном липидном центре регулярно наблюдается 73 пациента с уровнем ЛНП >4,9 ммоль/л, из которых 38 (52,1%) получают терапию ингибиторами PCSK9. Для получения ингибиторов PCSK9 основными источниками финансирования являются 1) средства ОМС (ресурс клинико-статистических групп) — 20 пациентов (52,6%) и 2) Федеральная льгота — 18 больных (47,4% от числа получающих данную терапию).

Все пациенты имеют ССЗ в анамнезе, в т.ч. ИБС (86,3%) и/или заболевания, связанные с атеросклерозом периферических артерий (45,2%). У более чем половины пациентов ИБС возникла в молодом возрасте (до 60 лет у женщин, до 55 у мужчин). Большинство пациентов имели в прошлом неоднократные сердечно-сосудистые события, а также анамнез реваскуляризации. Как результат, все наблюдавшиеся больные имеют очень высокий или экстремальный (по критериям Национального общества по изучению атеросклероза 2020) ССР (63,1% и 36,9%, соответственно). При этом в подгруппе пациентов, получавших ингибиторы PCSK9, доля лиц с экстремальным риском закономерно больше и составляет 55,3%.

Значительная часть пациентов липидного центра имеет наследственную предрасположенность к нарушениям липидного обмена. В том числе наличие родственных с определенной СГХС отмечено у 16 (21,9%) больных. Отягощенный семейный анамнез по ССЗ имели более трети пациентов (35,6%). По алгоритму Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) диагноз определенной СГХС был поставлен 26 (35,6%) больным, вероятной — 15 (20,5%), возможной — 14 (19,1%) больным. В итоге у 55 пациентов из 73 (75,3%), с различной степенью вероятности, можно было предположить наличие СГХС. Отсутствие ши-

роких возможностей генетического тестирования затрудняет постановку точного диагноза и затрудняет прогнозирование тактики лечения. Лечение больных с применением ингибиторов PCSK9 показало высокую эффективность в плане достижения целевых уровней ЛНП (хотя и применялось у наиболее тяжелых больных, среди которых больше половины имели экстремальный ССР). В ходе лечения уровень ЛНП снизился до значений $\leq 1,0$ ммоль/л у 23 (60,5%) больных, до показателей $\leq 1,4$ ммоль/л у 27 (71,1%) человек, до уровня $\leq 1,8$ ммоль/л — у 33 (86,8%) пациентов.

Перспективы

Формирование сети липидных клиник позволит эффективно реализовывать стратегию управления нарушениями липидного обмена как на уров-

не групп высокого риска, так и на популяционном уровне. Внедрение единых стандартов ведения дислипидемии обеспечит высокое качество помощи для каждого пациента, а сетевая структура — доступность консультации ведущих специалистов в сложных случаях. Идеология проекта по созданию сети Липидных центров подразумевает дальнейшее расширение структуры и “открытый” ее характер, вся информация о возможности вступления в Проект доступна на сайте РКО (доступно по ссылке: https://scardio.ru/proekty/sovместnye_proekty_s_amdzhem/proekt_evropeyskogo_obschestva_po_aterosklerozu_lipid_clinics_network/).

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

Литература/References

1. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al., 2020. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;zwaa047, doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
2. Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):7-13. (In Russ.) Ежов М. В., Близнюк С. А., Тмоян Н. А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполлипидемической терапии (РЕНЕССАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(5):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
3. Besseling J, Reitsma JB, Gaudet D, et al. Selection of individuals for genetic testing for familial hypercholesterolaemia: development and external validation of a prediction model for the presence of a mutation causing familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2017;38(8):565-73. doi:10.1093/eurheartj/ehw135.
4. Averna M, Cefalù AB, Casula M, et al. LIPIGEN Group. Familial hypercholesterolemia: The Italian Atherosclerosis Society Network (LIPIGEN). *Atheroscler Suppl*. 2017;29:11-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.001.
5. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration; Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries — The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018;277:234-55. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051.
6. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S1-8. doi:10.1016/j.jacl.2011.04.003.



Организация работы липидных центров в Российской Федерации — новые возможности

Ежов М. В.¹, Барбараш О. Л.^{2,3}, Воевода М. И.⁴, Гуревич В. С.⁵, Везикова Н. Н.⁶, Садыкова Д. И.⁷, Сергиенко И. В.¹, Кашталап В. В.^{2,3}, Мешков А. Н.⁸, Дупляков Д. В.⁹, Соколов А. А.¹⁰, Бойцов С. А.¹

Проект Национального общества по изучению атеросклероза (НОА)

В 2016г были подготовлены и опубликованы “Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах Российской Федерации”, в которых были описаны и представлены принципы маршрутизации пациентов с наследственными дислипидемиями, организация оказания им медицинской помощи в рамках существующей нормативно-правовой базы. В декабре 2018г Минздрав России одобрил клинические рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии: лица, имеющие тяжелую форму наследственной дислипидемии, получили основание для бесплатного обеспечения дорогостоящими липид-снижающими средствами и проведения лечения с использованием методов афереза липопротеидов. Вслед за европейскими, обновлены российские рекомендации по ведению нарушений липидного обмена, приняты новые, более низкие, целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности. В российской популяции имеет место высокая распространенность гиперхолестеринемии, включая семейную моногенную и полигенные формы. Следовательно, своевременное выявление и маршрутизация в липидный центр или кабинет к специалисту соответствующего профиля (кардиолог, липидолог), адекватное и современное назначение липид-снижающей терапии, в т.ч. в режиме высокой интенсивности, внесёт важный вклад не только во вторичную, но и в первичную профилактику атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: липидный центр, семейная гиперхолестеринемия, дислипидемия, атеросклероз, профилактика.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Минздрава России, Кемерово; ³ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово; ⁴НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск; ⁵ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁶ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет Минздрава России, Петрозаводск; ⁷ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ⁸ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ⁹ГБУЗ Самарский Областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ¹⁰ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Ежов М. В.* — д.м.н., г.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X, Гуревич В. С. — д.м.н., зав. отделом атеросклероза НКЦОЦ “Кардиология”, ORCID: 0000-0002-6815-444X, Везикова Н. Н. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии МИ, ORCID: 0000-0002-8901-3363, Садыкова Д. И. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии, ORCID: 0000-0002-6662-3548, Сергиенко И. В. — д.м.н., в.н.с. отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0003-1534-3965, Кашталап В. В. — д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, Главный кардиолог Самарской области, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Соколов А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-7004-0903, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406.

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

КСГ — клинико-статистическая группа, НОА — Национальное общество по изучению атеросклероза, РФ — Российская Федерация, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, EAS-FHSC — The European Atherosclerosis Society — Familial Hypercholesterolaemia (FH) Studies Collaboration (SC), PCSK9 — пропротеино-вая конвертаза субтилизин-кексинового 9-го типа.

Рукопись получена 18.05.2021

Рецензия получена 28.05.2021

Принята к публикации 16.06.2021



Для цитирования: Ежов М. В., Барбараш О. Л., Воевода М. И., Гуревич В. С., Везикова Н. Н., Садыкова Д. И., Сергиенко И. В., Кашталап В. В., Мешков А. Н., Дупляков Д. В., Соколов А. А., Бойцов С. А. Организация работы липидных центров в Российской Федерации — новые возможности. Проект Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4489. doi:10.15829/1560-4071-2021-4489

Organization of lipid centers operation in the Russian Federation — new opportunities

Ezhov M. V.¹, Barbarash O. L.^{2,3}, Voevoda M. I.⁴, Gurevich V. S.⁵, Vezikova N. N.⁶, Sadykova D. I.⁷, Sergienko I. V.¹, Kashtalap V. V.^{2,3}, Meshkov A. N.⁸, Duplyakov D. V.⁹, Sokolov A. A.¹⁰, Boytsov S. A.¹

Project of the Russian National Atherosclerosis Society

In 2016, Guidelines on the medical care organization to the patients with hereditary atherogenic lipid disorders in the regions of Russia were published, which described and presented the principles of routing patients with hereditary dyslipidemia and the organization of medical care for them within the current regulatory documents. In December 2018, the Russian Ministry of Health approved clinical guidelines for the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. Thus, persons with a severe hereditary dyslipidemia were able

to get free medication with expensive lipid-lowering drugs and receive apheresis. Following the European ones, the Russian guidelines on the management of lipid metabolism disorders were updated: lower target low density lipoprotein cholesterol levels were adopted. In the Russian population, there is a high prevalence of hypercholesterolemia, including familial monogenic and polygenic types. Therefore, timely detection and routing to a lipid center or an office to a specialist (cardiologist, lipidologist), adequate and modern prescription of li-

pid-lowering therapy will make an important contribution not only to secondary, but also to primary prevention of atherosclerotic cardiovascular complications.

Keywords: lipid center, familial hypercholesterolemia, dyslipidemia, atherosclerosis, prevention.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ³Kemerovo State Medical University, Kemerovo; ⁴Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ⁵St. Petersburg State University, St. Petersburg; ⁶Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ⁷Kazan State Medical University, Kazan; ⁸National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ⁹Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ¹⁰I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Ezhov M.V.* ORCID: 0000-0002-1518-6552, Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Voevoda M.I. ORCID: 0000-0001-9425-413X, Gurevich V.S. ORCID: 0000-0002-6815-444X, Vezikova N.N. ORCID: 0000-0002-8901-3363, Sadykova D.I. ORCID: 0000-0002-6662-3548, Sergienko I.V. ORCID: 0000-0003-1534-3965, Kashtalov V.V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Meshkov A.N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Duplyakov D.V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Sokolov A.A. ORCID: 0000-0001-7004-0903, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Corresponding author: marat_ezhov@mail.ru

Received: 18.05.2021 **Revision Received:** 28.05.2021 **Accepted:** 16.06.2021

For citation: Ezhov M.V., Barbarash O.L., Voevoda M.I., Gurevich V.S., Vezikova N.N., Sadykova D.I., Sergienko I.V., Kashtalov V.V., Meshkov A.N., Duplyakov D.V., Sokolov A.A., Boytsov S.A. Project of the Russian National Atherosclerosis Society. Organization of lipid centers operation in the Russian Federation — new opportunities. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4489. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2021-4489

В 2016г были подготовлены и опубликованы “Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах Российской Федерации”, в которых были описаны и представлены принципы маршрутизации пациентов с наследственными дислипидемиями, организации оказания им медицинской помощи, квалификационные требования врача-специалиста, способы оплаты медицинской помощи в рамках существующих нормативно-правовых документов [1]. За истекшие 5 лет достигнуты определенные успехи в лечении пациентов с дислипидемиями. В декабре 2018г Минздрав Российской Федерации (РФ) одобрил клинические рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии (СГХС) [2]: лица, имеющие тяжелую форму наследственной дислипидемии, получили основание для бесплатного обеспечения дорогостоящими липид-снижающими средствами и проведения лечения с использованием методов афереза липопротеидов. Вслед за европейскими [3] обновлены российские рекомендации по ведению нарушений липидного обмена [4], а вместе с ними приняты новые, более низкие, целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). В Российской популяции имеет место высокая распространенность гиперхолестеринемии, включая семейную моногенную и полигенные формы [5-7]. Следовательно, своевременное выявление, корректная маршрутизация в липидный центр или кабинет к специалисту соответствующего профиля (кардиолог, липидолог), адекватное и современное назначение липид-снижающей терапии, в т.ч. в режиме высокой интенсивности, внесёт важный вклад не только во вторичную, но и в первичную профилактику атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Липидные центры и программа коррекции нарушений липидного обмена через специализиро-

ванные структуры, которые включают в т.ч. и липидные центры, это чрезвычайно важная часть реализации стратегии высокого риска, которая, как составляющая стратегий первичной и вторичной профилактики, является системообразующим мероприятием в борьбе за снижение сердечно-сосудистой смертности. В рамках проведения диспансеризации и диспансерного наблюдения взрослого населения РФ в соответствии с приказами Минздрава России № 124н от 13.03.2019г № 173н от 29.03.2019г, соответственно, лица с уровнем общего холестерина >8 ммоль/л должны находиться под диспансерным наблюдением, у них необходимо исключать или подтверждать наследственные формы дислипидемий и добиваться достижения целевого уровня ХС ЛНП в соответствии с клиническими рекомендациями [2, 8, 9]. Таким образом, сейчас появляются новые задачи у липидных центров — это не только выявление лиц с высоким уровнем нарушения липидного обмена, в т.ч. с гетеро- и гомозиготными формами СГХС, не только инициация и поддержание терапии статинами, но и применение их в максимальных дозах, внедрение новых классов гиполипидемических препаратов, в т.ч. в комбинации со статинами, а также методов афереза липопротеидов, позволяющих достигать целевые уровни ХС ЛНП у большинства пациентов.

Создание единой европейской сети липидных клиник

Инициатива сотрудничества в исследовании СГХС Европейского общества атеросклероза EAS-FHSC (The European Atherosclerosis Society — Familial Hypercholesterolaemia (FH) Studies Collaboration (SC)) может быть использована как платформа для развития сети липидных центров в Европе, включая РФ. FHSC представляет собой общеевропейскую базу данных, в которую внесены уже >62500 пациентов с СГХС из различных клинических центров, в т.ч. 8500 детей. В инициативу включились 68 стран, включая РФ [10]. Ведется совместная работа с руководящими струк-

турами Всемирной федерации сердца и Всемирной организации здравоохранения. В Европе большое внимание уделяется гиперхолестеринемии, в т.ч. её семейным формам. EAS-FHSC считает, что глобальное бремя СГХС можно снизить путем создания эффективного взаимодействия стран на всех континентах. Необходимо создание международного стандартизированного регистра пациентов с СГХС и единой цифровой платформы для обмена данными, их гармонизации и анализа. Все заинтересованные исследователи должны иметь возможность доступа к этим данным. Политики должны иметь возможность слышать специалистов, быть в курсе происходящего, поддерживать проведение исследований. FHSC планирует представлять пациентам и пациентским организациям аналитическую информацию и рекомендации. После проведения обучающих программ оценивать их результативность и, конечно, создавать условия для обмена передовыми разработками друг с другом.

Сеть липидных клиник создает платформу для разработки единых европейских стандартов диагностики и лечения дислипидемий. Анализируются данные из различных источников, проводятся удаленные телемедицинские консультации. Каждый центр-участник имеет доступ в сеть EAS-FHSC, что дает возможность обсуждать результаты работы, разбирать клинические случаи. Возможны индивидуальные консультации.

Организация работы липидных центров в России

Вопрос развития сети липидных центров в РФ крайне актуален из-за высоких показателей сердечно-сосудистой смертности и недостаточной эффективности проводимой липид-снижающей терапии, особенно при рефрактерных дислипидемиях. Тяжелые нарушения липидного обмена нередко диагностируются на поздних стадиях, система их профилактического выявления по факту отсутствует, как, впрочем, и налаженная консультативная помощь при непереносимости статинов. Регулярность приема и эффективность статинов оставляют желать лучшего. По результатам регистрового исследования РЕКОРД-3 в 2015г до госпитализации по поводу острого коронарного синдрома статины принимали всего 19% пациентов, при повторной госпитализации — 34% [11]. Это крайне низкие показатели, хотя они несколько улучшились по сравнению с данными предыдущих регистров РЕКОРД [12, 13]. На высоком уровне оказался лишь показатель приема статинов в стационарах — 89,6% [11].

Второй важнейшей проблемой является недостижение пациентами с очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) в РФ целевых уровней ХС ЛНП — согласно российской части исследования DYSIS, этот показатель составляет лишь 12% [14].

Согласно результатам исследования ЭССЕ-РФ, выраженный повышение уровня ХС ЛНП (>4,9 ммоль/л)

имеется у 7,7% взрослого населения нашей страны [6]. При этом при одинаковом уровне ХС ЛНП наличие мутаций, связанных с развитием СГХС, увеличивает риск ССО в несколько раз [15]. Моногенные гиперхолестеринемии также могут различаться по ССР: у носителей мутаций гена рецептора к липопротеинам низкой плотности (*LDLR*) он самый высокий, а у носителей мутаций гена аполипопротеина В-100 (*APOB*) — промежуточный, по сравнению с общепопуляционным [16].

В РФ распространенность гетерозиготной формы СГХС составляет 1:173 (95% доверительный интервал: 1:208-1:145) [2]. При пересчете оказывается, что в России только пациентов с СГХС >840 тыс. человек, не считая пациентов с другими наследственными атерогенными дислипидемиями. Для того чтобы охватить весь этот контингент, нужна система выявления и маршрутизации пациентов с СГХС и другими атерогенными дислипидемиями, в которой предполагается участие медицинских учреждений на всех уровнях оказания медицинской помощи с обязательным вовлечением как медицинских учреждений, проводящих диспансеризацию или оказывающих кардиологическую помощь, так и специализированных липидных центров.

Экспертный совет по СГХС 11 декабря 2014г разработал предложения по формированию сети липидных центров в рамках всероссийского проекта, определению их структуры и функции, а 21 сентября 2015г совет экспертов Национального общества по атеросклерозу (НОА) своей резолюцией одобрил создание липидных центров, и тогда была создана рабочая группа, определены пилотные регионы, началась организация взаимодействия с властями. В 2016г вышли методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ, а также лицам с тяжелыми нарушениями липидного обмена без доказанной наследственной предрасположенности и лицам с непереносимостью статинов [1]. За прошедшие годы проведена большая работа, произошли существенные изменения, но многие пункты этих рекомендаций актуальны и сейчас. При этом по прошествии 5 лет методическую базу работы липидных центров следует обновить.

Сегодня в РФ организованы и работают ~20 липидных центров, что крайне мало с учетом необходимости достижения целевых показателей при существующем положении дел в области нарушений липидного обмена.

Роль Российского регистра

В задачи липидных центров входят анализ и коррекция рутинной практики назначения липид-снижающей терапии, особенно в группах высокого и очень высокого риска, ведение локальных регист-

ров пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена, оценка эффективности оптимизации липид-снижающей терапии, каскадный скрининг, внесение данных в общероссийский регистр (РЕНЕССАНС).

Регистр РЕНЕССАНС под эгидой НОА был инициирован для получения консолидированной информации о клинической характеристике, подходах к диагностике и лечению пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена, многие из которых имеют высокий или очень высокий риск развития ССО. Его цель состоит в учете и правильном ведении пациентов не только с СГХС, но и с рефрактерностью к липидснижающей терапии, в т.ч. по причине её непереносимости. Данный проект представляет собой многоцентровое наблюдательное неинтервенционное исследование. Сбор данных осуществляется на непрерывной основе: медицинские центры, включенные в регистр, постоянно вводят информацию о пациентах в специально разработанную электронную систему, где данные преобразуются в деперсонифицированную таблицу. Два раза в год производится централизованная выгрузка данных и их анализ. В каскадный скрининг на СГХС включаются родственники первой и второй степени.

Среди пациентов преобладают женщины (60%), средний возраст составляет 54 года, а средний возраст постановки диагноза — около 45 лет. Сейчас в регистре >1700 человек, из них 10 страдают гомозиготной формой СГХС. Более 600 пациентов отнесены к группе очень высокого ССР. Большинство (>1100) пациентов с СГХС принимают статины. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового 9-го типа (PCSK9) принимают пока всего 50 человек [17]. Неблагоприятные исходы ассоциированы с мужским полом (относительный риск возрастает в 2 раза), наличием ишемической болезни сердца (в 7 раз), отягощенным анамнезом (в 2 раза), артериальной гипертонией (в 3 раза), уровнем липопротеида(а) (также относительный риск повышается в 3 раза). По данным регистра, в процессе лечения целевого уровня ХС ЛНП удастся достичь у 2% пациентов, что в 10 раз больше, чем на 1 визите в липидный центр [17].

Сложности и проблемы работы липидных центров в 2016-2020гг

Липидные центры (кабинеты) могут создаваться в качестве структурных или функциональных подразделений на базе медицинских организаций различного профиля (в составе амбулаторно-поликлинических подразделений федеральных сердечно-сосудистых медицинских и научных центров, региональных кардиологических диспансеров, региональных, городских, районных лечебно-профилактических учреждений). Липидный центр может быть как обособленным структурным подразделением, имеющим собственное положение и штат со-

трудников, так и функциональным специализированным врачебным приемом врача-кардиолога или врача-терапевта, прошедших цикл тематического усовершенствования по липидологии (36 ч) в рамках системы непрерывного медицинского образования. На этапе формирования региональной липидологической службы именно последний вариант представляется оптимальным, поскольку это не требует дополнительных согласований квот и тарифов с Фондом обязательного медицинского страхования и вся оказываемая врачом-липидологом консультативно-лечебная деятельность осуществляется в рамках согласованных тарифов амбулаторного приема. Липидный центр (кабинет) формируется приказом по базовому учреждению с приложениями в виде показаний для направления пациентов на консультацию к липидологу, перечня необходимых обследований перед консультацией и утвержденной схемой маршрутизации пациентов с подтвержденным тяжелым нарушением липидного обмена. Показания для направления на консультацию пациентов к врачу-липидологу и схема маршрутизации могут утверждаться приказом регионального органа управления охраной здоровья населения.

Примером эффективной работы липидного центра как функционального подразделения является специализированный врачебный прием кардиолога-липидолога, развернутый в сентябре 2016г на базе кардиологической поликлиники Кузбасского клинического кардиологического диспансера им. акад. Л. С. Барбараш в г. Кемерово. Врачами-липидологами этого центра первоначально работали по совместительству научные сотрудники Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, что позволило быстро и эффективно транслировать передовые научные знания и актуальные подходы к назначению липид-снижающей терапии у пациентов высокого и очень высокого риска в реальную клиническую практику. В настоящее время областной регистр пациентов с выявленными тяжелыми нарушениями липидного обмена насчитывает >190 пациентов, на 2021г территориальный фонд обязательного медицинского страхования в Кузбассе согласовал получение лечения в течение 12 мес. ингибиторами PCSK9 для 10 пациентов, находящихся на диспансерном лечении в липидном центре, в рамках утвержденного тарифа для клинико-статистической группы дневного стационара.

Липидные центры должны также оказывать организационно-методическую помощь практическому здравоохранению, помогать пациентам в получении региональных и федеральных льгот при назначении дорогостоящей терапии. При участии липидных центров комбинированная и дорогостоящая липид-снижающая терапия должна стать более доступной.

Также назрел вопрос о доступности бесплатной молекулярно-генетической диагностики наследственных нарушений липидного обмена, возможно в рамках системы обязательного медицинского страхования.

Изучение профиля липидных центров на территории РФ показало, что большинство из них являются региональными или городскими. Основным источником их финансирования является система обязательного медицинского страхования, которая в идеале должна обеспечивать при необходимости дорогостоящими препаратами, такими как ингибиторы PCSK9.

Обнаружились сложности при дообследовании пациентов: проведении исследований сосудистого русла и консультаций врачей других специальностей, недостаточная информированность врачей и пациентов, низкая приверженность больных периодическим повторным визитам в липидный центр, ограничение обеспечения эффективными, но дорогостоящими препаратами. Необходима дополнительная правовая поддержка, научное сопровождение, и, конечно, выход новых методических рекомендаций.

В одобренных в сентябре 2020г клинических рекомендациях по хронической ишемической болезни сердца [18], а также острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST [19] и с подъемом сегмента ST [20] говорится, что при невозможности достижения целевого уровня ХС ЛНП, несмотря на применение максимальной переносимой дозы статинов в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется назначить один из ингибиторов PCSK9 для профилактики ССО [2-4, 18-20]. Если на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в максимально переносимых дозах уровень ХС ЛНП остается значительно повышенным ($>2,5$ ммоль/л), можно рассмотреть добавление ингибиторов PCSK9 без предварительного применения эзетимиба [19, 20]. Принципы использования всех трех классов гиполипидемических препаратов гармонизированы с европейскими рекомендациями.

Основным контингентом липидного центра являются пациенты высокого и очень высокого, экстремального риска, в т.ч. группы пациентов, нуждающихся в дополнительной терапии для контроля ХС ЛНП. К ним относятся пациенты с атеросклеротическими заболеваниями в сочетании с сахарным диабетом, СГХС, с поражением нескольких сосудистых бассейнов, быстрым прогрессированием атеросклероза (2 и более сосудистых событий менее чем за 2 года) и не достигшие целевых значений ХС ЛНП. Одним из вариантов усиления коррекции ССР является назначение комбинированной гиполипидемической терапии, включая ингибиторы PCSK9 [2-4], которые снижают риск ССО и улучшают прогноз

жизни пациентов [21]. Приверженность терапии повышается подтверждением наследственного характера нарушений липидного обмена с помощью методов молекулярно-генетической диагностики.

Липидный центр определяет показания к высокотехнологичным методам лечения, в т.ч. ингибиторами PCSK9, и, что очень важно, организует последующее наблюдение данных пациентов. Разработан специальный протокол с учетом отслеживания эффективности и безопасности лечения. Также разработаны памятки для врача первичного звена и для пациентов.

Дети являются важнейшей когортой для первичной профилактики нарушений липидного обмена. Повышение ХС ЛНП проявляется с самого рождения, однако в нашей стране нет четкой системы его выявления. Трудность заключается в том, что у большинства детей (за исключением детей с крайне редкой, гомозиготной формой СГХС) отсутствуют такие клинические проявления гиперхолестеринемии, как ксантомы, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы. А исследование холестерина и его фракций не входит в объемы диспансерного обследования детей. Ещё одним препятствием на пути коррекции липидного профиля у детей является сопротивление со стороны педиатров и родителей. Большинство врачей являются сторонниками тактики по отсрочке начала липид-снижающей терапии до 18 лет. Частично эту проблему позволяют решить липидные центры. Необходимо внедрить проведение универсального скрининга у детей в возрасте от 7 до 11 лет, либо проводить селективный скрининг. Взрослые должны направлять детей и внуков в учреждения с функционалом липидного кабинета или центра. Терапевты и взрослые кардиологи должны направлять детей и внуков индексных пациентов в детские поликлиники и Центры липидологии для детей при наличии таковых в регионе. Универсальный скрининг представляет собой обследование всех детей в популяции. В европейских странах он проводится в Словении у новорожденных и детей в возрасте 5 лет и подтверждается практически в половине случаев результатами ДНК тестирования [22]. Для выявления высокого уровня холестерина Немецкое общество педиатрии и подростковой медицины рекомендует обследование всех детей в возрасте 5 лет [23]. В США универсальный скрининг детей проводится в возрасте 9-11 лет, т.к. проводимый ранее селективный скрининг оказался недостаточно эффективным [24]. Таким образом, оптимальным возрастом для скрининга считается 9-11 лет, поскольку гормональные сдвиги пубертатного периода у детей могут снижать уровень ХС ЛНП. В настоящее время обсуждается введение универсального скрининга в РФ. Дети с подозрением на гетерозиготную СГХС могут быть скринированы с 5 лет [25]. При предполагаемой го-

мозиготной СГХС скрининг проводится максимально рано [26], например, во время иммунизации в возрасте 1-2 лет.

Новые возможности лечения в условиях дневного стационара

Важной вехой в оказании медицинской помощи пациентам высокого и очень высокого ССР с гиперлипидемией является возможность госпитализации пациента в дневной стационар для проведения афереза липопротеидов (с 2018г) или терапии генно-инженерными биологическими препаратами группы ингибиторов PCSK9 (с 2021г).

В ноябре 2017г Минздрав России и ФФОМС впервые включили в Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (Письмо Минздрава России и ФФОМС от 21.11.2017 № 11-7/10/2-8080/13572/26-2/и “О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования”) для медицинской помощи, оказанной в условиях дневного стационара по профилю “Кардиология”, клинико-статистическую группу (КСГ) “Лечение наследственных атерогенных нарушений липидного обмена с применением методов афереза (липидная фильтрация, аффинная и иммуносорбция липопротеидов) в случае отсутствия эффективности базисной терапии (в последующем данная КСГ получила код ds13.003).

В 2019-2020гг данная КСГ входила в тарифные соглашения как минимум 28 субъектов РФ (Алтайского, Краснодарского, Красноярского, Приморского краев, Архангельской, Воронежской, Волгоградской, Вологодской, Ивановской, Иркутской, Кемеровской, Омской, Пензенской, Ростовской, Самарской, Саратовской, Свердловской, Тверской, Томской, Тульской областей, Еврейская АО, республик Калмыкия, Крым, Марий Эл, Мордовия, Кабардино-Балкарской республики, городов Санкт-Петербурга и Севастополя). При этом лечение было организовано только в Санкт-Петербурге (1 раз в 2 нед.) и Самаре (1 раз в мес.).

Имеется прецедент, когда пациентка из Москвы уже более полутора лет 2 раза в мес. ездит в Санкт-Петербург для проведения липопротеинового афереза. Оплата производится в соответствии с Приказом ФФОМС от 08.05.2009 № 97 “Об утверждении инструкции “О порядке проведения территориальными фондами обязательного медицинского страхования межтерриториальных расчетов за медицинскую помощь в объеме базовой программы обязательного медицинского страхования, оказанную гражданам в РФ вне территории страхования”. То есть существуют возможности для лечения пациентов из других регионов, находящихся в доступной близости.

Согласно способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2021г (Письмо Минздрава России и ФФОМС от 30.12.2020 № 11-7/И/2-20691 и № 00-10-26-2-04/11-51 “О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования”) в существующую КСГ ds36.004 “Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов” были включены диагнозы чистая гиперхолестеринемия (код E78.0) и смешанная гиперлипидемия (код E78.2). Профиль стационара может быть терапевтическим, кардиологическим, кардиохирургическим или эндокринологическим. Важным преимуществом данной КСГ является пребывание пациента в стационаре лишь 1 день (в реальности несколько часов), что достаточно для подкожного введения ингибитора PCSK9. Стоимость законченного случая по КСГ ds36.004 в большинстве регионов и Федеральных медицинских организаций достаточна для покрытия лекарственных средств и других расходов учреждений. Условиями для оплаты госпитализаций по данной КСГ являются наличие препарата в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и соответствующее показание согласно инструкции по применению лекарственных препаратов в соответствии с клиническими рекомендациями. Эти условия соблюдены в 2021г, поскольку ингибиторы PCSK9 включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и в клинические рекомендации “Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, VII пересмотра” НОА [4], а также в клинические рекомендации “Семейная Гиперхолестеринемия” [2], одобренные Минздравом РФ (КР-612).

Новые возможности для Федеральных медицинских организаций появляются в 2021г в связи с появлением приказа Минздрава России от 23 декабря 2020 № 1363н “Об утверждении Порядка направления застрахованных лиц в медицинские организации, функции и полномочия учредителей в отношении которых осуществляют Правительство Российской Федерации или федеральные органы исполнительной власти, для оказания медицинской помощи в соответствии с едиными требованиями базовой программы обязательного медицинского страхования”.

Совершенствование маршрутизации пациентов

Главными вызовами на сегодняшний день являются несвоевременная диагностика нарушений липидного обмена (в случае СГХС это имеет решающее значение и может сократить до 20 лет полноценную жизнь пациента), неадекватная гиполипидемическая терапия (пассивность пациентов, назначение неадекватно низких доз статинов, недостаточное применение комби-

нированной терапии), и как следствие недостижение целевых значений ХС ЛНП и увеличение риска ССО. Нужно обязать все лаборатории при выявлении концентрации общего холестерина $>8,0$ ммоль/л направлять пациента в липидные центры или кабинеты для осуществления дальнейшего наблюдения и лечения. Значимость контроля холестерина нужно приравнять к важности контроля уровня глюкозы в крови.

Критерии направления пациента в липидный центр/кабинет:

Для исключения/подтверждения наследственной дислипидемии необходимо наличие, по крайней мере, одного критерия:

1. Уровень общего холестерина сыворотки (плазмы) крови >10 ммоль/л и/или уровень ХС ЛНП сыворотки (плазмы) крови $>8,5$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов сыворотки (плазмы) крови >11 ммоль/л.
2. Уровень общего холестерина сыворотки (плазмы) крови $>8,0$ ммоль/л и/или уровень ХС ЛНП сыворотки (плазмы) крови $>5,0$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов $>5,0$ ммоль/л и/или уровень липопротеида(а) >50 мг/дл в сочетании с семейным анамнезом раннего (до 55 лет у мужчин, до 60 лет у женщин) атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания.
3. Неэффективность (снижение ХС ЛНП менее чем на 30%) медикаментозной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах длительностью не менее 3 мес., в т.ч. из-за ее непереносимости.
4. Ранний индивидуальный анамнез (до 40 лет) атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания.
5. Все родственники первой степени родства (родители, дети, родные братья и сестры) пациента с наследственной дислипидемией.

Литература/References

1. Sokolov AA, Alexandrova OYu, Kashtalap VV, et al. Methodical recommendations on the organization of medical care for patients with hereditary atherogenic disorders of lipid metabolism in the subjects of the Russian Federation. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2016;4:14-20. (In Russ.) Соколов А.А., Александрова О.Ю., Кашталап В.В. и др. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4:14-20.
2. Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2019;1(34):5-43. (In Russ.) Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2019;1(34):5-43.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
5. Meshkov AN, Ershova AI, Shalnova SA, et al. Cross-sectional Study to Estimate the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: Relevance, Design of the Study and Initial Characteristics of the Participants. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(1):24-32. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А. и др. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах

Заключение

Необходимыми шагами для решения проблемы раннего выявления и лечения пациентов с наследственными дислипидемиями является создание действующей системы маршрутизации, в которой предполагается участие медицинских учреждений всех уровней с обязательным вовлечением как медицинских учреждений, проводящих диспансеризацию или оказывающих кардиологическую помощь, так и специализированных липидных центров; внедрение в систему оказания медицинской помощи молекулярно-генетического тестирования лиц с выраженными нарушениями липидного профиля; создание системы каскадного скрининга; решение вопросов лекарственного обеспечения современными высокоэффективными препаратами; внедрение методов афереза липопротеидов для лечения пациентов с недостаточной эффективностью медикаментозной терапии, работа над повышением приверженности пациентов лечению.

Каждый субъект РФ, исходя из своих материально-технических, кадровых возможностей, сложившихся региональных особенностей системы оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения, может создавать оптимальную систему маршрутизации пациентов с дислипидемиями, создавать липидные кабинеты или центры в качестве структурного подразделения в медицинских организациях, оказывающих кардиологическую и терапевтическую помощь.

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

- Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(1):24-32. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-17.
6. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
7. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. PLoS One. 2017;12(7):e0181148. doi:10.1371/journal.pone.0181148.
8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 869n of October 26, 2017 "On Approval of the Procedure for Conducting Medical examinations of certain groups of the Adult Population". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2017 г. № 869н "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения".
9. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 29.03.2019 N 173n "On approval of the procedure for conducting dispensary monitoring of adults" (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on 25.04.2019 N 54513). (In Russ.) Приказ Минздрава России от 29.03.2019 N 173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми" (Зарегистрировано в Минюсте России 25.04.2019 N 54513).
10. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration; Vallejo-Vaz Antonio J, de Marco Martina, et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia

- care in over 60 countries — The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018;277:234-55. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051.
11. Ehrlich AD, Barbarash OL, Kashtalav VV, Graziansky NA, on behalf of all participants of the RECORD-3 registry. Compliance with clinical practice guidelines in non ST-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of "poor" management (RECORD-3 registry data). Complex problems of cardiovascular diseases. 2016;5(2):75-82. (In Russ.) Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST: связь с исходами, предикторы "плохого" лечения (результаты регистра "РЕКОРД-3"). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;5(2):75-82.
 12. Ehrlich AD, Graziansky NA, Participants of the RECORD Registry. The RECORD Registry. Treatment of Patients With Acute Coronary Syndromes in Hospitals With and Without Possibilities to Perform Invasive Coronary Procedures. *Kardiologiya*. 2010;7:8-14. (In Russ.) Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. *Кардиология*. 2010;7:8-14.
 13. Ehrlich AD, Kharchenko MS, Barbarash OL, et al. Adherence to Guidelines on Management of Acute Coronary Syndrome in Russian Hospitals and Outcomes of Hospitalization (Data From the RECORD-2 Registry). *Kardiologiya*. 2013;1:14-22. (In Russ.) Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л. и др. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра "РЕКОРД-2"). *Кардиология*. 2013;1:14-22.
 14. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):70-8. (In Russ.) Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):70-8. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.
 15. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al.; Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):662-80. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.044.
 16. Page MM, Bell DA, Watts GF. Widening the spectrum of genetic testing in familial hypercholesterolaemia: Will it translate into better patient and population outcomes? *Clin Genet*. 2020;97(4):543-55. doi:10.1111/cge.13685.
 17. Chubykina UV, Ezhov MV, Ershova AI, et al. Cardiovascular events and effectiveness of hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk: 3-year follow-up of the RENAISSANCE Registry. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2020;3:27-36. (In Russ.) Чубыкина У.В., Ежов М.В., Ершова А.И. и др. Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиполипидемической тера-
 - пии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра РЕНЕССАНС. *Кардиологический вестник*. 2020;3:27-36. doi:10.36396/MS.2020.16.3.004
 18. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
 19. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
 20. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
 21. Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Shikh EV, et al. PCSK9 Inhibitors in the Management of Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Guidelines and Reimbursement Issues. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):644-53. (In Russ.) Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В. и др. Ингибиторы PCSK9 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями: рекомендации и вопросы обеспечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(4):644-53. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-21.
 22. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child*. 2012;97:272-6. doi:10.1136/archdischild-2011-300081.
 23. Ramaswamia U, Humphries SE, Priestley-Barnham L, et al. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia — HEART UK statement of care. *Atherosclerosis*. 2019;290:1-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005.
 24. La Bresh KA, Lazorick S, Ariza AJ, et al. Implementation of the NHLBI Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Rationale and Study Design for Young Hearts, Strong Starts, a Cluster Randomized Trial Targeting Body Mass Index, Blood Pressure, and Tobacco. *Contemp Clin Trials*. 2014;37(1):98-105. doi:10.1016/j.cct.2013.11.011.
 25. Wiegman A, Gidding S, Watts G, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing. *Eur Heart J*. 2015;36:2425-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv157.
 26. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015;36(9):560-5. doi:10.1093/eurheartj/ehv058.

Молекулярно-метаболические особенности изменения чувствительности тромбоцитов к антитромбоцитарной терапии у больных с ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования

Гончаров М. Д.^{1,2}, Гринштейн Ю. И.², Савченко А. А.^{2,3}, Косинова А. А.²

Цель. Изучить особенности продукции активных форм кислорода (АФК) тромбоцитами у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после коронарного шунтирования (КШ) в зависимости от их чувствительности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) на фоне монотерапии АСК и двойной анти-тромбоцитарной терапии (ДАТТ) (АСК+клопидогрел).

Материал и методы. В исследование включено 104 пациента с ИБС (64 на монотерапии АСК, 40 на ДАТТ). С 1 дня после операции КШ они принимали 100 мг/сут. кишечнорастворимой формы АСК, в группе пациентов на ДАТТ клопидогрел назначался на 2-3 сут. после КШ. Все измерения проводили до операции, в 1 сут. и на 8-10 сут. после операции. Контрольная группа — 36 здоровых доноров. Резистентность к АСК определяли при уровне оптической агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой $\geq 20\%$ хотя бы в одной точке наблюдения. Оценивали спонтанную и АДФ-индуцированную хемилюминесценцию (ХЛ) тромбоцитов с люминолом и люцигенином по параметрам: время выхода на максимум интенсивности (Тmax), максимальная интенсивность (Imax), площадь (S) под кривой ХЛ и отношение S индуцированной ХЛ к S спонтанной ХЛ.

Результаты. 71 пациент с ИБС оказался чувствительным к АСК (чАСК) (46 на монотерапии АСК и 25 на ДАТТ), 3 оказались резистентными (рАСК) на протяжении всего исследования (1 на монотерапии АСК и 2 на ДАТТ), а чувствительность еще 30 (17 на монотерапии АСК и 13 на ДАТТ) в разные периоды наблюдения менялась. По сравнению с контрольной группой у чАСК повышены значения многих показателей ХЛ тромбоцитов на протяжении всего исследования, в группе рАСК (монотерапия АСК) выше оказались Тmax до КШ, а в группе рАСК (терапия АСК+клопидогрел) выше оказались Imax и S в первые сут. после КШ, Imax на 8-10 сут. после КШ. По сравнению с чАСК у рАСК (монотерапия АСК) значения показателей S, Imax до КШ, Imax после КШ, Imax и S на 8-10 сут. после КШ оказались достоверно ниже, а у рАСК (терапия АСК+клопидогрел) оказались ниже лишь значения Тmax на 8-10 сут. после КШ.

Заключение. У пациентов с ИБС в зависимости от чувствительности к АСК, от антитромбоцитарной терапии после КШ различается метаболическая активность тромбоцитов по продукции АФК. У чАСК синтез АФК выше, чем у здоровых лиц, у рАСК на монотерапии АСК тромбоциты продуцируют уровни АФК ниже, чем у чАСК. Операция КШ и добавление к терапии АСК клопидогрела приводит к повышенной продукции АФК у рАСК в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, резистентность, активные формы кислорода, тромбоцит.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда науки в рамках научного проекта: № 18-415-243003 "Персонализация антитромбоцитарной терапии

пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от уровня экспрессии гена Р-селектина, выраженности межклеточного взаимодействия и воспаления".

¹Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск; ²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск; ³Федеральный исследовательский центр Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Россия.

Гончаров М. Д.* — соискатель, кафедра терапии Института последипломного образования; врач лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-5583-7412, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Института последипломного образования, ORCID: 0000-0002-4621-1618, Савченко А. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, ORCID: 0000-0001-5829-672X, Косинова А. А. — к.м.н., ассистент, кафедра терапии Института последипломного образования, ORCID: 0000-0002-7412-2516.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): adimax07@mail.ru

АДФ — аденозиндифосфат, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АСК — ацетилсалициловая кислота, АФК — активные формы кислорода, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, МКШ — маммарокоронарное шунтирование, рАСК — резистентные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, ХЛ — хемилюминесценция, чАСК — чувствительные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, ЦОГ — циклооксигеназа, Тmax — время выхода на максимум интенсивности хемилюминесценции, Imax — максимальное значение интенсивности хемилюминесценции, S — площадь под кривой хемилюминесценции.

Рукопись получена 02.04.2021

Рецензия получена 12.05.2021

Принята к публикации 04.06.2021



Для цитирования: Гончаров М. Д., Гринштейн Ю. И., Савченко А. А., Косинова А. А. Молекулярно-метаболические особенности изменения чувствительности тромбоцитов к антитромбоцитарной терапии у больных с ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4442. doi:10.15829/1560-4071-2021-4442

Molecular and metabolic characteristics of changes in the platelet sensitivity to antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease before and after coronary artery bypass grafting

Goncharov M. D.^{1,2}, Grinshtein Y. I.², Savchenko A. A.^{2,3}, Kosinova A. A.²

Aim. To study the production of reactive oxygen species (ROS) by platelets in patients with coronary artery disease (CAD) before and after coronary artery bypass grafting (CABG), depending on their sensitivity to acetylsalicylic acid (ASA) as a part of ASA monotherapy and dual antiplatelet therapy (DAPT) (ASA+clopidogrel).

Material and methods. The study included 104 patients with CAD (ASA monotherapy, 64 patients; DAPT, 40 patients). From day 1 after CABG, they

took 100 mg a day of enteric-coated ASA. In the DAPT group, clopidogrel was prescribed for 2-3 days after CABG. All measurements were performed before surgery, on the 1st day and days 8-10 after surgery. Control group consisted of 36 healthy donors. Resistance to ASA was determined at a level of optical platelet aggregation with arachidonic acid $\geq 20\%$ at least at one observation point. The spontaneous and ADP-induced chemiluminescence (CL) of platelets with luminol and lucigenin was assessed according to the following parameters: time to

maximum intensity (Tmax), maximum intensity (Imax), area (S) under the CL curve, and the ratio of ADP-induced CL S to spontaneous CL S.

Results. Throughout the study, 71 patients with CAD were sensitive to ASA (sASA) (ASA monotherapy, 46 patients; DAPT, 25 patients), three patients — resistant (rASA) (ASA monotherapy, 1; DAPT, 2). Sensitivity of other 30 patients (ASA monotherapy, 17; DAPT, 13) changed in different follow-up periods. Compared to the control group, sASA patients had increased values of platelet CL parameters throughout the study, while in the rASA group (ASA monotherapy), Tmax was higher before CABG, and in the rASA group (ASA therapy+clopidogrel), Imax and S were higher on the first day after CABG, while Imax — on days 8-10 after CABG. Compared to sASA, the values of S and Imax before CABG, Imax after CABG, as well as Imax and S on the days 8-10 after CABG in rASA (ASA monotherapy) were significantly lower, while in rASA (ASA therapy+clopidogrel), only the Tmax values were lower on the 8-10 days after CABG.

Conclusion. In patients with CAD, depending on the sensitivity to ASA and antiplatelet therapy after CABG, the metabolic activity of platelets in terms of ROS production differs. In sASA patients, ROS synthesis is higher than in healthy individuals, while, in rASA patients (ASA monotherapy), platelets produce ROS levels lower than in sASA. CABG surgery and the addition of clopidogrel to ASA therapy leads to increased ROS production in rASA patients in the postoperative period.

Keywords: coronary artery disease, clopidogrel, acetylsalicylic acid, resistance, reactive oxygen species, platelet.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research, the Government of the Krasnoyarsk Krai, the

Krasnoyarsk Regional Science Foundation within the research project № 18-415-243003 "Personification of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the level of P-selectin gene expression, the activity of intercellular interaction and inflammation".

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk; ²V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ³Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute for Medical Problems in the North, Krasnoyarsk, Russia.

Goncharov M. D.* ORCID: 0000-0001-5583-7412, Grinshtein Y.I. ORCID: 0000-0002-4621-1618, Savchenko A.A. ORCID: 0000-0001-5829-672X, Kosinova A.A. ORCID: 0000-0002-7412-2516.

*Corresponding author:
adimax07@mail.ru

Received: 02.04.2021 **Revision Received:** 12.05.2021 **Accepted:** 04.06.2021

For citation: Goncharov M. D., Grinshtein Y.I., Savchenko A. A., Kosinova A. A. Molecular and metabolic characteristics of changes in the platelet sensitivity to antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease before and after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4442. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4442

Сердечно-сосудистые заболевания лидируют среди всех причин смертности, влияя на сокращение численности, в т.ч. работоспособного, населения, что является социально значимой проблемой, требующей пристального внимания и поиска решений.

При тяжелом гемодинамически значимом поражении коронарного русла одним из вариантов восстановления кровотока в ишемизированных участках миокарда является коронарное шунтирование (КШ). После КШ пациентам для сохранения проходимости венозных и артериальных шунтов назначается антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) или клопидогрелом. Несмотря на эффективность такого антитромбоцитарного лечения, у части пациентов наблюдается сниженная чувствительность как к АСК, так и к клопидогрелу, а значит остается высокий риск тромбоза шунтов. Среди множества причин резистентности тромбоцитов к АСК одной из основных выделяют недостаточное подавление фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), который участвует в синтезе тромбоксана A₂, вызывающего агрегацию тромбоцитов. Резистентность же к клопидогрелу связывают в основном с генетическими полиморфизмами рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) и ферментов, участвующих в метаболизме препарата, низкой приверженностью к терапии, недостаточной абсорбцией.

В конечном итоге чувствительность тромбоцитов определяется их функциональной активностью, а также активностью метаболических процессов, обеспечивающих энергетические и пластические субстраты в процессе жизнедеятельности этих клеток. Благодаря гармоничной слаженной работе всех

внутренних механизмов, осуществляется сборка рецепторов на мембране тромбоцитов, синтез и упаковка в гранулы активных веществ, а также обеспечение тромбоцитов энергетическими ресурсами. Здесь важную роль играют активные формы кислорода (АФК), которые могут участвовать в качестве сигнальных молекул, а также активировать тромбоциты, их рецепторы [1]. Синтез АФК связан с работой НАДФН-оксидазного комплекса цитоплазматической мембраны, миелопероксидазы, супероксиддисмутазы, дыхательной цепи внутренней мембраны митохондрий. Кроме того, продукция супероксиданион-радикала и гидроксильного радикала возможна рецепторно-опосредованными сигнальными путями, а также при метаболизме арахидоновой кислоты при участии ЦОГ-1 внутри тромбоцитов, особенно, при стимуляции их коллагеном [2]. Образованные в результате этого первичные и вторичные АФК способны инициировать дальнейший каскад синтеза других АФК. Так как точкой приложения для АСК является ЦОГ-1, то вполне вероятно, что восприимчивость тромбоцитов к ней зависит от метаболизма арахидоновой кислоты, судить о котором можно, в частности, по продукции АФК с помощью хемилюминесцентного (ХЛ) метода, применяя дополнительные стимулирующие агенты. Для выявления первичных АФК дополнительно можно использовать люцигенин (не проникает в клетку), для вторичных АФК — люминол (проходит через клеточную мембрану).

В литературе встречаются исследования, раскрывающие явление изменчивости чувствительности тромбоцитов, связанное с различными причинами

Таблица 1

Характеристика пациентов

| Характеристики | Все пациенты | чАСК | рАСК | p |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Пол, женский/мужской, n (%) | 25 (24%)/79 (76%) | 14 (19,7%)/57 (80,3%) | 11 (33,3%)/22 (66,7%) | 0,131 |
| Возраст (годы), Me (C25-C75) | 63 (56-65) | 62 (57-65) | 62 (55-66) | 0,319 |
| Курение (текущий статус), % | 39,7 | 42,5 | 29,6 | 0,227 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 4,28 (3,69-5,58) | 4,50 (3,79-5,66) | 3,93 (3,56-5,49) | 0,132 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 7,57 (6,44-8,60) | 7,60 (6,70-8,70) | 7,10 (6,10-8,38) | 0,774 |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | 228,0 (203,0-276,0) | 222,0 (201,0-267,5) | 229,0 (214,5-283,5) | 1,0 |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 5,00 (4,7-5,3) | 5,0 (4,7-5,3) | 4,9 (4,7-5,2) | 0,386 |
| Гемоглобин, г/л | 141,0 (133,0-152,3) | 141,0 (133,5-154,5) | 141,0 (132,0-147,0) | 0,878 |
| Креатинин, ммоль/л | 109,0 (97,8-119,0) | 109,0 (98,5-118,5) | 112,0 (97,0-119,0) | 0,688 |
| Стабильная стенокардия II, % | 49,6 | 50,5 | 48,0 | 0,578 |
| Стабильная стенокардия III, % | 39,3 | 37,4 | 48,0 | 0,508 |
| Сахарный диабет, % | 27,3 | 23,4 | 40,7 | 0,075 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, % | 62,8 | 62,8 | 62,9 | 0,986 |
| Ожирение, % | 32,2 | 35,1 | 48,2 | 0,077 |

Примечание: данные представляют собой медианы и межквартильный размах (Me (C25-C75)). $p < 0,05$ между показателями пациентов с чАСК и рАСК (U-критерий Манна-Уитни). Для сравнения категориальных переменных использовался критерий χ^2 , за исключением случаев, когда ожидаемые частоты в таблицах непредвиденных обстоятельств были меньше 5, и в этом случае использовался точный критерий Фишера.

Сокращения: рАСК — резистентные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, чАСК — чувствительные к ацетилсалициловой кислоте пациенты.

(условия искусственного кровообращения, почечная дисфункция, назначение селективных нестероидных противовоспалительных препаратов в послеоперационном периоде, сниженная биодоступность кишечнорастворимой формы АСК, воспалительный ответ) [3, 4].

Поэтому представляется интересным и чрезвычайно важным изучение влияния операции КШ на чувствительность тромбоцитов к АСК с позиции их метаболической активности в отношении продукции АФК. При этом также необходимо оценивать особенности тромбоцитарной продукции АФК у пациентов, резистентных и чувствительных к АСК, как при монотерапии АСК, так и на терапию АСК и клопидогрелом после КШ.

Таким образом, целью исследования явилось изучение особенностей продукции АФК тромбоцитами у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после КШ в зависимости от их чувствительности к АСК на фоне монотерапии АСК и двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) (АСК+клопидогрел).

Материал и методы

В исследование было включено 104 пациента (79 мужчин и 25 женщин) с ИБС в возрасте от 35 до 76 лет (средний возраст $61 \pm 5,5$ года), со II-IV функциональным классом стабильной стенокардии согласно Канадской классификации. 64 пациента находились на терапии АСК и 40 пациентов на ДАТТ (АСК+клопидогрел). Всем пациентам выполнялась операция КШ (аортокоронарное (АКШ) + маммарокоронарное шунтирование (МКШ) — 77 человек,

МКШ — 25 человек, АКШ — 2 человека). Атеросклеротическое поражение коронарных артерий подтверждалось коронароангиографией. Критериями, по которым пациентов не включали в исследование, были хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²), печеночная недостаточность (превышение норм активности печеночных трансаминаз в 3 и более раз), язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки в стадии обострения, непереносимость АСК и клопидогрела. Характеристика пациентов по клинико-лабораторным признакам представлена в таблице 1.

Пациенты принимали следующие группы препаратов до КШ: β -блокаторы — 91,9% пациентов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 90,8%, блокаторы рецепторов к ангиотензину II — 5%, блокаторы кальциевых каналов — 16,9%, диуретики — 42,4%, антагонисты альдостерона — 40,6%, статины — 100%. Перед КШ за 5 дней пациенты прекращали получать антиагреганты, а с первого дня после операции им назначалось 100 мг/сут. кишечнорастворимой формы АСК, в группе пациентов на ДАТТ клопидогрел назначался на 2-3 сут. после КШ. Измерения на всем протяжении исследования для каждого пациента с ИБС проводили трижды (до операции, в 1 сут. сразу после операции и на 8-10 сут. после операции). Такой дизайн исследования позволяет установить влияние КШ и приема АСК на исследуемые параметры. Контрольную группу составили 36 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту.

Исследование было выполнено с учетом информированного согласия испытуемых в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоци-

Таблица 2

**ХЛ активность тромбоцитов с люцигенином
у пациентов с ИБС до АКШ (Ме (С₂₅-С₇₅))**

| Показатели | Контроль (n=36) | чАСК (n=71) | рАСК (монотерапия АСК) (n=17) | рАСК (терапия АСК+клопидогрел) (n=13) |
|---------------------------------|---------------------|--|---|--|
| Спонтанная ХЛ | | | | |
| Tmax, сек | 219 (82-719) | 813 (222-2841) p ₁ =0,027 | 611 (339-1908) | 212 (70-560) |
| Imax, о.е. × 10 ³ | 0,074 (0,06-0,086) | 0,12 (0,09-0,50) p ₁ =0,006 | 0,061 (0,047-0,086) p ₂ =0,006 | 0,088 (0,07-0,096) |
| S, о.е. × сек × 10 ⁶ | 0,225 (0,171-0,266) | 0,30 (0,18-0,79) | 0,136 (0,12-0,321) | 0,227 (0,162-0,233) |
| Индукцированная ХЛ | | | | |
| Tmax, сек | 319 (73-1393) | 1036 (445-3745) p ₁ =0,004 | 764 (509-1979) | 636 (287-1201) |
| Imax, о.е. × 10 ³ | 0,076 (0,062-0,082) | 0,13 (0,08-0,43) p ₁ =0,013 | 0,071 (0,058-0,124) | 0,1 (0,075-0,132) |
| S, о.е. × сек × 10 ⁶ | 0,241 (0,161-0,295) | 0,41 (0,25-1,11) | 0,234 (0,18-0,344) | 0,27 (0,202-0,312) |
| Синд./Спонт. | 1,03 (0,96-1,24) | 1,06 (0,89-1,28) | 1,13 (1,01-1,21) | 0,98 (0,93-1,65) |

Примечание: p₁ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контрольной группы; p₂ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями чАСК пациентов с ИБС.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, инд. — индуцированная, о.е. — относительные единицы, рАСК — резистентные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, спонт. — спонтанная, чАСК — чувствительные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, ХЛ — хемиллюминесценция, Tmax — время выхода на максимум интенсивности хемиллюминесценции, Imax — максимальное значение интенсивности хемиллюминесценции, S — площадь под кривые хемиллюминесценции.

ации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000г и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003г № 266. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (протокол 76/2016 от 04.05.2017).

В исследовании использовали кровь, стабилизированную 3,2% цитратом натрия в соотношении 9:1. Для определения резистентности тромбоцитов к АСК получали плазму, богатую тромбоцитами (центрифугирование крови при 140 g в течение 10 мин, при температуре 24° С) и плазму, бедную тромбоцитами (центрифугирование крови при 1500 g в течение 15 мин, температура 24° С). Определение резистентности к АСК проводили в 500 мкл богатой тромбоцитами плазмы относительно бедной тромбоцитами плазмы на агрегометре Chronolog 490 (США) с добавлением 5 мкл арахидоновой кислоты (0,5 мМ) CHRONO-PAR (США). Если измерение проводилось до начала терапии АСК, то агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой определялась после их инкубации с 10 мкл АСК (3,36 мМ, чистота ≥99,0%, A5376 Sigma Aldrich) *in vitro* в течение 3 мин при температуре 37° С для прогнозирования аспиринорезистентности. Резистентность к АСК определялась при уровне агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой ≥20% хотя бы в одной точке наблюдения: на дезагрегантной терапии на 8-10 день после КШ или при инкубации плазмы пациента с АСК *in vitro* до начала оперативного вмешательства и лечения АСК.

Для определения ХЛ активности тромбоцитов обогащенную тромбоцитами плазму, после стояния крови в термостате в течение 30 мин, получали путем центрифугирования стабилизированной крови при 140 g в течение 10 мин при температуре 24° С. Супернатант отбирали и переносили в пластиковую пробирку, доводили буфером № 1 (90 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 36 мМ цитрата натрия, 10 мМ ЭДТА, pH 7,2) до разведения в 2 раза. Полученную смесь центрифугировали при 400 g в течение 15 мин при температуре 24° С. Осадок ресуспендировали в буфере № 1 (5 мл) и повторно центрифугировали при 400 g в течение 1 мин. Полученный супернатант вновь центрифугировали при 400 g в течение 15 мин. Супернатант аккуратно сливали, к осадку добавляли 10 мл буфера № 2 (0,13 М NaCl, 0,02 М трис-НСl-буфера, 0,03 М ЭДТА, 0,015 М глюкозы, pH 7,4). Центрифугировали 50 сек при 140 g. Оценка количества и чистоты выделенных тромбоцитов проводилась на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-5000 (Sysmex Inc., США). Чистота выделенных тромбоцитов составляла 98-100%. Для исследования использовали тромбоциты в количестве 2×10⁷ клеток на пробу. Реакционная смесь также включала 50 мкл люцигенина или люминола в концентрации 50 мкг/мл, 50 мкл АДФ 0,1 М (для оценки индуцированного синтеза АФК) и 250 мкл (для оценки спонтанного синтеза АФК) или 200 мкл (для оценки АДФ-индуцированного синтеза АФК) буфера (0,13 М NaCl, 0,02 М Трис-НСl буфера, 0,03 М ЭДТА, 0,015 М глюкозы, pH 7,4). Оценку спонтанной и АДФ-индуцированной ХЛ осуществляли в течение 90 мин на 36-канальном биохемиллюминесцентном анализаторе БЛМ-3607 (ООО “МедБиоТех”, Россия) [5].

Таблица 3

ХЛ активность тромбоцитов с люцигенином у пациентов с ИБС в первые сут. после КШ (Ме (C₂₅-C₇₅))

| Показатели | Контроль (n=36) | чАСК (n=71) | рАСК (монотерапия АСК) (n=17) | рАСК (терапия АСК+клопидогрел) (n=13) |
|---|---------------------|---------------------------------------|---|---|
| Спонтанная ХЛ | | | | |
| Tmax, сек | 219 (82-719) | 494 (255-2043) p ₁ =0,008 | 408 (95-710) | 212 (89-382) |
| I _{max} , о.е. × 10 ³ | 0,074 (0,06-0,086) | 0,1 (0,08-0,30) p ₁ =0,036 | 0,065 (0,05-0,077) p ₂ =0,006 | 0,097 (0,086-0,117) p ₁ =0,049 |
| S, о.е. × сек × 10 ⁶ | 0,225 (0,171-0,266) | 0,35 (0,21-0,56) | 0,182 (0,11-0,245) | 0,36 (0,22-0,398) |
| Индукцированная ХЛ | | | | |
| Tmax, сек | 319 (73-1393) | 458 (177-985) | 509 (66-799) | 282 (178-2519) |
| I _{max} , о.е. × 10 ³ | 0,076 (0,062-0,082) | 0,1 (0,08-0,45) | 0,058 (0,054-0,079) p ₂ =0,006 | 0,09 (0,072-0,097) |
| S, о.е. × сек × 10 ⁶ | 0,241 (0,161-0,295) | 0,32 (0,21-0,67) | 0,176 (0,162-0,218) | 0,314 (0,156-0,354) |
| Синд./Спонт. | 1,03 (0,96-1,24) | 1,03 (0,97-1,17) | 0,92 (0,81-1,02) | 0,89 (0,79-0,99) p ₂ =0,006 |

Примечание: p₁ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контрольной группы; p₂ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями чАСК пациентов с ИБС.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, инд. — индуцированная, о.е. — относительные единицы, рАСК — резистентные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, спонт. — спонтанная, чАСК — чувствительные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, ХЛ — хемиллюминесценция, Tmax — время выхода на максимум интенсивности хемиллюминесценции, I_{max} — максимальное значение интенсивности хемиллюминесценции, S — площадь под кривые хемиллюминесценции.

Таблица 4

ХЛ активность тромбоцитов с люцигенином у пациентов с ИБС на 8-10 сут. после КШ (Ме (C₂₅-C₇₅))

| Показатели | Контроль (n=36) | чАСК (n=71) | рАСК (монотерапия АСК) (n=17) | рАСК (терапия АСК+клопидогрел) (n=13) |
|---|---------------------|--|---|---------------------------------------|
| Спонтанная ХЛ | | | | |
| Tmax, сек | 219 (82-719) | 611 (185-2198) p ₁ =0,015 | 212 (89-637) | 124 (0-410) p ₂ =0,006 |
| I _{max} , о.е. × 10 ³ | 0,074 (0,06-0,086) | 0,11 (0,09-0,34) p ₁ =0,002 | 0,064 (0,057-0,101) | 0,085 (0,078-0,109) |
| S, о.е. × сек × 10 ⁶ | 0,225 (0,171-0,266) | 0,32 (0,20-0,85) | 0,172 (0,158-0,199) | 0,31 (0,244-0,329) |
| Индукцированная ХЛ | | | | |
| Tmax, сек | 319 (73-1393) | 1625 (161-3099) | 574 (171-819) | 301 (53-1141) |
| I _{max} , о.е. × 10 ³ | 0,076 (0,062-0,082) | 0,12 (0,09-0,53) p ₁ =0,001 | 0,058 (0,051-0,097) p ₂ =0,006 | 0,085 (0,078-0,112) |
| S, о.е. × сек × 10 ⁶ | 0,241 (0,161-0,295) | 0,35 (0,28-1,47) p ₁ =0,037 | 0,13 (0,076-0,314) p ₂ =0,006 | 0,244 (0,145-0,315) |
| Синд./Спонт. | 1,03 (0,96-1,24) | 1,10 (0,88-1,95) | 1,02 (0,44-1,36) | 0,92 (0,51-1,1) |

Примечание: p₁ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контрольной группы; p₂ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями чАСК пациентов с ИБС.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, инд. — индуцированная, о.е. — относительные единицы, рАСК — резистентные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, спонт. — спонтанная, чАСК — чувствительные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, ХЛ — хемиллюминесценция, Tmax — время выхода на максимум интенсивности хемиллюминесценции, I_{max} — максимальное значение интенсивности хемиллюминесценции, S — площадь под кривые хемиллюминесценции.

Определяли следующие характеристики: время выхода на максимум (Tmax), максимальное значение интенсивности (I_{max}), а также площадь под кривой (S) ХЛ. Усиление ХЛ, индуцированной АДФ, оценивали отношением площади под кривой индуцированной ХЛ к площади под кривой спонтанной (Синд./Спонт.).

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Ме) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C₂₅ и C₇₅). Статистическую значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). Статистически значимыми считались различия при p<0,05.

Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

В результате обследования из 104 пациентов с ИБС 71 (68,3%) был чувствительным к АСК (чАСК) на протяжении всего исследования (46 на монотерапии АСК и 25 на терапии АСК+клопидогрел). Остальные 33 (31,7%) пациента с ИБС проявляли резистентность к АСК (рАСК) хотя бы в одной точке наблюдения, что соответствует результатам других исследований, в которых резистентность к АСК составляла от 5 до 50% [6-8]. Из всех рАСК больных ИБС только 3 (9%) пациента оказались

Таблица 5

**ХЛ активность тромбоцитов с люминолом
у пациентов с ИБС до КШ (Ме (C₂₅-C₇₅))**

| Показатели | Контроль (n=36) | чАСК (n=71) | рАСК (монотерапия АСК) (n=17) | рАСК (терапия АСК+клопидогрел) (n=13) |
|---|---------------------|--|---|---|
| Спонтанная ХЛ | | | | |
| Tmax, сек | 141 (0-680) | 229,5 (40,2-1833,5) | 255 (85-1655) | 95 (71-319) |
| I _{max} , о.е. × 10 ³ | 0,077 (0,057-0,085) | 0,12 (0,08-0,55) p ₁ =0,01 | 0,06 (0,048-0,14) | 0,081 (0,079-0,339) |
| S, о.е. × сек × 10 ⁶ | 0,226 (0,12-0,285) | 0,29 (0,2-0,95) | 0,141 (0,09-0,26) | 0,29 (0,21-0,35) |
| Индукцированная ХЛ | | | | |
| Tmax, сек | 95 (0-598) | 454,5 (0-1800) | 710 (234-2197) p ₁ =0,024 | 776 (61-1426) |
| I _{max} , о.е. × 10 ³ | 0,07 (0,059-0,081) | 0,113 (0,08-0,5) p ₁ =0,008 | 0,06 (0,056-0,098) | 0,1 (0,072-0,434) |
| S, о.е. × сек × 10 ⁶ | 0,222 (0,151-0,251) | 0,3 (0,22-0,88) p ₁ =0,041 | 0,148 (0,132-0,277) p ₂ =0,006 | 0,313 (0,181-0,367) p ₃ =0,025 |
| Синд./Спонт. | 1 (0,88-1,1) | 0,98 (0,75-1,13) | 1,09 (1,01-1,19) | 1,02 (0,67-1,11) |

Примечание: p₁ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контрольной группы; p₂ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями чАСК пациентов с ИБС; p₃ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями рАСК пациентов с ИБС (терапия АСК).

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, инд. — индуцированная, о.е. — относительные единицы, рАСК — резистентные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, спонт. — спонтанная, чАСК — чувствительные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, ХЛ — хемилюминесценция, Tmax — время выхода на максимум интенсивности хемилюминесценции, I_{max} — максимальное значение интенсивности хемилюминесценции, S — площадь под кривые хемилюминесценции.

Таблица 6

**ХЛ активность тромбоцитов с люминолом у пациентов
с ИБС в первые сут. после КШ (Ме (C₂₅-C₇₅))**

| Показатели | Контроль (n=36) | чАСК (n=71) | рАСК (монотерапия АСК) (n=17) | рАСК (терапия АСК+клопидогрел) (n=13) |
|---|---------------------|---|----------------------------------|---|
| Спонтанная ХЛ | | | | |
| Tmax, сек | 141 (0-680) | 141 (0-1107) | 159 (90-2189) | 141 (51-976) |
| I _{max} , о.е. × 10 ³ | 0,077 (0,057-0,085) | 0,15 (0,086-0,46) p ₁ =0,012 | 0,072 (0,049-0,088) | 0,093 (0,084-0,185) |
| S, о.е. × сек × 10 ⁶ | 0,226 (0,12-0,285) | 0,33 (0,22-0,86) p ₁ =0,043 | 0,21 (0,084-0,328) | 0,34 (0,299-0,444) p ₁ =0,015 |
| Индукцированная ХЛ | | | | |
| Tmax, сек | 95 (0-598) | 198 (0-1529) p ₁ =0,046 | 89 (0-1514) | 71 (0-266) |
| I _{max} , о.е. × 10 ³ | 0,07 (0,059-0,081) | 0,130 (0,09-0,45) p ₁ =0,011 | 0,077 (0,053-0,103) | 0,083 (0,078-0,293) p ₁ =0,024 |
| S, о.е. × сек × 10 ⁶ | 0,222 (0,151-0,251) | 0,33 (0,17-1,05) | 0,16 (0,011-0,234) | 0,326 (0,155-0,36) |
| Синд./Спонт. | 1 (0,88-1,1) | 0,94 (0,83-1,1) | 0,96 (0,84-1,17) | 0,99 (0,81-1,19) |

Примечание: p₁ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контрольной группы.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, инд. — индуцированная, о.е. — относительные единицы, рАСК — резистентные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, спонт. — спонтанная, чАСК — чувствительные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, ХЛ — хемилюминесценция, Tmax — время выхода на максимум интенсивности хемилюминесценции, I_{max} — максимальное значение интенсивности хемилюминесценции, S — площадь под кривые хемилюминесценции.

резистентными на протяжении всего времени наблюдения (1 на монотерапии АСК и 2 на терапии АСК+клопидогрел), т.е. при всех трех измерениях, а чувствительность остальных 30 рАСК пациентов с ИБС (17 на монотерапии АСК и 13 на терапии АСК+клопидогрел) в разные периоды наблюдения менялась, что представляет интерес для изучения этого явления.

По результатам исследования было обнаружено, что у чАСК пациентов с ИБС статистически значимо выше значения многих показателей ХЛ тромбоцитов по сравнению с контрольной группой. До операции КШ это ХЛ с люцигенином (Tmax и I_{max} в спонтанном и АДФ-индуцированном тесте) и люмино-

лом (I_{max} в спонтанном и АДФ-индуцированном тесте и S в АДФ-индуцированном тесте). В первые сут. после операции КШ это ХЛ с люцигенином (Tmax и I_{max} в спонтанном тесте) и люминолом (I_{max} и S в спонтанном тесте, Tmax и I_{max} в АДФ-индуцированном тесте). На 8-10 сут. после операции КШ это ХЛ с люцигенином (Tmax и I_{max} в спонтанном тесте, I_{max} и S в АДФ-индуцированном тесте) и люминолом (I_{max} и S в спонтанном тесте, Tmax, I_{max} и S в АДФ-индуцированном тесте) (табл. 2-7).

В группе рАСК пациентов с ИБС (монотерапия АСК) по сравнению с контрольной группой выше оказался лишь показатель Tmax в АДФ-индуцированном тесте с люминолом до операции КШ (табл. 5). В группе

Таблица 7

ХЛ активность тромбоцитов с люминолом у пациентов с ИБС на 8-10 сут. после КШ (Ме (С₂₅-С₇₅))

| Показатели | Контроль (n=36) | чАСК (n=71) | рАСК (монотерапия АСК) (n=17) | рАСК (терапия АСК+клопидогрел) (n=13) |
|---|---------------------|---|--|---|
| Спонтанная ХЛ | | | | |
| Tmax, сек | 141 (0-680) | 264 (0-1164) | 382 (53-1134) | 71 (0-660) |
| I _{max} , о.е. × 10 ³ | 0,077 (0,057-0,085) | 0,14 (0,09-1,253) p ₁ =0,001 | 0,06 (0,057-0,167) | 0,134 (0,086-0,149) p ₁ =0,035 |
| S, о.е. × сек × 10 ⁶ | 0,226 (0,12-0,285) | 0,4 (0,3-2,35) p ₁ <0,001 | 0,19 (0,171-0,416) | 0,304 (0,172-0,358) |
| Индукцированная ХЛ | | | | |
| Tmax, сек | 95 (0-598) | 492 (84,5-1876,5) p ₁ =0,01 | 355 (139-2211) | 35,5 (0-279) p ₂ =0,006 |
| I _{max} , о.е. × 10 ³ | 0,07 (0,059-0,081) | 0,18 (0,09-1,57) p ₁ <0,001 | 0,062 (0,052-0,12) p ₂ =0,006 | 0,117 (0,081-0,133) p ₁ =0,041 |
| S, о.е. × сек × 10 ⁶ | 0,222 (0,151-0,251) | 0,41 (0,22-2,27) p ₁ =0,038 | 0,18 (0,126-0,409) | 0,247 (0,131-0,33) |
| Синд./Спонт. | 1 (0,88-1,1) | 0,9 (0,62-1,5) | 0,91 (0,57-1,03) | 0,83 (0,6-1,14) |

Примечание: p₁ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контрольной группы; p₂ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями чАСК пациентов с ИБС.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, инд. — индуцированная, о.е. — относительные единицы, рАСК — резистентные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, спонт. — спонтанная, чАСК — чувствительные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, ХЛ — хемилюминесценция, Tmax — время выхода на максимум интенсивности хемилюминесценции, I_{max} — максимальное значение интенсивности хемилюминесценции, S — площадь под кривые хемилюминесценции.

рАСК пациентов с ИБС (терапия АСК+клопидогрел) по сравнению с контрольной группой выше оказались такие показатели ХЛ: I_{max} в спонтанном тесте с люцигенином и I_{max} в АДФ-индуцированном тесте и S в спонтанном тесте с люминолом (в первые сут. после операции КШ), I_{max} в спонтанном и АДФ-индуцированном тесте с люминолом (на 8-10 сут. после операции КШ) (табл. 3, 6, 7).

В группе рАСК пациентов с ИБС (монотерапия АСК) по сравнению с группой чАСК пациентов с ИБС значения показателей S в АДФ-индуцированном тесте с люминолом и I_{max} в спонтанном тесте с люцигенином до операции КШ оказались достоверно ниже (табл. 2, 5). Такая же тенденция наблюдалась и в первые сут. после операции КШ в отношении I_{max} в спонтанном и АДФ-индуцированном тесте с люцигенином (табл. 3), а также на 8-10 сут. после операции КШ в отношении I_{max} в АДФ-индуцированном тесте с люминолом и люцигенином и S в АДФ-индуцированном тесте с люцигенином (табл. 4, 7).

В группе рАСК пациентов с ИБС (терапия АСК+клопидогрел) по сравнению с группой чАСК пациентов с ИБС значения показателей Синд./Спонт. в тесте с люцигенином в первые сут. после операции КШ (табл. 3), а также Tmax в АДФ-индуцированном тесте с люминолом и Tmax в спонтанном тесте с люцигенином на 8-10 сут. после операции КШ были достоверно ниже (табл. 4, 7).

Статистически значимые различия между группами рАСК пациентов с ИБС на монотерапии АСК и терапии АСК+клопидогрел были обнаружены лишь по показателю ХЛ S в АДФ-индуцированном тесте с люминолом до операции КШ (табл. 5).

Обсуждение

Изменчивость чувствительности тромбоцитов к АСК зависит от различных факторов, но многие механизмы данного явления до сих пор до конца не изучены. Тромбоциты, как непосредственные участники не только гемостатических, но также иммунных и воспалительных процессов, взаимодействуют с большим количеством клеток и активных молекул. При этом межклеточные контакты тромбоцитов с клетками лейкоцитарного ряда наиболее выражены при хроническом неспецифическом воспалительном процессе, который наряду с липидными нарушениями лежит в основе атеросклероза. Это может приводить к разному ответу тромбоцитов на АСК в зависимости от состояния микроокружения. Повышенная базовая и индуцированная метаболическая активность тромбоцитов, проявляющаяся в высоких показателях продукции первичных и вторичных АФК у чАСК пациентов с ИБС на протяжении всего исследования, указывает на активированное состояние данных клеток и их потенциальных возможностей при дополнительной стимуляции. Это согласуется с теорией атеротромбоза, связанного с неспецифическим воспалением интима-медиа сосудистой стенки, дестабилизацией покрышки атеромы (диссекция, эрозия), запуском тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, что приводит к образованию тромбов и окклюзии сосудов, не исключая артериальные кондуиты. При этом и операция КШ, и антиагрегантная терапия в ряде случаев не вызывали истощения внутренних ресурсов тромбоцитов, а сохраняющаяся высокая активность тромбоцитов могла инициировать повторные тромбозы [9].

Примечательно, что в группе рАСК пациентов с ИБС (монотерапия АСК) уровень и интенсив-

ность продукции всех АФК тромбоцитами не отличается от контрольной группы, лишь до операции КШ повышено время достижения максимальной интенсивности индуцированной наработки вторичных АФК, что свидетельствует о замедлении процессов их продукции при дополнительной стимуляции. В группе же рАСК пациентов с ИБС (терапия АСК+клопидогрел) наблюдается другая картина. У них после операции КШ и на фоне приема АСК и клопидогрела тромбоциты продуцируют повышенные базовые и индуцированные уровни первичных и вторичных АФК относительно контрольных значений, что указывает на влияние данных факторов на метаболические процессы внутри тромбоцитов у данной категории пациентов с ИБС. Вероятно, причины остаточной реактивности тромбоцитов связаны со стимуляцией клеток внесосудистым контуром аппарата искусственного кровообращения, применяемого во время операции, клетками лейкоцитарного ряда, присутствующими в очаге воспаления сосудистой стенки при ИБС, а также с наработкой новых тромбоцитов на 8-10 день после КШ [10]. Причем ДАТТ не снижает продукцию АФК.

Ранее нами было показано, что у рАСК пациентов с ИБС (вне зависимости от терапии) уровень и интенсивность продукции АФК тромбоцитами ниже, чем у чАСК [11]. То есть чувствительность связана с повышенной метаболической активностью тромбоцитов по синтезу АФК, в т.ч. в отношении арахидоновой кислоты (при участии ЦОГ-1), которую тромбоциты могут получать еще и от нейтрофилов с помощью микровезикул при межклеточном взаимодействии [12]. В данном же исследовании такая картина остается явно выраженной в отношении группы рАСК пациентов с ИБС (монотерапия АСК), тогда как в группе рАСК пациентов с ИБС (терапия АСК+клопидогрел) снижено лишь время наработки АФК и только на 8-10 сут. после КШ, что может быть связано с воздействием клопидогрела на тромбоцитарные рецепторы к АДФ. Кроме того, тромбоциты чАСК пациентов с ИБС и рАСК (терапия АСК+клопидогрел) до операции КШ продуцируют при стимуляции больше вторичных АФК, чем рАСК пациенты с ИБС (монотерапия АСК). Эти данные указывают на то, что ХЛ активность тромбоцитов рАСК пациентов с ИБС (терапия АСК+клопидогрел) находится на уровне чАСК пациентов с ИБС, т.е. благодаря ДАТТ удается преодолеть резистентность к АСК, если смотреть с позиции продукции АФК.

Более высокие показатели продукции АФК у чАСК пациентов с ИБС и рАСК (терапия АСК+клопидогрел) могут указывать на то, что в тромбоцитах данных пациентов активность НАДФН-оксидазы выше, чем у рАСК пациентов с ИБС (монотерапия АСК). Благодаря ДАТТ блокируются сразу 2 пути ак-

тивации тромбоцитов, но это может компенсироваться благодаря усиленному их контакту с лейкоцитами как сразу после операции, так и на фоне приема антитромбоцитарных препаратов посредством передачи активных веществ через микровезикулы, но не через рецептор-опосредованное образование лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов, т.к. количество таких агрегатов существенно снижается вместе с провоспалительными функциями тромбоцитов на терапии клопидогрелом у больных с ИБС [13]. Из-за этого может увеличиться количество субстрата — арахидоновой кислоты, при метаболизме которой и происходит наработка АФК. А т.к. у этой группы пациентов с ИБС наблюдается резистентность ЦОГ-1 к действию АСК, то высокие уровни субстрата способствуют повышенному образованию промежуточных продуктов-АФК, а основной антиагрегантный эффект обеспечивается не АСК, а клопидогрелом. Пуриновые рецепторы к АДФ присутствуют и на клетках лейкоцитарного ряда. Они участвуют во многих процессах, в т.ч. в адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам при воспалении и атеросклерозе, поэтому тоже блокируются клопидогрелом, что приводит к нарушению образования межклеточных “мостиков”. Кроме того, лейкоцитарно-тромбоцитарные комплексы (образование которых не нарушено у чАСК пациентов) способны сами продуцировать АФК, а образующийся при этом оксид азота может снижать агрегационную активность тромбоцитов, тем самым предотвращает повторные тромбозы [14]. Поэтому в группе рАСК пациентов с ИБС на ДАТТ клинические исходы могут быть более благоприятными ввиду наличия клопидогрела. Добавление клопидогрела к АСК не влияет на само явление аспирино-резистентности, но выполняет противовоспалительную и дополнительную антиагрегантную функцию. А вероятные нарушения межклеточных контактов у рАСК (монотерапия АСК) пациентов с ИБС по всем путям (через рецепторы и микровезикулы) нивелирует антитромбоцитарный эффект АСК ввиду недостаточного количества арахидоновой кислоты в тромбоцитах, что и обуславливает сниженную чувствительность таких пациентов к АСК [15].

Заключение

Таким образом, нами были получены данные, указывающие на различие метаболической активности тромбоцитов по продукции АФК у пациентов с ИБС в зависимости как от чувствительности к АСК, так и от вариантов антитромбоцитарной терапии после КШ (АСК или АСК+клопидогрел). У чАСК пациентов с ИБС продукция АФК выше, чем у здоровых лиц в до и послеоперационном периоде. У рАСК пациентов с ИБС на монотерапии АСК тромбоциты продуцируют уровни АФК ниже, чем у чАСК пациентов с ИБС. Однако КШ и до-

бавление к терапии АСК клопидогрела приводит к повышенной продукции АФК у рАСК пациентов с ИБС в послеоперационном периоде, что приравнивает данную группу пациентов к чАСК пациентам с ИБС в отношении синтеза АФК. Такие результаты могут говорить о полном нарушении межклеточных взаимодействий тромбоцитов и лейкоцитов у рАСК пациентов с ИБС (монотерапия АСК) и частичном (только на уровне рецепторов) у рАСК пациентов с ИБС (терапия АСК+клопидогрел) при сохранном транспорте веществ с помощью микровезикул, что является результатом блокировки рецепторов клопидогрелом как на тромбоцитах, так и на лейкоцитах.

Чувствительность к АСК может зависеть не только от активности ЦОГ-1, но и от наличия и особенностей метаболизма субстрата данного фермента, от активности других клеток, способных взаимодействовать с тромбоцитами, что, соответственно, зависит от окружения (терапия лекарственными препара-

татами, инвазивные вмешательства, сопутствующие заболевания и т.д.). Дальнейшее изучение метаболических процессов, связанных с ответной реакцией на АСК, в тромбоцитах и взаимодействующих с ними клетках может привести к обнаружению дополнительных механизмов аспиринорезистентности, что способствует поиску новых методов преодоления данного явления.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда науки в рамках научного проекта: № 18-415-243003 “Персонализация антитромбоцитарной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от уровня экспрессии гена Р-селектина, выраженности межклеточного взаимодействия и воспаления”.

Литература/References

- Morel A, Bijak M, Miller E, et al. Relationship between the Increased Haemostatic Properties of Blood Platelets and Oxidative Stress Level in Multiple Sclerosis Patients with the Secondary Progressive Stage. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;2015:240918. doi:10.1155/2015/240918.
- Delaney MK, Kim K, Estevez B, et al. Differential Roles of the NADPH-Oxidase 1 and 2 in Platelet Activation and Thrombosis. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 2016;36(5):846-54. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307308.
- Yassin AS, Abubakar H, Mishra T, et al. Aspirin Resistance: Cardiovascular Risk Game Changer. *American Journal of Therapeutics*. 2019;26(5):593-9. doi:10.1097/MJT.0000000000000780.
- Grinshtein Yul, Kosinova AA, Grinshtein IYu, et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with ischemic heart disease resistant to acetylsalicylic acid in perioperative period of coronary artery bypass graft: results of an open prospective study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):265-71. (In Russ.) Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. и др. Клинико-лабораторные особенности пациентов с ишемической болезнью сердца, резистентных к ацетилсалициловой кислоте, в периоперационном периоде коронарного шунтирования: результаты открытого проспективного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(3):265-71. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-3-265-271.
- Savchenko AA, Goncharov MD, Grinshtein Yul, et al. Chemiluminescent Analysis of Reactive Oxygen Species Synthesis by Platelets from Patients with Coronary Heart Disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;169(4):535-8. doi:10.1007/s10517-020-04924-4.
- Jastrzebska M, Marciniowska Z, Oledzki S, et al. Variable gender-dependent platelet responses to combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary-artery disease. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018;69(4):594-605. doi:10.26402/jpp.2018.4.10.
- Klasic A, Lakusic N, Gaspar L, Kruzliak P. The monitoring of antiaggregation effect of acetylsalicylic acid therapy by measuring serum thromboxane B2 in patients with coronary artery bypass grafting. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2016;27(4):370-3. doi:10.1097/MBC.0000000000000438.
- Hartinger J, Novotny R, Bilkova J, et al. Role of Dipyron in the High On-Treatment Platelet Reactivity amongst Acetylsalicylic Acid-Treated Patients Undergoing Peripheral Artery Revascularisation. *Medical Principles and Practice*. 2018;27(4):356-61. doi:10.1159/000489970.
- Ivert T, Dalén M, Ander C, et al. Platelet function one and three months after coronary bypass surgery in relation to once or twice daily dosing of acetylsalicylic acid. *Thrombosis Research*. 2017;149:64-9. doi:10.1016/j.thromres.2016.11.018.
- Bauer A, Hausmann H, Schaarschmidt J, et al. Shed-blood-separation and cell-saver: an integral part of MIECC? Shed-blood-separation and its influence on the perioperative inflammatory response during coronary revascularization with minimal invasive extracorporeal circulation systems a randomized controlled trial. *Perfusion*. 2018;33(2):136-47. doi:10.1177/0267659117728195.
- Grinshtein Yul, Savchenko AA, Kosinova AA, et al. Resistance to Acetylsalicylic Acid in Patients with Coronary Heart Disease Is the Result of Metabolic Activity of Platelets. *Pharmaceuticals*. 2020;13(8):178. doi:10.3390/ph13080178.
- Serebryanaya NB, Shanin SN, Fomicheva EE, et al. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Thrombocytes as participants of immune reactions. *Medical Immunology*. 2019;21(1):9-20. (In Russ.) Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е. и др. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций. *Медицинская иммунология*. 2019;21(1):9-20. doi:10.15789/1563-0625-2019-1-9-20.
- Wang X, Deng H, Li T, et al. Clopidogrel reduces lipopolysaccharide-induced inflammation and neutrophil-platelet aggregates in an experimental endotoxemic model. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2019;33(4):e22279. doi:10.1002/jbt.22279.
- Zang Y, Popat KC, Reynolds MM. Nitric oxide-mediated fibrinogen deposition prevents platelet adhesion and activation. *Biointerphases*. 2018;7(13(6)):06E403. doi:10.1161/1.5042752.
- Goncharov MD, Grinshtein Yul, Savchenko AA, et al. Chemiluminescent activity and platelet aggregation in chronic coronary heart disease during the acetylsalicylic acid therapy before and after coronary bypass surgery. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2021;65(1):42-51. (In Russ.) Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А. и др. Хемилуминесцентная активность и агрегация тромбоцитов при хронической коронарной болезни сердца на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой до и после коронарного шунтирования. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021;65(1):42-51. doi:10.25557/0031-2991.2021.01.42-51.

ДАЙТЕ ИМ БОЛЬШЕ ВРЕМЕНИ

ведь именно Вы можете защитить пациента от риска повторного жизнеугрожающего СС события^{1,2}



Краткая информация о препарате РЕПАТА эволокумаб, раствор для подкожного введения

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Регистрационный номер: ЛП-003574. **Фармакологические свойства:** Механизм действия Эволокумаб селективно связывается с протероной концевой субъединицей типа 9 (PCSK9) и препятствует связыванию циркулирующей PCSK9 с рецепторами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности гепатоцитов, тем самым предотвращая PCSK9-опосредованную деградацию ЛПНП. Повышение содержания печеночных ЛПНП приводит к соответствующему снижению концентрации холестерина низкой плотности (ХС-ЛПНП) в сыворотке крови. **Показания к применению:** Диагностированные атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания Репата назначается взрослым с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом (инфаркт миокарда, инсульт или заболевания артерий нижних конечностей) с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений посредством снижения концентрации ХС-ЛПНП, в дополнение к коррекции других факторов риска. В комбинации с максимально переносимой дозой статина, или в комбинации с максимально переносимой дозой статина и другой гипохолестеринемической терапией. В монотерапии или в комбинации с другой гипохолестеринемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов или имеющих противопоказания к их применению. **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (гоСГХС)** Репата назначается взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в комбинации с другой гипохолестеринемической терапией. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, перечисленных в разделе «Состав»; детский возраст до 18 лет при первичной гиперхолестеринемии и при смешанной дислипидемии (эффективность и безопасность не установлены); детский возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** Тяжелая почечная недостаточность (см. раздел «Особые указания»); Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью) (см. раздел «Особые указания»); Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). **Способ применения и дозы:** Основную информацию раздела см. в полной версии инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Репата. Перед началом терапии препаратом Репата следует исключить вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, нефротический синдром, гипотиреоз). **Режим дозирования:** Первичная гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия у взрослых Рекомендуемая доза препарата Репата составляет 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг 1 раз в месяц. Обе дозы являются клинически эквивалентными. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия у взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше Начальная рекомендуемая доза составляет 420 мг 1 раз в месяц. Через 12 недель терапии при отсутствии клинически значимого ответа частота дозирования может быть увеличена до 420 мг 1 раз в 2 недели. Пациентам, которым проводят аферез, терапию можно начинать с дозы 420 мг 1 раз в 2 недели в соответствии с графиком афереза. Диагностированное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание у взрослых Рекомендуемая доза препарата Репата составляет либо 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг 1 раз в 2 недели в соответствии с графиком афереза. Информацию по применению у особых групп пациентов и по способу введения препарата см. в полной версии инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Репата. **Побочное действие:** Наиболее частыми нежелательными реакциями в ходе регистрационных клинических исследований при применении препарата в рекомендуемых дозах являлись: насморк (7,4%), инфекция верхних дыхательных путей (4,6%), боль в спине (4,4%), артралгия (3,9%), грипп (3,2%), и реакции в месте инъекции (2,2%). **Профиль безопасности:** в популяции пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией соответствовал продемонстрированному в популяции пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией. Основную информацию раздела «Побочное действие» см. в полной версии инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Репата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Специальные исследования по оценке лекарственного взаимодействия препарата Репата не проводились. В клинических исследованиях препарата Репата была проведена оценка фармакокинетического взаимодействия статинов с эволокумабом. У пациентов, принимавших препарат одновременно со статинами, наблюдалось приблизительно 20% увеличение клиренса эволокумаба. Такое повышение клиренса частично опосредовано повышением концентрации PCSK9 под действием статинов, что не оказывает отрицательного влияния на фармакодинамический эффект эволокумаба в отношении липидов. Коррекция дозы статинов при применении в комбинации с препаратом Репата не требуется. Исследования по оценке фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия препарата Репата и других гипохолестеринемических препаратов, помимо статинов и эзетимиба, не проводились. **Фармацевтическая совместимость:** Поскольку исследований совместимости не проводилось, лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами. **Организация, принимающая претензии от потребителей:** ООО «Амджен», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 8, строение 1; этаж 7. Телефон: +7 495 745 04 78 Факс: +7 499 959 19 65



Репата снижает сердечно-сосудистый риск благодаря устойчивому снижению ХС-ЛПНП уже на 1й неделе применения у Ваших пациентов очень высокого риска, а именно пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда и принимающих максимально-переносимые дозы статинов±эзетимиб¹⁻⁵



¹55-75% снижение ХС-ЛПНП уже на 1й неделе применения.² 1. Sabatine MS, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease. Circulation. 2018;138:756-66. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Репата (ЛП-003574) 3. Robinson J.G et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia. The LAPLACE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2014;311(18):1870-83. 4. Giugliano RP, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet. 2017;390:1962-71. 5. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):11-88.

Закономерности стабилизации атеросклеротической бляшки при различных сценариях кальцификации и васкуляризации неинтимы

Осяев Н. Ю., Богданов Л. А., Мухамадияров Р. А., Шабаетв А. Р., Шишкова Д. К., Маркова В. Е., Груздева О. В., Кутихин А. Г.

Цель. Комплексное изучение связей между фенотипами бляшек экстракраниальных артерий (стабильный/нестабильный), их кальцификацией и ее причинами, в частности, васкуляризацией атеросклеротической бляшки (АСБ).

Материал и методы. В исследование были включены 88 субъектов: 44 пациента с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу и 44 пациента с хронической ишемией головного мозга. У всех субъектов определяли параметры системного минерального гомеостаза (общий и ионизированный кальций, фосфор, общий белок, альбумин, способность к формированию кальций-фосфатных бионов). АСБ, полученные в ходе каротидной эндартерэктомии, фиксировали в формалине, постфиксировали в 1% тетраоксиде осмия, окрашивали в 2% тетраоксиде осмия, обезвоживали в этаноле возрастающей концентрации и ацетоне, окрашивали 2% спиртовым раствором уранилацетата и заливали в эпоксидную смолу с ее дальнейшей полимеризацией. Готовые эпоксидные блоки подвергались шлифовке, полировке, контрастированию цитратом свинца по Рейнольдсу и напылению углеродом с последующей сканирующей электронной микроскопией в обратно-рассеянных электронах. На полученных микрофотографиях определяли количество и площадь кальцификатов и сосудов неинтимы в программе ImageJ. Статистический анализ проводили при помощи анализа ассоциативных связей по критерию Манна-Уитни и корреляционных связей при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Выявлено, что у пациентов с атеросклерозом экстракраниальных артерий увеличение общей площади (но не количества) кальцификатов в бляшке ассоциировано с ее стабильным фенотипом. Стабилизирующий эффект кальцификации проявлялся в сдерживании прогрессирования стеноза экстракраниальных артерий, ассоциированного с разрывом фиброзной покрышки бляшки и ОНМК. Рост кальцификатов был напрямую связан с выраженностью общего и локального кровоснабжения бляшки, при этом активное локальное кровоснабжение вокруг кальцификатов было ассоциировано со стабильным фенотипом АСБ (таким образом, играя положительную роль), а общее кровоснабжение бляшки, напротив, было ассоциировано с приводящим к ОНМК увеличением стеноза сосудистого просвета, играя отрицательную роль в патогенезе атеросклероза. Кальцификация бляшки также была ассоциирована с развитием нарушений минерального гомеостаза, отрицательно коррелируя с уровнем общего белка и альбумина в крови.

Заключение. Кальцификация АСБ и активное локальное кровоснабжение непосредственно вокруг кальцификатов способствуют уменьшению сосудистого стеноза и стабилизации АСБ. Активное же общее кровоснабжение бляшки способствует прогрессированию атеросклероза и ускоренному наступлению сосудистого события.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемический инсульт, неинтима, кальцификация, стеноз.

Отношения и деятельность. Работа (дизайн, проведение экспериментов, анализ и интерпретация данных) выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 "Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов".

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

Осяев Н. Ю.* — лаборант-исследователь лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-5186-7873, Богданов Л. А. — м.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-4124-2316, Мухамадияров Р. А. — к.б.н., с.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-5558-3229, Шабаетв А. Р. — м.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-9734-8462, Шишкова Д. К. — м.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-1518-3888, Маркова В. Е. — лаборант-исследователь лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6652-5745, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Кутихин А. Г. — к.м.н., зав. лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0001-8679-4857.

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

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ЭКА — экстракраниальные артерии.

Рукопись получена 10.08.2020

Рецензия получена 01.10.2020

Принята к публикации 02.10.2020



Для цитирования: Осяев Н. Ю., Богданов Л. А., Мухамадияров Р. А., Шабаетв А. Р., Шишкова Д. К., Маркова В. Е., Груздева О. В., Кутихин А. Г. Закономерности стабилизации атеросклеротической бляшки при различных сценариях кальцификации и васкуляризации неинтимы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4051. doi:10.15829/1560-4071-2021-4051

Regularities of plaque stabilization in various scenarios of neointimal calcification and vascularization

Osyaev N. Yu., Bogdanov L. A., Mukhamadiyarov R. A., Shabaev A. R., Shishkova D. K., Markova V. E., Gruzdeva O. V., Kutikhin A. G.

Aim. To study the relationships between phenotypes of extracranial arteries' plaques (stable/unstable), their calcification and its causes, in particular, vascularization.

Material and methods. The study included 88 patients: patients (n=44) with ischemic stroke and those (n=44) with chronic brain ischemia. In all subjects, the parameters of systemic mineral homeostasis were assessed (total and ionized calcium, phosphate, total protein, albumin, and calcification propensity). Atherosclerotic plaques have been obtained during carotid endarterectomy, fixed

in formalin, postfixed in 1% osmium tetroxide, stained in 2% osmium tetroxide, dehydrated in ascending ethanol series and acetone, stained with 2% alcoholic uranyl acetate and embedded into epoxy resin with its further polymerization. Epoxy resin blocks were grinded, polished, counterstained with Reynolds' lead citrate and sputter coated with carbon. Sample visualization was performed employing backscattered scanning electron microscopy. Number and area of calcium deposits and neointimal vessels were quantified using ImageJ. Statistical analysis was carried out using Mann-Whitney U-test and Spearman's rank correlation coefficient.

Results. It was found that area of neointimal calcification, but not number of calcium deposits, was associated with the stable plaque phenotype. The stabilizing effect of calcification was manifested in retarding stenosis associated with plaque rupture and stroke. Calcification extent directly correlated with total and local plaque vascularization, which have been associated with unstable and stable plaque phenotype, respectively. In addition, plaque calcification negatively correlated with total protein and albumin, thereby reflecting the impaired systemic mineral homeostasis.

Conclusion. Atherosclerotic plaque calcification and active local vascularization reduce stenosis extent and stabilize plaque. In contrast, total plaque calcification contributes to the atherosclerosis progression and promotes major acute cardiovascular events.

Keywords: atherosclerosis, ischemic stroke, neointima, calcification, stenosis.

Relationships and Activities. The study (design, experiments, analysis and interpretation of data) was supported by a Complex Program of Basic Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2019-0002 "Pathogenetic basis for the development of cardiovascular

implants from biocompatible materials using patient-oriented approach, mathematical modeling, tissue engineering, and genomic predictors".

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

Osyayev N. Yu.* ORCID: 0000-0002-5186-7873, Bogdanov L. A. ORCID: 0000-0003-4124-2316, Mukhamadiyarov R. A. ORCID: 0000-0002-5558-3229, Shabaev A. R. ORCID: 0000-0002-9734-8462, Shishkova D. K. ORCID: 0000-0002-1518-3888, Markova V. E. ORCID: 0000-0002-6652-5745, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Kutikhin A. G. ORCID: 0000-0001-8679-4857.

*Corresponding author: osyayev.nikolai@mail.ru

Received: 10.08.2020 **Revision Received:** 01.10.2020 **Accepted:** 02.10.2020

For citation: Osyayev N. Yu., Bogdanov L. A., Mukhamadiyarov R. A., Shabaev A. R., Shishkova D. K., Markova V. E., Gruzdeva O. V., Kutikhin A. G. Regularities of plaque stabilization in various scenarios of neointimal calcification and vascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4051. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4051

Атеросклероз экстракраниальных артерий (ЭКА) по мере своего прогрессирования неизбежно приводит к гемодинамическим нарушениям и недостаточности кровоснабжения головного мозга [1]. В частности, разрыв бляшек в ЭКА приводит к острому несоответствию объема кровоснабжения головного мозга его потребности в кислороде (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу), в то время как постоянное стабильное стенозирование просвета ЭКА клинически проявляется хронической ишемией головного мозга (ХИГМ). Таким образом, клинически бляшки можно подразделить на нестабильные (вызвавшие ОНМК) и стабильные (характеризующиеся постепенным развитием ХИГМ) [2]. Несмотря на принципиальные отличия клинического фенотипа стабильного и нестабильного атеросклероза ЭКА, патофизиологические факторы нестабильности атеросклеротических бляшек (АСБ) и особенно механизмы их регуляции остаются в значительной степени неизвестными. Вместе с тем прогнозирование сердечно-сосудистого исхода у пациентов с мультифокальным атеросклерозом требует ясного понимания регуляции баланса между разрывом и стабилизацией АСБ.

Несмотря на то, что роль кальцификации АСБ в ее стабилизации изучена относительно хорошо в сравнении с рядом других аналогичных патогенетических факторов, причины развития и прогрессирования кальцификации неинтимы, а также причинно-следственные связи между кальцификацией и иными детерминантами нестабильного фенотипа бляшки исследованы недостаточно [3]. Неясно, почему ряд бляшек остается некальцинированным вплоть до наступления сердечно-сосудистого события, и какие факторы являются ведущими в формировании кальцификата. Также остается непонятным, какие типы

кальцификации неинтимы стабилизируют бляшку, а какие, напротив, способствуют ее разрыву.

Изучение указанной проблемы осложняется тем, что пробоподготовка тканей с очагами внескелетной минерализации к гистологическому исследованию чрезвычайно затруднена в силу критического нарушения целостности ткани при микротомной резке вследствие существенных различий в плотности кальцификатов и окружающих их тканей. В результате анализ взаимодействия кальцификации с другими происходящими в неинтиме патологическими процессами становится практически невозможным. Нашей группой ранее был разработан оригинальный метод пробоподготовки кальцинированных бляшек для электронно-микроскопического анализа, заключающийся в окрашивании фиксированных формалином тканей красителями для просвечивающей электронной микроскопии (тетраоксидом осмия и уранилацетатом), дальнейшем заключении обезвоженных тканей в эпоксидную смолу, шлифовке и полировке полимеризованных эпоксидных блоков и последующей сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах после контрастирования цитратом свинца и напыления углеродом [4-6]. Данный метод позволяет полностью сохранить целостность кальцинированных АСБ и исследовать их ко-локализацию с сосудами неинтимы (так называемыми *vasa plaquorum*) [7].

Целью данной работы было комплексное изучение связей между фенотипами бляшек ЭКА (стабильный/нестабильный), их кальцификацией и причинами кальцификации. В конечном счете это позволило выделить типы кальцификации, характерные для стабильных и нестабильных бляшек, а также патоморфологические детерминанты кальцинирующего и некальцинирующего фенотипа при ЭКА.

Материал и методы

В исследование было включено 88 пациентов, госпитализированных в нейрохирургическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения “Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша” с верифицированным при помощи ультразвукового исследования стенозом брахиоцефальных артерий (44 пациента с ОНМК и 44 пациента с ХИГМ). Бляшки определялись как нестабильные при ОНМК (острой сосудистой катастрофе) и как стабильные — при ХИГМ. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (дата заседания 10.09.2018, протокол № 100920180-ЛФАА). До включения в исследование от всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Цереброваскулярные заболевания (ишемия головного мозга и ишемический инсульт), а также сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, избыточный вес и ожирение) были диагностированы и подвергнуты лечению согласно соответствующим клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи, разработанным экспертными медицинскими сообществами (European Society of Cardiology, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Initiative for Asthma, Kidney Disease: Improving Global Outcomes, American Diabetes Association и European Association for the Study of Obesity). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали в соответствии с уравнением Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Фракцию выброса левого желудочка оценивали с помощью эхокардиографии (ультразвуковая диагностическая система Sonos 2500, Hewlett Packard). Процент стеноза ЭКА у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями оценивался с помощью цветного дуплексного сканирования (Vivid 7 Dimension Ultrasound System, General Electric Healthcare). Данные о возрасте, поле, статусе курения и фармакологическом анамнезе были собраны во время поступления.

У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, при поступлении в стационар определяли параметры системного минерального гомеостаза (уровень общего и ионизированного кальция, фосфора, а также концентрации общего белка и альбумина) на автоматическом биохимическом анализаторе (Konelab 60i, Thermo Scientific). Всем пациентам была проведена каротидная эндартерэктомия, в ходе которой у ряда из них (21 пациент с ОНМК и 27 пациен-

тов с ХИГМ) были получены АСБ для дальнейшего ультраструктурного исследования. После суточной фиксации в формалине (B06-003, БиоВитрум) с одной сменой раствора через 12 ч инкубации каждый биоматериал постфиксировали 1% тетраоксидом осмия (OsO_4 , 19110, Electron Microscopy Sciences) в 0,1M фосфатном буфере в течение 12 ч, затем окрашивали 2% тетраоксидом осмия в бидистиллированной воде в течение 48 ч. Далее образцы обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80 и 95% этанол, все по две смены, каждая смена по 15 мин), окрашивали 2% уранилацетатом (22400-2, Electron Microscopy Sciences) в 95% этаноле (5 ч), обезвоживали 99,7% изопропанолом (06-002, БиоВитрум) в течение 5 ч и ацетоном (150495, ЛенРеактив) в течение 1 ч, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (14120, Electron Microscopy Sciences) в соотношении 1:1 (6 ч), после чего переносили в свежую порцию эпоксидной смолы (на 24 ч) и далее проводили ее полимеризацию в емкостях FixiForm (40300085, Struers) при 60° С. После этого образцы в эпоксидных блоках подвергали шлифовке и полировке на установке TegraPol-11 (Struers). Контрастирование цитратом свинца (17810, Electron Microscopy Sciences) проводили по Рейнольдсу в течение 7 мин путем нанесения раствора на поверхность шлифованного образца с последующей его отмывкой бидистиллированной водой. Далее проводили напыление на полированную поверхность эпоксидных блоков углерода (толщина покрытия 10-15 нм) с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica). Визуализацию структуры образцов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах проводили на электронном микроскопе Hitachi S-3400N (Hitachi) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 10 кВ.

Количество и площадь кальцификатов и сосудов неоинтимы анализировали как по всей бляшке, так и непосредственно вокруг репрезентативных кальцификатов (один на бляшку). Расчет площади кальцификатов и сосудов неоинтимы выполняли при помощи количественного анализа изображений посредством программы ImageJ (National Institutes of Health). Статистическую обработку и графическое представление результатов проводили с помощью программы GraphPad Prism 7 (GraphPad Software). В силу недостаточного для оценки нормальности распределения объема выборки данные описывали непараметрическими критериями (медиана и межквартильное расстояние), межгрупповое сравнение проводили при помощи U-критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p < 0,05$.

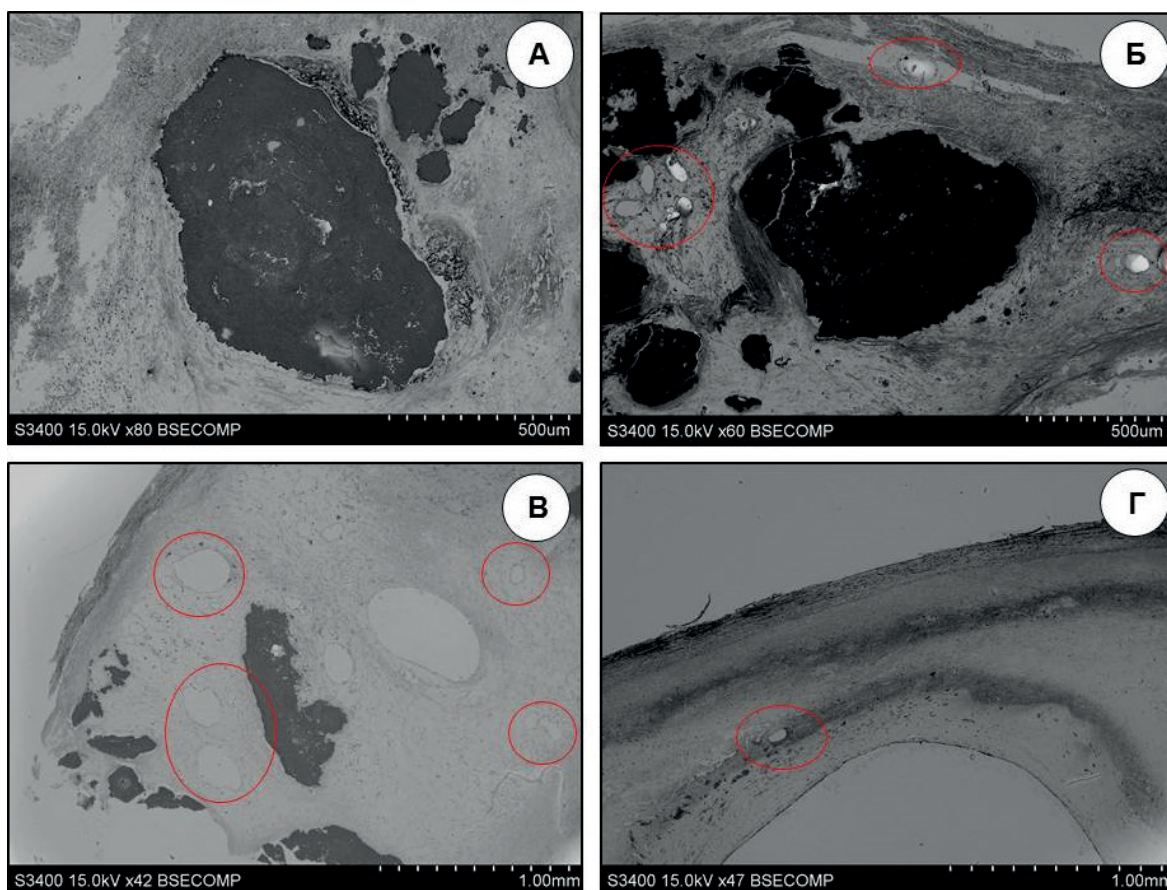


Рис. 1. Взаиморасположение сосудов неоинтимы и кальцификатов в АСБ. **А.** Отсутствие сосудов вокруг кальцификатов; **Б.** Большое количество сосудов непосредственно вокруг кальцификата; **В.** Большое количество сосудов как вокруг кальцификата, так в самой бляшке; **Г.** Отсутствие кальция, при наличии новообразованных сосудов. Красным цветом обозначены новообразованные сосуды неоинтимы.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Результаты

На начальном этапе исследования при изучении ультраструктуры АСБ методом сканирующей электронной микроскопии были установлены основные виды взаиморасположения кальцификатов и сосудов неоинтимы (рис. 1). Это позволило в дальнейшем выявить особенности кальцификации и васкуляризации АСБ при различных фенотипах. В первую очередь была проверена гипотеза о стабилизирующем эффекте кальцификации АСБ, учитывая высокую распространенность и выраженность коморбидных патологий у пациентов (табл. 1). В работах ряда авторов было показано, что кальцификация в целом способствует укреплению АСБ, предохраняя ее от разрыва, однако преобладание микрокальцификатов над макрокальцификатами приводит к обратному эффекту [8]. При электронно-микроскопическом исследовании было выявлено, что увеличение общей площади, но не количества кальцификатов (рис. 2), оказывает стабилизирующее действие на бляшку у пациентов с атеросклерозом ЭКА, что подтверждает данный постулат [9-11]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что выраженность кальцифи-

кации препятствует разрыву бляшки и определяет ее стабильный фенотип.

Тем не менее, механизм стабилизации бляшки ее кальцификацией остается неясным. В ходе количественного анализа изображений было обнаружено, что общая площадь (но не общее количество) кальцификатов отрицательно коррелировала с процентом стеноза сосудистого просвета ($r=-0,41$) (табл. 2), который был выше в нестабильных бляшках (ОНМК), чем в стабильных (ХИГМ) (рис. 3). Стоит отметить, что процент стеноза просвета сосуда также положительно коррелировал ($r=0,41$) (табл. 2) с количеством сосудов неоинтимы — показателем, отражающим объем кровоснабжения бляшки и, согласно данным литературы, также способствующим ее росту и разрыву [12]. Можно заключить, что морфологическим субстратом стабилизирующего эффекта кальцификации является сдерживание бляшки от разрастания в просвет сосуда, которое рано или поздно приведет к нестабильности гистоархитектоники неоинтимы и разрыву фиброзной покрышки.

Далее была поставлена задача идентифицировать механизмы прогрессирования кальцификации

Таблица 1

Гендерно-возрастные характеристики, коморбидные патологии и фармакологический анамнез включенных в исследование субъектов

| Группа пациентов/изучаемый сопутствующий фактор | Пациенты с хронической ишемией головного мозга | Пациенты с ишемическим инсультом | P |
|---|--|----------------------------------|------|
| Гендерно-возрастные характеристики | | | |
| Мужской пол | 26/44 (59,09%) | 31/44 (70,46%) | 0,37 |
| Возраст | 67,0 (61,0-73,7) | 64,50 (59,25-70,0) | 0,07 |
| Сопутствующие заболевания или патологические состояния | | | |
| Артериальная гипертензия | 41/43 (95,3%) | 39/41 (95,1%) | 0,64 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 36/43 (83,7%) | 37/41 (90,2%) | 0,57 |
| Хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма | 3/43 (7,0%) | 7/41 (17,1%) | 0,27 |
| Курение | 2/43 (4,6%) | 6/41 (14,6%) | 0,24 |
| Хроническая болезнь почек | 4/43 (9,3%) | 4/41 (9,8%) | 0,76 |
| Сахарный диабет | 10/43 (23,2%) | 13/41 (31,7%) | 0,53 |
| Избыточная масса тела | 25/43 (58,1%) | 20/41 (48,8%) | 0,52 |
| Ожирение | 5/43 (11,6%) | 9/41 (22,0%) | 0,33 |
| Количественные показатели | | | |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 27,6 (24,2-32,0) | 26,3 (24,6-32,8) | 0,88 |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² | 73,0 (60,0-82,0) | 77,0 (66,0-91,5) | 0,13 |
| Фракция выброса левого желудочка, % | 64,0 (60,5-65,5) | 65,0 (64,0-67,0) | 0,10 |
| Процент стеноза брахиоцефальных артерий | 75,0 (70,0-83,5) | 86,0 (75,5-95,0) | 0,01 |
| Лекарственный анамнез до поступления в стационар (клиника НИИ КПССЗ или ГБУЗ "КККД") | | | |
| Антиагреганты | 25/43 (58,1%) | 15/41 (36,6%) | 0,08 |
| Бета-адреноблокаторы | 16/43 (37,2%) | 13/41 (31,7%) | 0,76 |
| Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента | 7/43 (16,3%) | 3/41 (7,3%) | 0,35 |
| Статины | 29/43 (67,4%) | 14/41 (34,1%) | 0,01 |
| Нитраты | 0/43 (0,0%) | 0/41 (0,0%) | 0,91 |
| Блокаторы рецепторов к ангиотензину II | 16/43 (37,2%) | 5/41 (12,2%) | 0,02 |
| Антагонисты альдостерона | 2/43 (4,7%) | 1/41 (2,4%) | 0,96 |
| Блокаторы кальциевых каналов | 14/43 (32,5%) | 5/41 (12,2%) | 0,05 |
| Диуретики | 0/43 (0,0%) | 1/41 (2,4%) | 0,97 |
| Антикоагулянты | 5/43 (11,6%) | 1/41 (2,4%) | 0,23 |

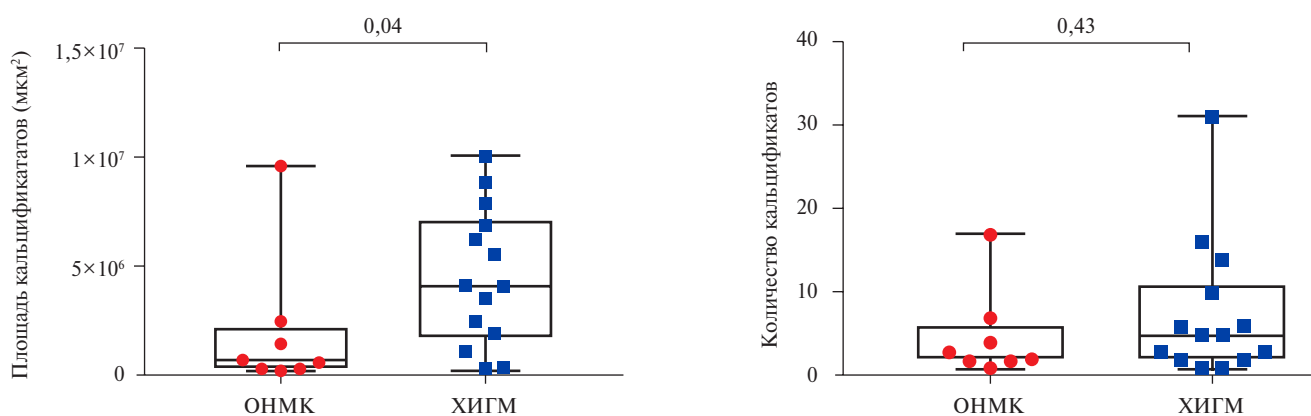


Рис. 2. Общая площадь кальцификатов (слева) и общее количество кальцификатов (справа) в АСБ пациентов с ОНМК и ХИГМ. Критерий Манна-Уитни. Значения P приведены над графиками.

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга.

неоинтимы. Количество и площадь кальцификатов независимо от ее фенотипа коррелировали с общим кровоснабжением неоинтимы (как с количеством, так и с площадью сосудов, $r=0,53-0,60$) (табл. 2)

и с непосредственным кровоснабжением вблизи репрезентативного кальцификата (аналогично, $r=0,52-0,63$) (табл. 2). При этом общее количество и площадь сосудов неоинтимы сильно коррелировали

Таблица 2

Корреляционная матрица оценки взаимосвязей между объемом АСБ, ее кровоснабжением и кальцификацией

| Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r; P) | | | | | | | |
|---|-----------------|------------------------------|---------------------------|--|-------------------------------------|------------------|--------------------------|
| | Процент стеноза | Количество сосудов неоинтимы | Площадь сосудов неоинтимы | Количество сосудов неоинтимы вокруг Са | Площадь сосудов неоинтимы вокруг Са | Общая площадь Са | Количество кальцификатов |
| Процент стеноза | | 0,41; 0,13 | 0,33; 0,23 | -0,08; 0,83 | -0,21; 0,54 | -0,41; 0,18 | -0,27; 0,39 |
| Количество сосудов неоинтимы | 0,41; 0,13 | | 0,94; 0,0001 | 0,70; 0,0005 | 0,65; 0,001 | 0,53; 0,02 | 0,58; 0,007 |
| Площадь сосудов неоинтимы | 0,33; 0,23 | 0,94; 0,0001 | | 0,70; 0,0004 | 0,68; 0,001 | 0,58; 0,008 | 0,60; 0,006 |
| Количество сосудов неоинтимы вокруг Са | -0,08; 0,83 | 0,70; 0,0005 | 0,70; 0,0004 | | 0,96; 0,0001 | 0,63; 0,003 | 0,54; 0,01 |
| Площадь сосудов неоинтимы вокруг Са | -0,21; 0,54 | 0,65; 0,001 | 0,68; 0,001 | 0,96; 0,0001 | | 0,56; 0,01 | 0,52; 0,02 |
| Общая площадь Са | -0,41; 0,18 | 0,53; 0,02 | 0,58; 0,008 | 0,63; 0,003 | 0,56; 0,01 | | 0,69; 0,0004 |
| Количество кальцификатов | -0,27; 0,39 | 0,58; 0,007 | 0,60; 0,006 | 0,54; 0,01 | 0,52; 0,02 | 0,69; 0,0004 | |

Примечание: статистически значимые корреляции выделены цветом.

Сокращение: Са — репрезентативный кальцификат.

между собой ($r=0,94$) (табл. 2) и коррелировали с количеством и площадью сосудов вокруг кальцификатов ($r=0,65-0,70$) (табл. 2), что подтверждает правомерность использования обеих этих мер для оценки кровоснабжения бляшки. Исходя из вышенаписанного, можно предположить, что общее и локальное (вблизи кальцификата) кровоснабжение бляшки обуславливает активный рост кальцификата (рис. 4).

Таким образом, возникает парадокс: способствующая стабилизации бляшки кальцификация прогрессирует за счет васкуляризации, которая, однако, ассоциирована с нестабильным фенотипом бляшки. Для объяснения данного парадокса было проведено сравнение выраженности общего кровоснабжения бляшки и локального кровоснабжения вблизи кальцификатов со стабильностью/нестабильностью бляшки. Было выявлено, что активное кровоснабжение непосредственно вблизи репрезентативного кальцификата ассоциировано со стабильным фенотипом АСБ (рис. 5) — в отличие от общего, которое ассоциировано с приводящим к разрыву покрывки ростом бляшки. Поэтому правомерно говорить о “хорошем” локальном кровоснабжении кальцификатов неоинтимы, способствующем его увеличению и стабильности бляшки, и “плохом” общем кровоснабжении неоинтимы, способствующем нестабильности бляшки (рис. 6).

Наконец, было исследовано, ассоциирована ли кальцификация бляшки с параметрами минерального гомеостаза (уровнем общего и ионизированного кальция, фосфора, общего белка, альбумина и фетуина-А). Как общая площадь, так и количество кальцификатов в бляшке отрицательно коррелировало с уровнем общего белка (-0,37 и -0,38, соответственно) и альбумина (-0,34 и -0,40, соответствен-

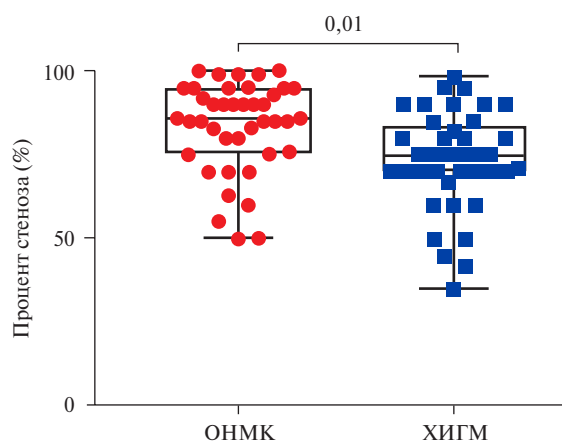


Рис. 3. Процент стеноза сосудистого просвета у пациентов с ОНМК и ХИГМ. Критерий Манна-Уитни. Значение P приведено над графиком.

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга.

но), отражая развитие кальцификации неоинтимы при истощении депо ионов кальция. При этом общая площадь кальцификатов также отрицательно коррелировала с уровнем фосфора (-0,48), а количество кальцификатов — с уровнем общего кальция (-0,38), что, возможно, свидетельствует о частичном переходе данных ионов из сыворотки в сформированные эктопические (в данном случае бляшечные) кальцификаты.

Обсуждение

Доказано, что кальцификация неоинтимы является длительным, сложным и многофакторным процессом, играющим одну из ключевых ролей в патогенезе атеросклероза, при этом определенные фенотипы кальцификации являются предиктором

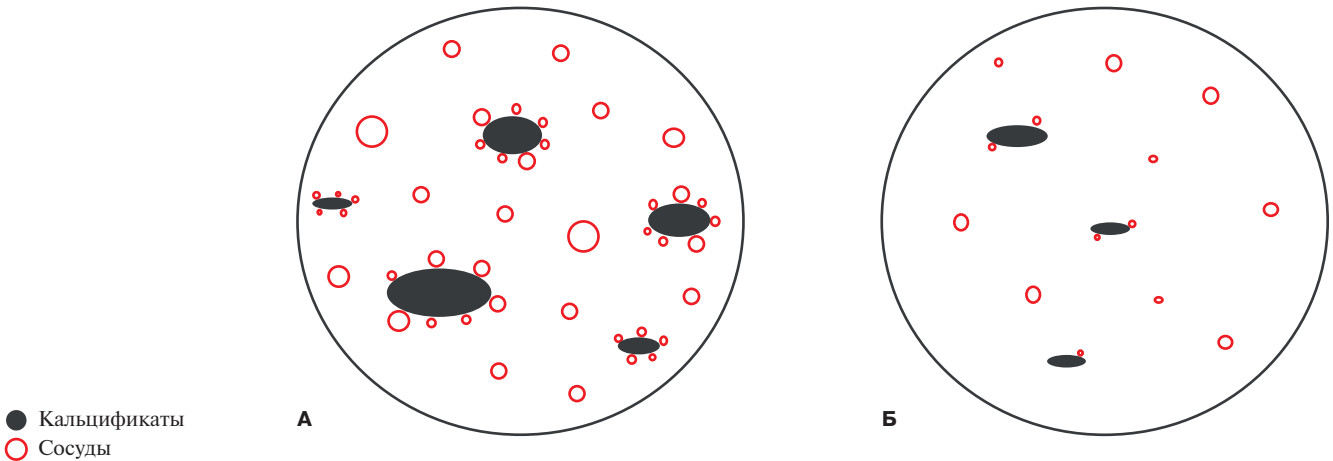


Рис. 4. Схема расположения сосудов неоинтимы в бляшке. А — кальцинирующий фенотип, Б — некальцинирующий фенотип.

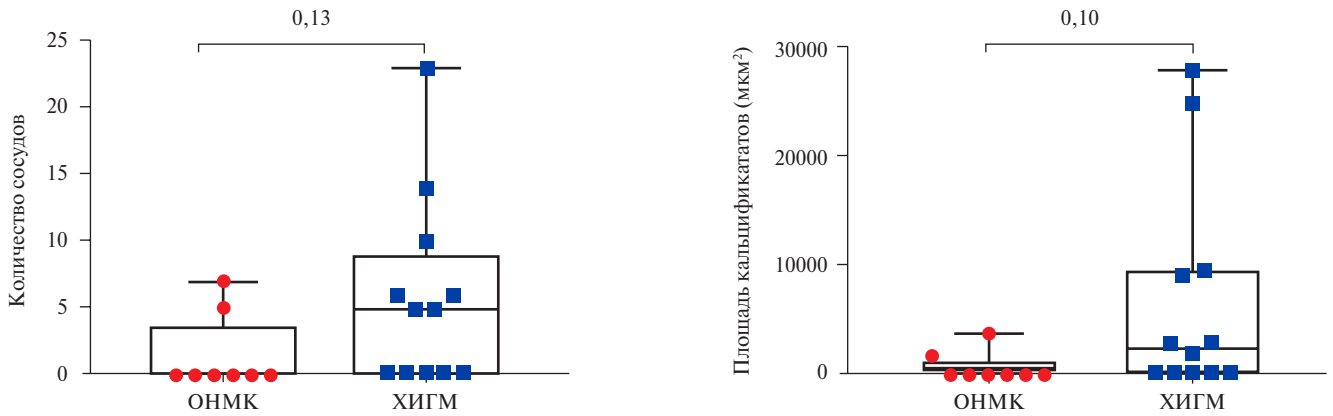


Рис. 5. Общее количество сосудов неоинтимы вокруг репрезентативного кальцификата (слева) и общая площадь сосудов неоинтимы вокруг репрезентативного кальцификата (справа). Критерий Манна-Уитни. Значения Р приведены над графиками.

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга.

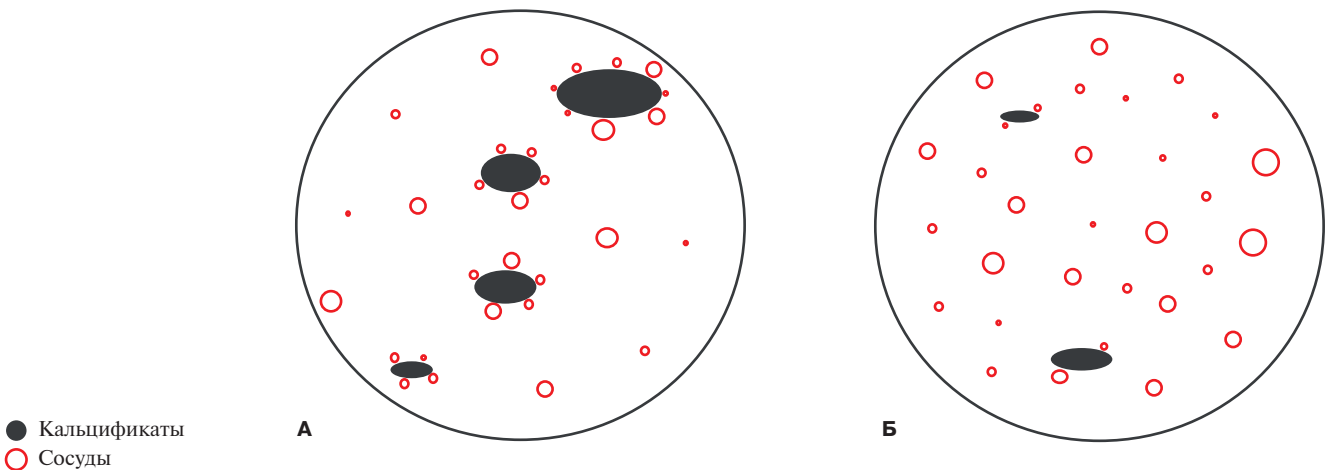


Рис. 6. Схема расположения сосудов неоинтимы в бляшке. А. Стабильный фенотип. Б. Нестабильный фенотип.

прогрессирования АСБ [13]. Комплексное изучение детерминант стабильного и нестабильного атеросклеротического фенотипа позволило сформировать представление о факторах, способствующих

стабилизации АСБ. Согласно литературным данным, увеличение общей площади кальцификации способствовало стабилизирующему эффекту [9-11, 14]. Это было выявлено и в данном исследовании. Поэтому

можно предположить, что выраженность кальцификации определяет стабильный фенотип АСБ и препятствует ее разрыву. Стабилизирующий эффект кальцификации клинически проявляется в уменьшении процента стеноза за счет сдерживания бляшки от разрастания в просвет сосуда.

Новообразованные сосуды неоинтимы насыщают бляшку кислородом и питательными веществами, необходимыми для ее метаболизма, но при этом также способствуют разрастанию АСБ, тем самым увеличивая процент стеноза. По мнению некоторых авторов, активное кровоснабжение каротидной бляшки является фактором, усугубляющим клинический прогноз, и приводит к повышенному риску развития ишемического инсульта [12]. По мере разрастания АСБ увеличивается процент стеноза ЭКА. С уменьшением просвета сосуда увеличивается трансмуральное давление, создаваемое в просвете новообразованных сосудов неоинтимы, что дестабилизирует гемодинамический ответ бляшки на изменения артериального давления и ведет к еще большему ее расширению во время систолы [12]. Согласно литературным данным, сеть новообразованных сосудов занимает до 14% объема тканей неоинтимы [12]. Данные сосуды характеризуются частыми кровоизлияниями в бляшку вследствие несовершенности их стенок и повышенного градиента давления в тканях неоинтимы из-за уменьшения сосудистого просвета и постоянных поперечных пульсирующих движений сосудов неоинтимы [12].

Детальное изучение закономерностей кровоснабжения неоинтимы позволило установить, что ее васкуляризация способствует не только росту АСБ, но также и росту кальцификатов. При исследовании роли васкуляризации в кальцификации АСБ следует уделить внимание особенностям расположения сосудов в АСБ. Активное общее кровоснабжение неоинтимы оказалось наиболее характерным для нестабильного фенотипа (ОНМК). При этом активное локальное кровоснабжение (вокруг репрезентативного кальцификата) способствует росту кальцификата и, следовательно, стабилизации бляшки и развитию стабильного фенотипа (ХИГМ) при атеросклерозе сосудов ЭКА.

На определенном этапе развития бляшки постепенно начинает происходить гибель клеток неоинтимы вследствие выраженных нарушений гомеостаза и нехватки кислорода и питательных веществ при

критическом утолщении внеклеточного матрикса. На определенном этапе фагоциты бляшки перестают эффективно перерабатывать погибшие клетки [15]. Отправной точкой начала кальцификации может служить отложение микроскопических гранул кальция на останках погибших клеток и некротического ядра АСБ. Другими важными аспектами кальцификации являются остеогенная дифференцировка сосудистых гладкомышечных клеток и высокая активность генерирующих фосфаты ферментов, в частности, щелочной фосфатазы [14]. Можно предположить, что разрастание сосудов неоинтимы в области вновь образованного кальцификата способствует постоянной доставке минеральных ионов и биоактивных веществ, необходимых для формирования кальцификата.

Заключение

При комплексном изучении связей между фенотипами бляшек ЭКА можно определить, что для стабильного фенотипа (ХИГМ) АСБ характерно развитие кальцификации неоинтимы (способствующей уменьшению процента стеноза) и активное местное кровоснабжение непосредственно в области формирования макрокальцификата. Активное общее кровоснабжение неоинтимы способствует формированию некальцинирующего нестабильного фенотипа (ОНМК), способствующего быстрому разрастанию АСБ в просвет сосуда, прогрессированию атеросклероза и наступлению неблагоприятного сосудистого события. Особенности кровоснабжения неоинтимы неоспоримо оказывают значительное влияние на процессы формирования кальцификата, а различные типы кальцификации неоинтимы вносят значительный вклад в формирование фенотипа АСБ.

Отношения и деятельность. Работа (дизайн, проведение экспериментов, анализ и интерпретация данных) выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 “Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов”.

Литература/References

1. Kaźmiński P, Pająk M, Krus-Hadala J, et al. Screening test for extracranial carotid lesions' detection in patients of an outpatient vascular clinic. *Pol Przegl Chir.* 2019;91(5):5-11. doi:10.5604/01.3001.0013.4520.
2. Ragino Yul, Volkov AM, Chernyavskiy AM. Stages of atherosclerotic plaque development and unstable plaque types: pathophysiologic and histologic characteristics. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;18(5):88-95. (In Russ.) Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек — патофизиологическая и гистологическая характеристика. *Российский кардиологический журнал.* 2013;18(5):88-95. doi:10.15829/1560-4071-2013-5-88-95.
3. Nicoll R, Henein M. Arterial calcification: A new perspective? *Int J Cardiol.* 2017;228:11-22. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.099.
4. Mukhamadiyarov RA, Kutikhin AG. Structure of calcificates in human carotid artery atherosclerotic plaques by means of backscattered scanning electron microscopy. *Atherosclerosis.* 2020;16(2):5-15. (In Russ.) Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г. Исследование особенностей структуры кальцификатов в составе атеросклеротических бляшек сонной артерии человека методом сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах. *Атеросклероз.* 2020;16(2):5-15. doi:10.15372/ATER20200201.
5. Mukhamadiyarov RA, Kutikhin AG. Backscattered scanning electron microscopy approach to assess microvessels in health and disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2020;169(4):514-20. (In Russ.) Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г. Оценка сосудов малого диаметра при нормальной микроанатомии и патологической неоваскуляризации с использованием сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2020;169(4):514-20.
6. Mukhamadiyarov RA, Kutikhin AG. Histology and histopathology of blood vessels: backscattered scanning electron microscopy approach. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019;4(1):6-14. (In Russ.) Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г. Исследование нормальной и патологической микроскопической анатомии кровеносных сосудов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019;4(1):6-14. doi:10.23946/2500-0764-2019-4-1-6-14.
7. Galis ZS, Lessner SM. Will the real plaque vasculature please stand up? Why we need to distinguish the vasa plaquorum from the vasa vasorum. *Trends Cardiovasc Med.* 2009;19(3):87-94. doi:10.1016/j.tcm.2009.06.001.
8. Shioi A, Ikari Y. Plaque Calcification During Atherosclerosis Progression and Regression. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(4):294-303. doi:10.5551/jat.RV17020.
9. Jinnouchi H, Sato Y, Sakamoto A, et al. Calcium deposition within coronary atherosclerotic lesion: Implications for plaque stability. *Atherosclerosis.* 2020;14:S0021-9150(20)30291-4. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.017.
10. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, et al. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(4):724-36. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302642.
11. Karlöf E, Seime T, Dias N, et al. Correlation of computed tomography with carotid plaque transcriptomes associates calcification with lesion-stabilization. *Atherosclerosis.* 2019;288:175-85. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.005.
12. Xu C, Yuan C, Stutzman E, et al. Quest for the Vulnerable Atheroma: Carotid Stenosis and Diametric Strain — A Feasibility Study. *Ultrasound Med Biol.* 2016;42(3):699-716. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2015.11.002.
13. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, et al. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(2):191-204. doi:10.1161/ATVBAHA.116.306256.
14. Akers EJ, Nicholls SJ, Di Bartolo BA. Plaque Calcification: Do Lipoproteins Have a Role? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(10):1902-10. doi:10.1161/ATVBAHA.119.311574.
15. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114(12):1852-66. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.



Биохимические маркеры коронарного атеросклероза: построение моделей и оценка их прогностической значимости для верификации выраженности поражения

Жаткина М. В.¹, Метельская В. А.¹, Гаврилова Н. Е.², Яровая Е. Б.^{1,3}, Макарова Ю. К.¹, Литинская О. А.¹, Богданова Н. Л.¹, Руденко Б. А.¹, Драпкина О. М.¹

Цель. Оценить индивидуальную и комплексную прогностическую значимость различных биохимических показателей крови (биомаркеров) в неинвазивной диагностике атеросклероза коронарных артерий (КА).

Материал и методы. В исследование были включены 216 пациентов: 115 мужчин и 101 женщина в возрасте от 24 до 87 лет (средний возраст 61,5±10,7 лет), которым по показаниям была проведена коронарная ангиография. Всем пациентам было выполнено биохимическое исследование крови с определением показателей липидного, углеводного и азотного обмена, системы гемостаза, маркеров воспаления, а также уровня креатинина как показателя функциональной активности почек.

Результаты. На основании проведенного анализа выявлены биомаркеры, отклонения в уровне которых вносят вклад в диагностику и определение степени выраженности коронарного поражения. К этим биомаркерам относятся: глюкоза, креатинин, высокочувствительный С-реактивный белок и адипонектин. С использованием указанных биохимических параметров построена многофакторная модель (M_{БХ}), которая оказалась статистически значимой для диагностики атеросклероза КА и определения его выраженности. С помощью ROC-анализа найдена отрезная точка M_{БХ}, которая составила 2 балла. Значения M_{БХ} >2 баллов с чувствительностью 72% свидетельствуют о наличии атеросклероза КА любой степени выраженности и со специфичностью 62,5% позволяют его исключить. С использованием данных M_{БХ} и отрезной точки 2 балла была построена модель бинарной логистической регрессии, согласно которой при значении M_{БХ} >2 баллов шанс выявления атеросклероза КА любой степени выше в 2,1 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,2-3,8; p=0,010), выраженного — в 4,7 раза (95% ДИ 1,9-12,0; p=0,001) по сравнению с лицами с M_{БХ} ≤2 баллов, у которых в 2,8 раза (95% ДИ 1,4-4,9; p=0,002) выше шанс выявления интактных КА.

Заключение. Таким образом, суммарный балл M_{БХ} 0-2 балла свидетельствует об отсутствии коронарного атеросклероза, 3-4 балла — о наличии атеросклероза КА любой степени выраженности.

Ключевые слова: атеросклероз, биохимические показатели, биохимические модели, коронарные артерии, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ООО Клиника персонализированной медицины "Бутик здоровья", Москва; ³Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Жаткина М. В.* — врач-кардиолог отделения для пациентов с острым инфарктом миокарда ГКБ № 15 им. О. М. Филатова; соискатель "НМИЦ ТПМ"

Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9991-1063, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Гаврилова Н. Е. — д.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0001-8963-5325, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Макарова Ю. К. — лаборант лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0443-8929, Литинская О. А. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Богданова Н. Л. — м.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-3124-5655, Руденко Б. А. — д.м.н., руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-5475-0048, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mvzhatkina@gmail.com, jatkina-marija@rambler

апо — аполипопротеин, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, КА — коронарные артерии, КАГ — коронарная ангиография, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин(а), M_{БХ} — биохимическая модель, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ФГ — фибриноген, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиография, i-BIO — интегрированный биомаркер, NO_x — метаболиты оксида азота.

Рукопись получена 31.05.2021

Рецензия получена 17.06.2021

Принята к публикации 25.06.2021



Для цитирования: Жаткина М. В., Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. Б., Макарова Ю. К., Литинская О. А., Богданова Н. Л., Руденко Б. А., Драпкина О. М. Биохимические маркеры коронарного атеросклероза: построение моделей и оценка их прогностической значимости для верификации выраженности поражения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4559. doi:10.15829/1560-4071-2021-4559

Biochemical markers of coronary atherosclerosis: building models and assessing their prognostic value regarding the lesion severity

Zhatkina M. V.¹, Metelskaya V. A.¹, Gavrilova N. E.², Yarovaya E. B.^{1,3}, Makarova Yu. K.¹, Litinskaya O. A.¹, Bogdanova N. L.¹, Rudenko B. A.¹, Drapkina O. M.¹

Aim. To assess the individual and complex prognostic value of various blood biochemical parameters (biomarkers) in the non-invasive diagnosis of coronary artery (CA) atherosclerosis.

Material and methods. The study included 216 patients (men, 115; women, 101) aged 24 to 87 years (mean age, 61.5±10.7 years), who underwent indicated coronary angiography. All patients underwent a biochemical blood tests to determine the

parameters of lipid, carbohydrate and nitrogen metabolism, the hemostatic system, inflammatory markers, as well as the creatinine level as an indicator of renal function.

Results. Analysis revealed biomarkers, the deviations in the level of which contribute to the diagnosis and determination of the coronary involvement. These biomarkers include glucose, creatinine, C-reactive protein, and adiponectin. Using these biochemical parameters, a multivariate model (MVM) was constructed, which

was significant for the diagnosis of coronary atherosclerosis and determination of its severity. With the help of ROC-analysis, the cutoff point of MVM of 2 was found. MVM >2 with a sensitivity of 72% indicate CA atherosclerosis of any severity, as well as with a specificity of 62,5%, it can be ruled out. Using MVM data and a cutoff point of 2, a binary logistic regression model was built, according to which, with a MVM >2, the odds for detecting CA atherosclerosis of any degree is 2,1 times higher (95% confidence interval (CI), 1,2-3,8; p=0,010), severe CA — 4,7 times (95% CI, 1,9-12,0; p=0,001) compared with individuals with MVM ≤2, who have 2,8 times (95% CI, 1,4-4,9; p=0,002) a higher chance of detecting intact CAs.

Conclusion. Thus, the total MVM score of 0-2 indicates the absence of coronary atherosclerosis, while 3-4 points –CA atherosclerosis of any severity.

Keywords: atherosclerosis, biochemical parameters, biochemical models, coronary arteries, risk factors.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²LLC Clinic of personalized medicine "Butik zdorov'ya", Moscow; ³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Атеросклероз коронарных артерий (КА) является патоморфологической основой ишемической болезни сердца, распространенность и смертность от осложнений которой остаются высокими как в России, так и во всем мире [1]. Одной из причин этого является поздняя диагностика заболевания, поэтому поиск маркеров ранней стадии атеросклероза КА остаётся актуальным направлением современной кардиологии.

Нарушения в работе ряда биологических систем организма человека (липид-транспортной, углеводной, системы гемостаза), хроническое воспаление и сопряженные с ними изменения соответствующих биохимических показателей крови являются стимулом для активного поиска и изучения биохимических маркеров (биомаркеров) ранних стадий атерогенеза. Давно отмечено, что анализ биохимических показателей крови в качестве критериев, отражающих различные патофизиологические пути, которые вовлечены в атерогенез, позволяет улучшить прогнозирование сердечно-сосудистого риска (ССР) [2].

В многочисленных исследованиях рассматривались различные биохимические показатели крови, позволяющие оценивать связь изменений их содержания в крови как с атеросклерозом в целом, так и конкретно с атеросклерозом КА [3, 4]. Долгое время среди биохимических параметров основными маркерами атеросклероза считались показатели липидного обмена [5]. Однако сердечно-сосудистые осложнения атеросклеротического генеза развиваются и при нормолипидемии [6], поэтому в настоящее время внимание исследователей привлекают и другие биохимические показатели крови, отражающие связь их отклонений от нормы, которые ассоциируются с атеросклерозом. Более того, в связи с широким применением статинов и других групп гиполипидемических препаратов, интерпретация результатов липидного обмена в отсутствие воздействия на липид-транспортную систему затруднена.

Zhatkina M. V.* ORCID: 0000-0001-9991-1063, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Gavrilova N. E. ORCID: 0000-0001-8963-5325, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Makarova Yu. K. ORCID: 0000-0002-0443-8929, Litinskaya O. A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Bogdanova N. L. ORCID: 0000-0002-3124-5655, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0002-5475-0048, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: mvzhatkina@gmail.com,

jatkina-marija@rambler

Received: 31.05.2021 **Revision Received:** 17.06.2021 **Accepted:** 25.06.2021

For citation: Zhatkina M. V., Metelskaya V. A., Gavrilova N. E., Yarovaya E. B., Makarova Yu. K., Litinskaya O. A., Bogdanova N. L., Rudenko B. A., Drapkina O. M. Biochemical markers of coronary atherosclerosis: building models and assessing their prognostic value regarding the lesion severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4559. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4559

Необходимо отметить, что вклад большинства биомаркеров крови для прогнозирования атеросклероза изучали отдельно для каждого показателя. Вместе с тем, имеются данные, что использование их комбинации может повысить прогностическую ценность в выявлении атеросклероза и улучшить стратификацию ССР [7, 8]. В литературе представлены результаты нескольких исследований, объединявших визуальные и циркулирующие маркеры или включавших использование циркулирующих, генетических и/или визуальных маркеров (Framingham Heart Study, Malmö Diet and Cancer Study, MORGAN, Cardiovascular Health Study) [8-10]. Ранее нами был проведен анализ математических моделей, включающих различные комбинации биохимических показателей крови друг с другом, а также с визуальными параметрами атеросклеротических бляшек, полученных при дуплексном сканировании сонных артерий, и факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [11]. На основании изучения широкого спектра биохимических показателей крови и визуальных маркеров, анализа их различных комбинаций был разработан новый показатель, названный интегрированным биомаркером (i-ВЮ), который предназначен для оценки суммарного вклада комплекса биохимических и клинико-инструментальных маркеров в определение наличия и выраженности атеросклероза КА. Из биохимических показателей крови в i-ВЮ вошли уровни триглицеридов (ТГ), глюкозы, фибриногена (ФГ), С-реактивного белка (СРБ), определенного высокочувствительным методом (вЧСРБ), и адипонектина. Совокупность вошедших в i-ВЮ биомаркеров позволяла значимо диагностировать наличие выраженного атеросклероза КА, однако прогностическая ценность i-ВЮ для диагностики субклинического поражения оказалась менее значимой [11].

Цель настоящего исследования — оценить индивидуальную и комплексную прогностическую значи-

мость различных биомаркеров в неинвазивной диагностике атеросклероза КА.

Материал и методы

Проанализирована когорта пациентов, поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ “ГНИЦ ПМ” Минздрава России (в настоящее время ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России) в период с 2016 по 2019гг, которым по показаниям была выполнена процедура диагностической коронарной ангиографии (КАГ). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом учреждения (№ 09-05/19). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, обработку персональных данных, взятие и биобанкирование крови.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет, подписавшие информированное согласие на включение в исследование, взятие и биобанкирование крови.

Критерии невключения: перенесенное <6 мес. назад острое клиническое осложнение атеросклероза; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек III и более стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²); сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень глюкозы крови натощак >11 ммоль/л); фракция выброса левого желудочка <40%; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы, беременность или период лактации.

Всем пациентам была выполнена КАГ по методу Judkins 1967г [12] с использованием радиального или трансфеморального доступов в условиях рентгеноперационной на ангиографических установках “Philips Integris Allura” и “General Electric Innova 4100”. Для количественной оценки стенозов применяли компьютерную программу установки “General Electric Innova 4100”.

Пациенты были госпитализированы в стационар для проведения КАГ по различным показаниям. При анализе историй болезни пациентов выявлены следующие причины выполнения диагностической КАГ:

- боли за грудиной или в левой половине грудной клетки (предположительно коронарного генеза); невозможность, противопоказания или отказ пациента от проведения нагрузочных проб и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) КА;

- положительные или сомнительные результаты проб с физической нагрузкой (тредмил-тест или стресс-эхокардиография) или наличие стенозов КА >50% по данным МСКТ;

- изменения на одномоментной электрокардиограмме (ЭКГ) или суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру (предположительно ишемического генеза) и невозможность, противопоказания или отказ пациента от проведения нагрузочных проб и МСКТ КА;

- участие в клинической апробации пациентов, находившихся на стационарном лечении в ФГБУ

“НМИЦ ТПМ” Минздрава России, соответствующих критериям включения в настоящее исследование и добровольно согласившихся участвовать в клинической апробации, протокол которой подразумевает проведение КАГ;

- необходимость выполнения КАГ ввиду особенностей профессиональной деятельности пациентов (профессии, связанные с повышенным риском для окружающих людей).

Всем пациентам было выполнено биохимическое исследование крови. Определение биохимических показателей проводили в сыворотке или плазме, полученной стандартными методами из венозной крови, взятой после 12 ч голодания. Стандартизацию и контроль качества анализа биохимических показателей проводили в соответствии с требованиями “Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований”.

Концентрацию общего холестерина (ХС), ТГ и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) определяли ферментным методом с использованием реагентов фирмы Abbott на биохимическом автоанализаторе “Architect C8000” (Abbot Diagnostics, США). Концентрацию ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по формуле Фридлянда при уровне ТГ ≤4,5 ммоль/л: ХС ЛНП = общий ХС - (ХС ЛВП+ТГ/2,2) ммоль/л. Концентрацию ХС, не входящего в состав ЛВП (ХС нелВП), рассчитывали как разность: общий ХС - ХС ЛВП. Уровень липопротеина а (Лп(а)) определяли на биохимическом анализаторе “Sapphire-400” (Япония) с использованием ферментных наборов. Концентрацию основных белков ЛНП и ЛВП — аполипопротеинов (апо) В и апо А1 определяли с помощью диагностических наборов “DiaSys” на этом же анализаторе. При оценке показателей липидного обмена использовали нормы, принятые в Европейских рекомендациях по коррекции дислипидемий 2019г [13].

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе “Architect C 8000” с использованием реагентов фирмы Abbott, а уровень инсулина — иммунохемилюминесцентным методом на автоанализаторе “Architect i2000SR”. Повышенным считали уровень глюкозы ≥6,1 ммоль/л, инсулина ≥14,0 мкЕд/мл [14].

Уровни адипонектина и лептина определяли с помощью иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя: адипонектин (BioVendor, Чехия), лептин (Diagnostic Biochem Canada Inc., Канада). Сниженным считали уровень адипонектина <8,0 мкг/мл [11], что совпало с полученными в настоящем исследовании данными (ROC-анализ); повышенным считали уровень лептина ≥18 нг/мл, что соответствует медиане распределения нашей когорты по этому показателю.

Уровень СРБ определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом, основанном

Таблица 1

Биохимические показатели крови в зависимости от степени поражения КА

| Биохимические показатели | Группа | | |
|--|--------------------------------------|--|---|
| | 1 группа (интактные КА) (n=73) | 2 группа (субклинический атеросклероз КА) (n=71) | 3 группа (выраженный атеросклероз КА) (n=72) |
| Показатели липидного обмена | | | |
| Общий ХС, ммоль/л | 4,5±1,15 | 4,7±1,00 | 3,9±0,98 ^{b,c} |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 2,6±0,98 | 2,8±0,91 | 2,2±0,84 ^{b,c} |
| ХС ЛВП, ммоль/л: | | | |
| Мужчины | 1,0±0,22 | 1,2±0,33 | 1,0±0,33 ^c |
| Женщины | 1,3±0,33 | 1,3±0,28 | 1,1±0,21 ^{b,c} |
| ХС не-ЛВП, ммоль/л | 3,3±1,07 | 3,4±0,9 | 2,8±0,92 ^{b,c} |
| ТГ, ммоль/л | 1,4 [1,00; 1,99]; (0,11-4,85) | 1,3 [0,84; 1,74]; (0,38-3,62) | 1,4 [1,1; 1,75]; (0,60-5,72) |
| Лп(а), мг/дл | 15,9 [7,3; 36,8]; (0,9-229,5) | 16,9 [6,82; 33,89]; (0,9-241,27) | 15,2 [5,84; 54,21]; (1,46-169) |
| Апо АI, мг/дл | 157±32,12 | 159±26,82 | 136±25,9 ^{b,c} |
| Апо В, мг/дл | 86±23,61 | 92±23,73 | 84±22,43 |
| Показатели системы гемостаза | | | |
| ФГ, г/л | 4,6±1,42 | 4,5±0,87 | 5,2±1,42 ^{b,c} |
| Маркеры воспаления | | | |
| вСРБ, мг/л | 2,3 [0,88; 5,37]; (0,14-186,2) | 2,2 [1,38; 3,62]; (0,28-29,8) | 4,5 [2,14; 10,05] ^{b,c} ; (0,52-136,69) |
| Маркеры углеводного обмена | | | |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,9±1,37 | 6,3±1,47 | 6,9±2,0 ^{b,c} |
| Инсулин, мкЕД/л | 8,9 [6,07; 12,45]; (1,30-73,80) | 10,0 [6,9; 15,05]; (1,00- 81,00) | 11,0 [8,20; 17,65]; (4,60-50,60) |
| Показатели метаболизма висцеральной жировой ткани | | | |
| Адипонектин, мг/мл | 7,7 [5,97; 10,55]; (4,19-23,20) | 8,8 [7,02; 11,65]; (1,10-56,30) | 6,8 [4,73; 10,40] ^{b,c} ; (2,13-22,70) |
| Лептин, нг/мл | 19,4 [5,8; 57,3]; (0,00-182,0) | 27,2 [4,98; 73,2]; (0,33-225,0) | 10,5 [4,0; 37,0]; (0,75-139,0) |
| Конечный продукт креатин-фосфатной реакции | | | |
| Креатинин, мкмоль/л | 75,4±22,68 | 77,7±17,22 | 93,0±32,98 ^{b,c} |
| Метаболиты NO | | | |
| NO _x , мкмоль/л | 41,8 [42,04; 60,00]; (12,64-222,68) | 30,0 [24,46; 42,06] ^a ; (13,91-132,12) | 30,5 [25,18; 43,93] ^{b,c} ; (15,60-115,72) |

Примечание: p<0,05: ^a — между 1 и 2 гр.; ^b — между 1 и 3 гр.; ^c — между 2 и 3 гр. В квадратных скобках указан интерквартильный размах; в круглых скобках указаны минимальное и максимальное значения показателей.

Сокращения: апо — аполипротеины, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, КА — коронарные артерии, Лп(а) — липопротеин(а), ЛПН — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ХС — холестерин, ТГ — триглицериды, ФГ — фибриноген, NO_x — метаболиты оксида азота.

на взаимодействии СРБ исследуемой пробы со специфическими антителами vs СРБ человека, иммобилизованными на поверхности латексных частиц, на биохимическом автоанализаторе Architect С8000. Повышенным считали уровни вСРБ ≥1,0 мг/л [15].

Уровень ФГ в плазме крови определяли методом Клауса. Измерения проводили на автоматическом коагулометре ACL Elite (США) с реактивами фирмы “Hemosil” (США). Повышенным уровнем считали верхнюю квартиль для обследованной когорты >4,0 г/л.

Для определения содержания в сыворотке крови стабильных метаболитов оксида азота — суммарных нитратов и нитритов (NO_x), на первом этапе сыворотку крови депротеинизировали путем центрифугирования в пробирках, содержащих специальный фильтр, и отбирали для определения концентрации NO_x. Концентрацию NO_x определяли спектрофотометрически с помощью прибора “Multiskan MCC/340” (LabSystems, Финляндия) [16]. Сниженным считали

уровень NO_x <36 мкмоль/л, что соответствует отрезной точке, найденной с помощью ROC-анализа на нашей когорте пациентов.

Уровень креатинина определяли с помощью иммуноферментного анализа. Измерения проводили на биохимическом анализаторе “Architect С 8000”. За нормальный уровень креатинина согласно международным нормативам принят диапазон значений от 70 до 110 мкмоль/л. В нашем исследовании, согласно отрезной точке, найденной с помощью ROC-анализа на исследуемой когорте, повышенным считали уровень креатинина ≥73 мкмоль/л.

Статистический анализ. Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.10 и SPSS v.20. В зависимости от типа распределения непрерывных переменных для них приведены среднее арифметическое значение со стандартным отклонением (общий ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ХС не-ЛВП, апо АI, апо В, ФГ, глюкоза, креатинин) или медиана и интерквартильный

Таблица 2

**Однофакторная и многофакторная модели логистической регрессии
определения наличия атеросклероза КА любой степени выраженности (2 гр. + 3 гр.)**

| Биохимические показатели | Однофакторный анализ | | Многофакторный анализ | |
|--------------------------|----------------------|-------|-----------------------|-------|
| | ОШ (95%; ДИ) | p | ОШ (95%; ДИ) | p |
| Глюкоза, ммоль/л | 2,44 (1,34-4,47) | 0,004 | 2,17 (1,15-4,11) | 0,017 |
| Креатинин, мкмоль/л | 2,37 (1,33-4,22) | 0,003 | 2,45 (1,35-4,52) | 0,004 |
| вчСРБ, мг/л | 2,80 (1,36-5,76) | 0,005 | 2,83 (1,37-6,41) | 0,008 |
| Адипонектин, мкг/мл | 0,71 (0,40-1,25) | 0,232 | 0,51 (0,27-0,96) | 0,037 |

Примечание: глюкоза, ммоль/л $\geq 6,1$ (1), $< 6,1$ (0); креатинин, мкмоль/л ≥ 73 (1), < 73 (0); вчСРБ, мг/л ≥ 1 (1), < 1 (0); адипонектин, мкг/мл < 8 (1), ≥ 8 (0).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ОШ — отношение шансов.

Таблица 3

**Однофакторная и многофакторная модели логистической регрессии
определения выраженного атеросклероза КА (3 гр.)**

| Биохимические показатели | Однофакторный анализ | | Многофакторный анализ | |
|--------------------------|----------------------|-------|-----------------------|-------|
| | ОШ (95%; ДИ) | p | ОШ (95%; ДИ) | p |
| Глюкоза, ммоль/л | 2,87 (1,60-5,15) | 0,000 | 2,41 (1,31-4,43) | 0,005 |
| Креатинин, мкмоль/л | 3,03 (1,63-5,62) | 0,000 | 2,79 (1,47-5,33) | 0,002 |
| вчСРБ, мг/л | 3,83 (1,42-10,39) | 0,008 | 3,48 (1,24-9,77) | 0,018 |
| Адипонектин, мкг/мл | 1,61 (0,91-2,85) | 0,103 | 1,33 (0,72-2,45) | 0,368 |

Примечание: глюкоза, ммоль/л $\geq 6,1$ (1), $< 6,1$ (0); креатинин, мкмоль/л ≥ 73 (1), < 73 (0); вчСРБ, мг/л ≥ 1 (1), < 1 (0); адипонектин, мкг/мл < 8 (1), ≥ 8 (0).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ОШ — отношение шансов.

размах с указанием максимального и минимального значений (ТГ, Лп(а), NO_x , вчСРБ, инсулин, адипонектин, лептин). Для оценки отрезных точек непрерывных параметров использовали ROC-анализ с построением кривых для определения чувствительности и специфичности теста. Пороговый уровень определяли по сочетанию значений чувствительности и специфичности в месте пересечения кривых, в сумме дающих 100%. Шансом в каждой группе пациентов называли вероятность наличия исследуемого признака к вероятности его отсутствия. Для вычисления точечной оценки отношения шансов в группах и 95% доверительного интервала (ДИ) применяли модель бинарной логистической регрессии. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

В исследование включено 216 пациентов: 115 мужчин и 101 женщина в возрасте от 24 до 87 лет (средний возраст $61,5 \pm 10,7$ лет), которые были подобраны в соответствии с критериями включения в одну из следующих групп:

1 группа (n=73) — бессимптомные пациенты с отсутствием атеросклероза в КА (интактные КА);

2 группа (n=71) — бессимптомные пациенты с субклиническим атеросклерозом в КА (степень стеноза КА $\leq 50\%$);

3 группа (n=72) — симптомные пациенты с выраженным атеросклерозом в КА (наличие стенозов в двух и более КА с гемодинамически значимым поражением

одного и/или нескольких сосудов). Необходимо отметить, что гемодинамически значимыми стенозами считали [17]:

- стенозы $> 50\%$ в любой КА с наличием результатов визуализирующих методов, подтверждающих ишемию миокарда в области кровоснабжения пораженного сосуда;

- стенозы $> 90\%$ в любой КА даже при отсутствии подтверждения ишемии по визуализирующим методам.

В таблице 1 приведены биохимические показатели сыворотки крови в группах с разной степенью поражения КА.

Анализ биохимических параметров, представленных в таблице 1, показал, что в группе с выраженным атеросклерозом КА (3 гр.) липидный профиль оказался менее атерогенным по сравнению с группами пациентов с интактными КА (1 гр.) и субклиническим поражением КА (2 гр.), что, по всей видимости, обусловлено приемом статинов. Действительно, в 3 гр. статины принимали 93% пациентов, 2 гр. — 50,7%, а в 1 группе только 26%. Вместе с тем, показатели обратного транспорта ХС (уровни ХС ЛВП и апо АI) у женщин с выраженным атеросклерозом КА были ниже, чем у остальных пациентов, а у мужчин — ниже, чем в группе с субклиническим поражением КА. Уровни ФГ и вчСРБ, как показатели системы воспаления, выше в группе пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом по сравнению с группами пациентов с отсутствием гемодинамически значимого атеросклеротического поражения КА (1 гр. и 2 гр.).

Таблица 4

Балльная оценка отклонений биохимических параметров по M_{БХ}

| Биохимический параметр | Баллы |
|------------------------|--------------------------------------|
| Глюкоза | ≥6,1 ммоль/л — 1 <6,1 ммоль/л — 0 |
| Креатинин | ≥73 мкмоль/л — 1 <73 мкмоль/л — 0 |
| вЧСРБ | ≥1 мг/л — 1 <73 мг/л — 0 |
| Адипонектин | <8 мкг/мл — 1 ≥8 мкг/мл — 0 |

Сокращение: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный.

Значения глюкозы и инсулина, отражающие активность углеводного обмена, оказались выше в группах с наличием атеросклероза КА любой степени выраженности (2 гр. и 3 гр.), по сравнению с лицами, не имеющими коронарного атеросклероза (1 гр.). Среди параметров метаболизма висцеральной жировой ткани рассмотрены адипонектин и лептин. Самые высокие значения лептина получены во 2 гр., а самые низкие значения адипонектина — в 3 гр. Значения креатинина нарастают от 1 гр. к 3 гр. Более низкие значения NO_x получены в группе пациентов с субклиническим атеросклерозом КА, а более высокие — в группе с отсутствием атеросклероза КА по сравнению с группой с выраженным поражением КА.

Для определения вклада биохимических параметров в оценку вероятности наличия коронарного атеросклероза и определения степени его выраженности был использован метод логистической регрессии; при этом в однофакторных и многофакторных моделях учитывали статистически значимые различия между группами по проанализированным биохимическим показателям крови (табл. 1).

Однофакторный анализ с включением вышеперечисленных биохимических показателей выявил, что независимый вклад в диагностику выраженного коронарного атеросклероза (3 гр.) вносят повышенный уровень ХС ЛВП >1 ммоль/л у мужчин (p=0,006) и >1,2 ммоль/л у женщин (p=0,002), ХС нЛВП >2,2 ммоль/л (p<0,001), глюкоза ≥6,1 ммоль/л (p=0,000), вЧСРБ ≥1 мг/л (p=0,008) и креатинин ≥73 мкмоль/л (p<0,001). При диагностике атеросклероза КА любой степени выраженности (1 гр. + 2 гр.) свою значимость в однофакторных моделях сохраняют глюкоза ≥6,1 ммоль/л (p=0,004), вЧСРБ ≥1 мг/л (p=0,005), креатинин ≥73 мкмоль/л (p=0,003), а также NO_x <36 мкмоль/л (p=0,001). Однако многофакторные модели, учитывающие различные комбинации показателей липидного обмена, а также их сочетания с другими биохимическими показателями, оказались незначимы ни для выявления атеросклероза КА, ни для определения его выраженности (p>0,05).

Таблица 5

Определение степени выраженности атеросклероза КА по M_{БХ}

| M _{БХ} , суммарный балл | Группа поражения |
|----------------------------------|--|
| 0-2 балла | Интактные КА (атеросклероз коронарных артерий отсутствует) |
| 3-4 балла | Атеросклероз КА любой степени выраженности (наличие АСБ в КА ≥20%) |

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, КА — коронарные артерии, M_{БХ} — биохимическая модель.

В то же время значимыми оказались модели, включающие глюкозу, креатинин, вЧСРБ и адипонектин. Согласно результатам однофакторного анализа (табл. 2), определяющего независимый вклад каждого параметра в оценку риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза, значимыми оказались все включенные показатели, кроме адипонектина.

Многофакторная модель, включающая вышеуказанные показатели (табл. 3), оказалась значима как для выявления атеросклероза любой степени выраженности (1 гр. + 2 гр.) (p<0,001), так и детекции выраженного коронарного поражения (3 гр.) (p=10⁻⁴).

Принимая во внимание мультифакториальную этиологию атеросклероза, тесную сопряженность биомаркеров друг с другом и их взаимопотенцирующее действие, а также полученные результаты однофакторного и многофакторного анализа биохимических показателей крови, мы сформировали биохимическую модель (M_{БХ}), позволяющую осуществлять неинвазивную диагностику атеросклероза КА. В модель M_{БХ} были включены следующие биомаркеры: глюкоза, креатинин, вЧСРБ, адипонектин. Отклонение от нормы одного биохимического показателя оценивали в 1 балл. Таким образом, суммарно по M_{БХ} можно получить от 0 до 4 баллов (табл. 4).

С помощью ROC-анализа была оценена статистическая значимость M_{БХ} для диагностики атеросклероза КА; найдена отрезная точка, которая составила 2 балла. Значения M_{БХ} >2 баллов с чувствительностью 72% свидетельствовали о наличии атеросклероза КА любой степени выраженности, а со специфичностью 62,5% исключали его. С использованием данных M_{БХ} и отрезной точки 2 балла была построена модель бинарной логистической регрессии, по данным которой при значении M_{БХ} >2 баллов шанс выявления атеросклероза КА любой степени выраженности увеличивается в 2,1 раза (95% ДИ 1,2-3,8; p=0,010), выраженного — в 4,7 раза (95% ДИ 1,9-12,0; p=0,001). Значения M_{БХ} ≤2 баллов увеличивали шанс выявления интактных КА в 2,8 раза (95% ДИ 1,4-4,9; p=0,002). Интерпретация результатов по суммарному баллу M_{БХ} представлена в таблице 5.

Обсуждение

Изучение биохимических маркеров ключевых патофизиологических механизмов развития атеросклероза

является перспективным направлением, поскольку их действие осуществляется на молекулярно-клеточном уровне и охватывает все стадии атерогенеза.

Нами были рассмотрены маркеры липидного, углеводного обмена, медиаторы воспаления, показатели системы гемостаза, продукты метаболизма висцеральной жировой ткани, конечный продукт креатин-фосфатной реакции.

При диагностическом поиске маркеров атеросклероза традиционно исследуют показатели липидного обмена. Несмотря на то, что около половины сердечно-сосудистых событий происходит на фоне нормолипидемии, дислипидемия продолжает занимать ведущее место среди ФР ССЗ, а её коррекция является первостепенной задачей лечения пациентов высокого и очень высокого ССР [13]. В связи с этим нами были проанализированы основные показатели липидного профиля плазмы крови. Оказалось, что в обследуемой когорте пациентов менее атерогенный липидный профиль наблюдался в группе с выраженным атеросклерозом КА (3 гр.) по сравнению с группами пациентов с интактными КА (1 гр.) и субклиническим поражением КА (2 гр.), что, по всей видимости, обусловлено приемом статинов. Построенные однофакторные и многофакторные регрессионные модели, включающие различные показатели липидного обмена, а также их сочетание с другими биомаркерами оказались незначимы ($p > 0,05$).

Проведенный анализ связи нарушений инсулин-зависимого поглощения глюкозы клетками в виде отклонений в уровнях глюкозы и инсулина и параметров энергетического обмена (адипонектина и лептина) показал, что значения глюкозы $> 6,1$ ммоль/л и снижение уровня адипонектина < 8 мкг/мл достоверно свидетельствуют о наличии у пациентов атеросклероза КА. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о том, что пациенты с атеросклерозом, в т.ч. КА, достоверно чаще имеют метаболические нарушения [18-20].

Учитывая патогенетические аспекты атеросклероза, связанные с хроническим воспалением, нами были рассмотрены такие показатели, как ФГ и вчСРБ. Данные биомаркеры были выбраны не случайно, их выбор обоснован результатами доказательной медицины и практической значимостью [21-23]. По данным исследований, повышенный уровень ФГ является диагностически и прогностически значимым маркером атеросклероза, при котором ряд выраженных нарушений в системе гемостаза ассоциируется с осложнениями и более высокой сердечно-сосудистой смертностью [24, 25]. По данным литературы уровень вчСРБ независимо ассоциирован со степенью атеросклеротического поражения и площадью стенозирования в КА. Однако целесообразность использования вчСРБ с целью выявления субклинического атеросклероза до конца неясна [23]. Метаанализ 22 исследований показал, что концен-

трация вчСРБ $\geq 3,0$ мг/л с вероятностью 60% ассоциирована с развитием ишемической болезни сердца. При этом для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений высоким принято считать повышение уровня вчСРБ $\geq 1,0$ мг/л [24]. Результаты нашего исследования показали достоверную связь между ФГ и вчСРБ не только с наличием, но и степенью выраженности атеросклероза КА.

С повышенным риском развития ССЗ независимо от других ФР связана и хроническая болезнь почек. Сниженная СКФ повышает риск сердечно-сосудистой смерти. Согласно Европейским клиническим рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике [25], при наличии хронической болезни почек со снижением СКФ < 30 мл/мин пациента относят к категории очень высокого риска, < 60 мл/мин — высокого риска. Поскольку при расчете СКФ используется уровень креатинина, мы проанализировали его возможные ассоциации с атеросклерозом КА и степенью его выраженности как изолированно, так в сочетании с другими биомаркерами. Оказалось, что уровень креатинина положительно связан не только с наличием, но и выраженностью атеросклероза КА.

Целесообразность оценки уровня NO_x для оценки NO -продуцирующей активности эндотелия подтверждена в исследованиях как на экспериментальных животных, так и на человеке [26, 27]. Данные литературы показывают связь NO_x не только с сердечно-сосудистой, но и общей смертностью [28]. Есть данные, свидетельствующие о связи NO_x с атеросклерозом [29]. В нашем исследовании при анализе концентрации NO_x в сыворотке крови нами была найдена отрезная точка, равная 36 мкМ/л, и выявлена отрицательная корреляция этого биомаркера с наличием и выраженностью атеросклероза КА. Однако, учитывая малую выборку пациентов и сложность определения NO_x , данный показатель не включали в многофакторные регрессионные модели. Полученный результат требует дальнейшего изучения на большей когорте.

На основании полученных нами результатов анализа биомаркеров крови была сформирована $M_{БХ}$, которая позволяет верифицировать наличие атеросклероза КА, однако возможности данной модели для верификации выраженности коронарного поражения ограничены. Это, вероятнее всего, связано с тем, что обнаруженные отклонения от нормальных уровней включенных в модель метаболитов ассоциируются с инициацией атеросклеротического процесса, а в ходе его прогрессирования значимо не изменяются.

Заключение

Таким образом, на основании проведенного анализа биохимических показателей крови были отобраны параметры для формирования диагностической шкалы ($M_{БХ}$), позволяющей верифицировать пациентов с атеросклерозом КА или его отсутствием.

Количественное определение уровней глюкозы, креатинина, вчСРБ и адипонектина, вошедших в $M_{БХ}$, вполне доступно, что позволяет широко использовать её в практическом здравоохранении. Согласно полученному баллу по $M_{БХ}$ пациентов можно рекласифицировать по вероятности наличия атеросклероза КА и по необходимости направить их на дополни-

тельные исследования для подтверждения диагноза и определения выраженности атеросклеротического поражения.

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

Литература/References

- Andreev EM. Mortality in Moscow and other megacities of the world: similarities and differences. Demographic review. 2016;3(3):39-79. (In Russ.) Андреев Е. М. Смертность в Москве и других мегаполисах мира: сходства и различия. Демографическое обозрение. 2016;3(3):39-79.
- Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. Circulation. 2006;113:2335-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.
- Huang Y, Gulshan K, Nguyen T, Wu Y. Biomarkers of Cardiovascular Disease. Dis Markers. 2017;2017:8208609. doi:10.1155/2017/8208609.
- Lyngbakken MN, Myhre MR, Røsjø H. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice. Crit Rev Clin Lab Sci. 2019;56(1):33-60. doi:10.1080/10408363.2018.1525335.
- Preiss D, Sattar N. Lipids, lipid modifying agents and cardiovascular risk: a review of the evidence. Clin Endocrinol. 2009;70:815-28. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03490.
- Oravec S, Dukat A, Gavornik P, et al. Atherogenic normolipidemia — a new phenomenon in the lipoprotein profile of clinically healthy subjects. Neuro Endocrinol Lett. 2011;32(3):317-21.
- Subirana I, Fitó M, Diaz O, et al. Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism. Sci Rep. 2018;8(1):3191. doi:10.1038/s41598-018-21482-y.
- Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2006;355:2631-9. doi:10.1056/NEJMoa055373.
- Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. JAMA. 2009;302:49-57. doi:10.1001/jama.2009.943.
- Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. Circulation. 2010;121:2388-97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901413.
- Metelskaya VA, Gavrilova NE, Yarovaia EA, et al. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. Russ J Cardiol. 2017;(6):132-8. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. Б. и др. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2017;(6):132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.
- Merkulov EV, Mironov VM, Samko AN. Coronary angiography, ventriculography, bypass angiography in graphics and diagrams. M.: Media Medika 2011. p.100. (In Russ.) Меркулов Е. В., Миронов В. М., Самко А. Н. Коронароангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика 2011. с.100. ISBN 978-5-905305-03-0.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4):3839. (In Russ.) 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3839. doi:10.15829/1560-4071-2020-3839.
- Genkel VV, Kuznetsova AS, Salashenko AO, et al. Increased level of highly sensitive C-reactive protein as a marker of multifocal atherosclerosis in patients with cardiovascular diseases. Medical Board. 2019;(16):86-93. (In Russ.) Генкель В. В., Кузнецова А. С., Салашенко А. О. и др. Увеличение уровня высоко-чувствительного С-реактивного белка как маркер мультифокального атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Медицинский совет. 2019;(16):86-93. doi:10.21518/2079-701X-2019-16-86-93.
- Metelskaya VA, Gumanova NG. Screening-method for determining the level of nitrogen oxide metabolites in blood serum. Clinical laboratory diagnostics. 2005;6:15-8. (In Russ.) Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2005;6:15-8.
- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(2):3757. (In Russ.) 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3757. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
- Shuvaev IP, Asymbekova EU, Buziashvili Yul. Features of coronary heart disease in metabolic syndrome. Creative cardiology. 2017;11(1):20-30. (In Russ.) Шуваев И. П., Асымбекова Э. У., Бузиашвили Ю. И. Особенности течения ишемической болезни сердца при метаболическом синдроме. Креативная кардиология. 2017;11(1):20-30. doi:10.15275/kreatkard.2017.01.03.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002;288(21):2709-16. doi:10.1001/jama.288.21.2709.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2004;43(Suppl 1):S14-S31. doi:10.2337/dc20-S002.
- Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA. 2005;294(14):1799-809. doi:10.1001/jama.294.14.1799.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. Circulation. 2003;107(3):391-7. doi:10.1161/01.cir.0000055014.62083.05.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000;342:836-43. doi:10.1056/NEJM200003233421202.
- Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, et al. Relation of C-reactive protein to coronary plaque characteristics on grayscale, radiofrequency intravascular ultrasound, and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS study). Am J Cardiol. 2014;114(10):1497-503. doi:10.1016/j.amjcard.2014.08.013.
- 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Russ J Cardiol. 2017;(6):7-85. (In Russ.) Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). Российский кардиологический журнал. 2017;(6):7-85. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
- Granger DL, Anstey NM, Miller WC, Weinberg JB. Measuring nitric oxide production in human clinical studies. Methods enzymol. 1999;301:49-61. doi:10.1016/s0076-6879(99)01068-x.
- Bachetti T, Comini L, Pasini E, et al. ACE-inhibition with quinapril modulates the nitric oxide pathway in normotensive rats. J Mol Cell Cardiol. 2001;33:395-403. doi:10.1006/jmcc.2000.1311.
- Gumanova NG, Deev AD, Zhang W, et al. Serum nitrite and nitrate levels, NOx, can predict cardiovascular mortality in the elderly in a 3-year follow-up study. Biofactors. 2016;43(1):82-9. doi:10.1002/biof.1321.
- Naseem KM. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. Mol Aspects Med. 2005;26(1-2):33-65. doi:10.1016/j.mam.2004.09.003.



Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1

Комаров А. Л.¹, Шахматова О. О.¹, Коробкова В. В.¹, Новикова Е. С.¹, Гуськова Е. В.¹, Яровая Е. Б.², Балахонова Т. В.¹, Шулешова А. Г.¹, Панченко Е. П.¹

Цель. Оптимизировать шкалу риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), длительно получающих антиагрегантную терапию.

Материал и методы. Шкала риска ЖКТ разработана на основании данных проспективного Регистра Антитромботической Терапии РЕГАТА-1, ClinicalTrials NCT04347200 (934 больных стабильной ИБС, 78,6% мужчин, возраст 61±10,7 лет). 76% — включены после плановых чрескожных коронарных вмешательств и получали двойную антитромбоцитарную терапию в течение 6-12 мес. После эпизода ЖКТ больным обязательно назначались ингибиторы протонного насоса. В качестве референсного метода оценки риска ЖКТ была выбрана шкала Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2015г. Дополнительно оценивались показатели, определяющие тяжесть ИБС и распространенность атеросклероза (поражение брюшного отдела аорты и периферических артерий), подтвержденного посредством ультразвукового скрининга.

Результаты. Медиана наблюдения составила 2,5 года [1,1-14,7 лет]. Частота ЖКТ — 1,9 случаев на 100 человек/год. Частота рецидивов кровотечения эпизода ЖКТ составила 13,7%, а частота тромбозов достигала 31,4%. На основании результатов многофакторной модели логистической регрессии разработана новая шкала оценки риска ЖКТ — “РЕГАТА”. В соответствии с величиной отношения шансов, были присвоены баллы за каждый независимый фактор риска (ФР): возраст ≥80 лет — 3 балла, анамнез эрозий, язвенной болезни или перенесенного ЖКТ — по 3 балла за каждый ФР, прием антикоагулянтов — 4 балла, нестероидных противовоспалительных средств — 2 балла. Новыми предикторами оказались “бремя” атеротромбоза (периферический атеросклероз и/или аневризма брюшного отдела аорты) — 2 балла и хроническая сердечная недостаточность (у большинства — после перенесенного инфаркта миокарда) — 2 балла. Определено отрезное значение (≥4 баллов), отражающее высокий риск ЖКТ (чувствительность 80,4%, специфичность — 84,5%). Шкала “РЕГАТА” оказалась мощнее традиционной шкалы ЕОК 2015г: AUC=0,88 (95% доверительный интервал 0,86-0,9) vs AUC=0,79 (95% доверительный интервал 0,76-0,82), p=0,04.

Заключение. Выявленные предикторы развития ЖКТ (атеросклероз периферических артерий и брюшного отдела аорты, а также хроническая сердечная недостаточность) и разработанная шкала “РЕГАТА” позволили улучшить прогнозирование и профилактику данного осложнения у больных стабильной ИБС длительно принимающих антиагрегантную терапию.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антиагрегантная терапия, желудочно-кишечное кровотечение, чрескожное коронарное вмешательство, ингибиторы протонного насоса, периферический атеросклероз.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: ClinicalTrials NCT04347200.

¹ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Комаров А.Л.* — д.м.н., в.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-9141-103X, Шахматова О.О. — к.м.н., н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-4616-1892, Коробкова В.В. — аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0003-3536-9177, Новикова Е.С. — аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-5084-5210, Гуськова Е.В. — аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-7034-1394, Яровая Е.Б. — профессор кафедры теории вероятности механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Балахонова Т.В. — д.м.н., профессор, г.н.с. и руководитель группы сосудистых исследований отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-7273-6979, Шулешова А.Г. — д.м.н., профессор, зав. эндоскопическим отделением, ORCID: 0000-0003-1201-5931, Панченко Е.П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-9158-2522.

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

ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЖКК — кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИПН — ингибиторы протонного насоса, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ОШ — отношение шансов, ТО — тромботические осложнения, УЗДС — ультразвуковое доплеровское сканирование, ФР — факторы риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, AUC — площадь под кривой ошибок, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, ROC-анализ — анализ с помощью кривой ошибок.

Рукопись получена 16.04.2021

Рецензия получена 12.05.2021

Принята к публикации 06.06.2021



Для цитирования: Комаров А. Л., Шахматова О. О., Коробкова В. В., Новикова Е. С., Гуськова Е. В., Яровая Е. Б., Балахонова Т. В., Шулешова А. Г., Панченко Е. П. Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4465. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4465

Risk factors and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the observational registry of long-term antithrombotic therapy REGATTA-1

Komarov A. L.¹, Shakhmatova O. O.¹, Korobkova V. V.¹, Novikova E. S.¹, Guskova E. V.¹, Yarovaya E. B.², Balakhonova T. V.¹, Shuleshova A. G.¹, Panchenko E. P.¹

Aim. To optimize the upper gastrointestinal bleeding (UGIB) risk scale in patients with chronic coronary artery disease (CAD) receiving long-term antiplatelet therapy.

Material and methods. The UGIB risk scale was developed based on the prospective REGistry of long-term AnTithrombotic TherApy-1 REGATTA-1

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04347200). The registry includes 934 patients with stable CAD (men, 78,6%; median age, 61±10,7 years), 76% of whom were included after elective percutaneous coronary interventions and received dual antiplatelet therapy for 6-12 months. After a UGIB episode, patients were prescribed proton pump inhibitors. The 2015 European Society of Cardiology (ESC) scale was used for assessing the UGIB risk. In addition, we evaluated the ultrasound data on atherosclerotic burden (abdominal aorta and peripheral arteries).

Results. The median follow-up was 2,5 years [1,1-14,7 years]. The incidence of UGIB was 1,9 cases per 100 patient/years. Recurrent UGIB episodes and thrombosis was recorded in 13,7% and 31,4%, respectively. Based on the results of a multivariate logistic regression, a novel scale for assessing the UGIB risk (REGATTA) has been developed. In accordance with the odds ratio, points were assigned for each independent risk factor (RF): age ≥80 years — 3 points, prior gastric erosion, peptic ulcer disease or UGIB — 3 points for each RF, anticoagulation therapy — 4 points, non-steroidal anti-inflammatory drug therapy — 2 points. The atherosclerotic burden (peripheral atherosclerosis and/or abdominal aortic aneurysm; 2 points) and heart failure (in most cases after a myocardial infarction; 2 points) were marked as a new independent predictor. The cutoff value (≥4 points) was determined, reflecting the high UGIB risk (sensitivity, 80,4%; specificity, 84,5%). The REGATTA scale was more powerful than the traditional 2015 ESC scale: AUC of 0,88, (95% confidence interval, 0,86-0,9) vs AUC of 0,79, (95% confidence interval, 0,76-0,82) (p=0,04).

Conclusion. The identified UGIB predictors (atherosclerotic burden and heart failure) and the developed REGATTA scale made it possible to improve the prognosis and prevention of UGIB in patients with stable CAD receiving long-term antiplatelet therapy.

Keywords: coronary artery disease, antiplatelet therapy, gastrointestinal bleeding, percutaneous coronary intervention, proton pump inhibitors, peripheral atherosclerosis.

Trial ID: ClinicalTrials NCT04347200

Relationships and Activities: none.

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

Komarov A. L.* ORCID: 0000-0001-9141-103X, Shakhmatova O. O. ORCID: 0000-0002-4616-1892, Korobkova V. V. ORCID: 0000-0003-3536-9177, Novikova E. S. ORCID: 0000-0001-5084-5210, Guskova E. V. ORCID: 0000-0001-7034-1394, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Shuleshova A. G. ORCID: 0000-0003-1201-5931, Panchenko E. P. ORCID: 0000-0002-9158-2522.

*Corresponding author: andrkomarov@mail.ru

Received: 16.04.2021 **Revision Received:** 12.05.2021 **Accepted:** 06.06.2021

For citation: Komarov A. L., Shakhmatova O. O., Korobkova V. V., Novikova E. S., Guskova E. V., Yarovaya E. B., Balakhonova T. V., Shuleshova A. G., Panchenko E. P. Risk factors and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the observational registry of long-term antithrombotic therapy REGATTA-1. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4465. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4465

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — одно из самых частых осложнений антитромботической терапии, ассоциирующихся с высокой летальностью [1]. Наличие адекватной шкалы для оценки риска кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) позволило бы отбирать кандидатов для проведения первичной профилактики ЖКТ (прежде всего, с помощью назначения ингибиторов протонного насоса (ИПН)), планировать активное наблюдение за такими пациентами (включая более частое проведение клинического анализа крови, анализа кала на скрытую кровь, эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС)). Кроме того, высокий риск ЖКТ может являться основанием для более тщательного выбора антитромботической терапии.

Существует два подхода к стратификации риска ЖКТ у пациентов с ИБС. Первый предсказывает вероятность любых геморрагических осложнений и учитывает “общие” факторы риска (ФР), характеризующие тяжесть состояния пациента в целом (шкалы PRECISE-DAPT [2] и ARC-HBR [3]). Второй подход [4], предложенный Европейским обществом эндоскопистов в 2015г и рекомендованный к использованию у пациентов с ИБС Европейским обществом кардиологов (ЕОК), предполагает учитывать возраст, прием сопутствующих препаратов (стероидов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), антикоагулянтов), а также “местные” ФР, характеризующие состояние слизистой. Мы предпо-

лагаем, что объединение разнообразных ФР в единую модель может усилить прогностическую ценность известных шкал и позволит с достаточной уверенностью предсказывать развитие ЖКТ.

Цель исследования: оптимизировать шкалу риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов со стабильной ИБС, получающих антиагрегантную терапию.

Материал и методы

Для создания шкалы риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ и оценки ее прогностической ценности использовалась когорта пациентов со стабильной ИБС, включенных в одноцентровый проспективный регистр длительной антитромботической терапии РЕГАТА [5], созданный на базе ФГБУ НИИЦ Кардиологии Минздрава России — рисунок 1. В рамках данного исследования анализировались пациенты, включенные в период с 2003 по 2019гг.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения и исключения были подробно описаны в наших предыдущих публикациях [5]. Коротко отметим, что в исследование включа-

Дизайн исследования

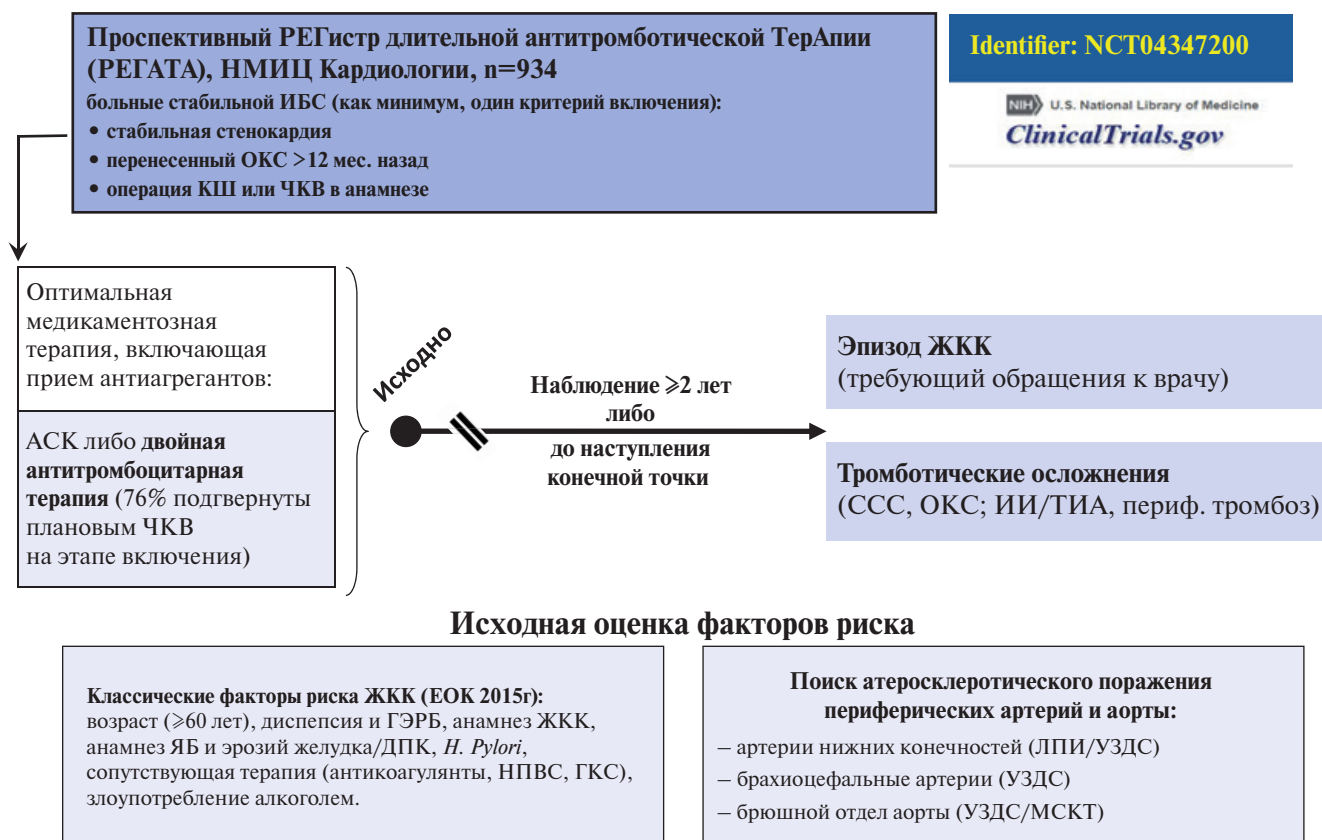


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ГКС — глюкокортикостероидные средства, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЖКК — кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, КШ — коронарное шунтирование, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ОКС — острый коронарный синдром, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ТИА — транзиторная ишемическая атака, УЗДС — ультразвуковое доплеровское сканирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЯБ — язвенная болезнь.

лись пациенты со стабильной ИБС (большая часть — после плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ)), не имеющие противопоказаний к стандартной антитромботической терапии.

Ход исследования. В дополнение к стандартному обследованию проводился скрининг сопутствующего периферического атеросклероза, включающий определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), ультразвуковое доплеровское сканирование (УЗДС) брахиоцефальных артерий, брюшного отдела аорты и ее ветвей (и/или мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости с контрастированием по показаниям). При наличии симптомов перемежающейся хромоты и/или снижения ЛПИ $< 0,9$ проводилось УЗДС артерий нижних конечностей. Для определения понятия “периферический атеросклероз” использовались общепринятые критерии [4]. Также обращалось внимание на анамнез эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ, верифицированного данными ЭГДС (исследование выполнялось по усмотрению лечащего врача).

В качестве референсного метода оценки риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ была выбрана шкала, рекомендованная ЕОК в 2015г [4]. Для всех пациентов проводилась стратификация риска ЖКК в соответствии с этой шкалой, имевшая, однако, ряд ограничений. Так, оценка инфицирования *H. pylori* проводилась по решению лечащих врачей; в связи с недостаточным количеством данных в дальнейшую статистическую обработку этот показатель не был включен. По этой же причине не учитывалось наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Также для большого количества пациентов не было получено достоверной информации относительно количества употребляемого алкоголя, поэтому данный признак также не анализировался.

Планируемая длительность проспективного наблюдения составляла не < 2 лет. Плановые визиты в клинику осуществлялись через 6 и 12 мес. после включения пациентов, затем — каждые 12 мес. При необходимости проводились внеочередные визиты в связи с прогрессированием симптомов

ИБС. Телефонные контакты осуществлялись каждые 3 мес.

Конечные точки. Первичная конечная точка — явное кровотечение из верхних отделов ЖКТ (верифицированное по данным ЭГДС или диагностированное ретроспективно по типичным симптомам — наличию мелены, рвоты с кровью или их сочетания). Учитываемые кровотечения соответствовали критериям BARC 2-5.

Также регистрировали следующие неблагоприятные события: смерть (с указанием ее причины), инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоз периферических артерий.

Медикаментозная терапия. Все больные получали стандартное лечение согласно актуальным рекомендациям Российского кардиологического общества и ЕОК по ИБС и реваскуляризации миокарда [4]. Всем пациентам назначался аспирин 75-100 мг/сут. После ЧКВ пациенты также дополнительно получали клопидогрел в течение 6-12 мес. (продолжительность определялась лечащим врачом). Проводился контроль приверженности к лечению антиагрегантами, статинами и другими препаратами, оказывающими влияние на сердечно-сосудистый прогноз. На усмотрение лечащих врачей назначалась профилактическая терапия ИПН, факт назначения которых устанавливали на основании анализа медицинской документации. Больные, перенесшие ЖКК после включения в регистр, дополнительно наблюдались гастроэнтерологом. Предусматривалось обязательное назначение ИПН с контролем приверженности к лечению, по показаниям — выполнение контрольных ЭГДС и эрадикационной терапии *H. pylori*.

Статистическая обработка результатов и формирование шкалы риска. Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакетов программ Statistica 10.0, SPSS 20 и MedCalc 18.11. Для выявления потенциальных ФР кровотечений из верхних отделов ЖКТ использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. На основе модели множественной логистической регрессии были отобраны параметры со статистически значимым отношением шансов (ОШ) (95% доверительный интервал (ДИ) которого не включал единицу). Опираясь на значения ОШ, полученные в финальной модели множественной логистической регрессии, выявленным независимым предикторам ЖКК присваивались баллы, характеризующие вклад каждого фактора в суммарный риск кровотечений. Принимая во внимание относительно небольшой размер анализируемой нами выборки и время наблюдения, особенности пациентов (например, исходно практически не включались пациенты, получающие антикоагулянты, НПВС, стероиды), число присваиваемых баллов для

редко встречающихся в нашей выборке ФР корректировалось в соответствии с литературными данными, освещающими более репрезентативные когорты.

Для оценки предсказательной ценности созданной нами шкалы в определении риска ЖКК использовался ROC-анализ с определением площади (ROC AUC) под кривой ошибок (ROC-кривой). В качестве отрезной точки для числа баллов, определяющих высокий риск ЖКК, выбиралось значение, для которого чувствительность и специфичность наиболее близки.

Для оценки адекватности полученного значения отрезной точки частота ЖКК для подгрупп пациентов, выделенных в соответствии с числом баллов, сравнивалась с теоретически рассчитанной нами частотой ЖКК, которая может быть расценена как высокая. В основе расчета лежали следующие данные:

1) эксперты Academic Research Consortium предложили отрезную точку 4% в год как критерий высокого риска для всех крупных кровотечений (BARC 3-5) после ЧКВ [3];

2) среди всех таких кровотечений доля ЖКК составляет ~60% [6],

3) среди всех ЖКК больше половины (64,4%) приходится на верхние отделы ЖКТ [7].

Таким образом, отрезная граница высокого риска для крупных кровотечений из верхних отделов ЖКТ составляет $4\% \times 0,6 \times 0,64 = 1,536\%$.

Данный расчет учитывает только крупные кровотечения. Известно, что на 3 случая крупных ЖКК (BARC 3-5) приходится 1 дополнительное кровотечение типа BARC 2 [8]. В связи с вышесказанным, отрезная граница высокого риска для крупных и клинически значимых кровотечений из верхних отделов ЖКТ была увеличена на треть и составила 2,06%. Таким образом, в качестве критерия высокого риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ BARC 2-5 была выбрана частота >2 событий на 100 человек в год.

Сравнение предсказательной ценности разработанной нами шкалы риска развития ЖКК со шкалой ЕОК 2015г [4] проводилось путем сопоставления соответствующих площадей под ROC-кривыми.

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

Результаты

Исходная характеристика больных. Всего в исследование было включено 934 пациента со стабильной ИБС (медиана возраста 61 год [53-68 лет], 78,6% мужчин) (табл. 1). На этапе включения 687 больных (76%) были подвергнуты плановым ЧКВ, в связи с чем получали двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) в течение 6-12 мес. Подробно клинико-демографическая характеристика пациентов, классические ФР ЖКК, распространенность перифериче-

Таблица 1

Частота ФР ЖКК пациентов со стабильной ИБС в зависимости от перенесенного кровотечения в период наблюдения

| Всего, n (%) | Все больные, n=934 | Перенесшие ЖКК в период наблюдения, n=51 | Без ЖКК в период наблюдения, n=883 | P ₁₋₂ |
|---|--------------------|--|------------------------------------|------------------|
| Пол | | | | |
| Мужской | 723 (78,6%) | 42 (78,1%) | 681 (77,9%) | 0,386 |
| Женский | 211 (21,4%) | 9 (21,9%) | 202 (22,5%) | |
| Возраст | | | | |
| до 70 лет | 762 (81,6%) | 32 (58,8%) | 730 (82,7%) | <0,001 |
| 70-79 лет | 152 (16,3%) | 12 (23,5%) | 140 (15,9%) | 0,149 |
| ≥80 лет | 20 (2,1%) | 7 (13,7%) | 13 (1,5%) | <0,001 |
| Клинические факторы риска: | | | | |
| • ИМТ >30 кг/м ² | 544 (58,2%) | 36 (70,6%) | 375 (57,5%) | 0,073 |
| • Сахарный диабет | 190 (20,3%) | 11 (21,6%) | 179 (20,3%) | 0,823 |
| • Хроническая болезнь почек ≥3а ст. | 97 (10,4%) | 12 (23,5%) | 85 (9,6%) | 0,002 |
| • ИМ в анамнезе | 538 (57,6%) | 29 (56,9%) | 509 (57,6%) | 0,701 |
| • ЧКВ в течение 12 мес. до включения | 707 (75,7%) | 25 (49,0%) | 682 (60,2%) | <0,001 |
| • ХСН* | 73 (7,8%) | 17 (33,3%) | 56 (6,3%) | <0,001 |
| • Ишемический инсульт + ТИА в анамнезе | 72 (7,7%) | 5 (9,8%) | 67 (7,6%) | 0,564 |
| • Атеросклероз периферических артерий | 176 (18,8%) | 18 (35,3%) | 158 (17,9%) | 0,012 |
| • Аневризма брюшного отдела аорты | 22 (2,4%) | 10 (19,6%) | 12 (1,4%) | <0,001 |
| Состояние верхних отделов ЖКТ: | | | | |
| • Эрозии слизистой в анамнезе | 238 (25,5%) | 29 (56,9%) | 209 (23,7%) | <0,001 |
| • Язвы слизистой в анамнезе | 164 (17,6%) | 23 (45,1%) | 141 (16,0%) | <0,001 |
| • Обострение эрозий после ЧКВ | 138 (14,8%) | 11 (21,6%) | 127 (14,4%) | 0,162 |
| • ЖКК в анамнезе | 6 (0,64%) | 6 (11,8%) | 0 | <0,001 |
| Медикаментозная терапия: | | | | |
| • Прием НПВС | 4 (0,43%) | 4 (7,8%) | 0 | <0,001 |
| • Прием антикоагулянтов (в сост. двойной или тройной терапии) | 48 (5,1%) | 12 (23,5%) | 36 (4,1%) | <0,001 |
| • Прием ИПН | 264 (28,3%) | 51 (100%) | 213 (54,1%) | <0,001 |

Примечание: * — у 90% больных ХСН развилось после перенесенного ИМ.

Сокращения: ЖКК — кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИПН — ингибиторы протонного насоса, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства.

ского атеросклероза и аневризмы брюшного отдела аорты в изучаемой когорте описаны нами ранее [5].

Кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Медиана длительности наблюдения составила 2,5 года [1,1-14,7]. Крупные и клинически значимые кровотечения (как минимум BARC ≥2) из верхних отделов ЖКТ регистрировались с частотой 1,9 случаев на 100 человек в год (рис. 2). Следует подчеркнуть, что большая часть ЖКК произошла в первые 2 мес. от начала лечения (медиана длительности периода до развития ЖКК составила 71 день [13-212]). Большая часть кровотечений (62,8%) была верифицирована по данным ЭГДС; остальные были диагностированы ретроспективно исходя из типичной клинической картины.

У всех пациентов, перенесших в дальнейшем ЖКК, в медицинской документации есть информация о назначении ИПН, однако приверженность к терапии, в т.ч. непосредственно перед кровотечением,

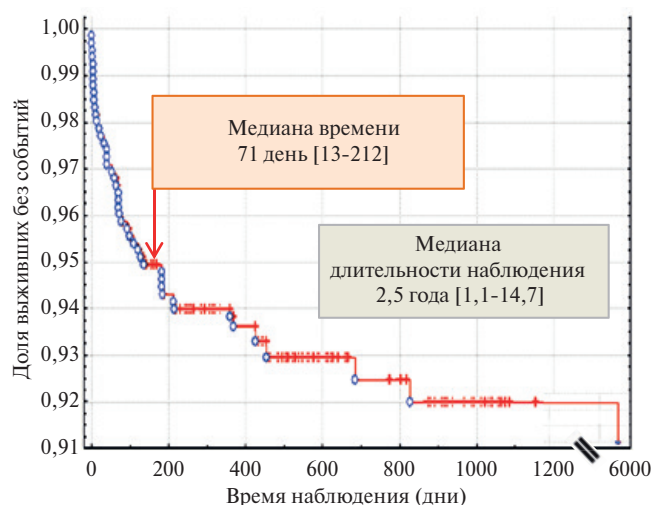


Рис. 2. Накопительная частота развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС (кривая Каплана-Мейера).

Сокращение: ЖКК — кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

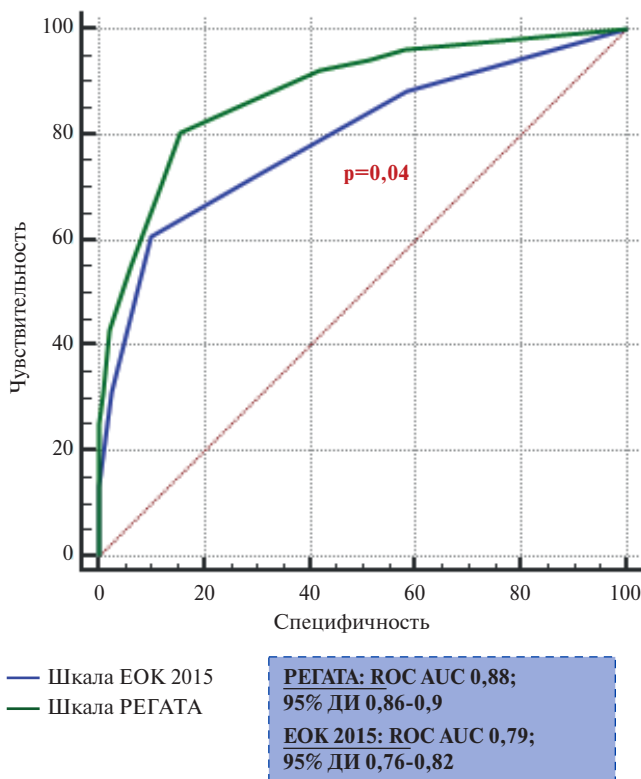
Таблица 2

Шкала оценки риска ЖКК “РЕГАТА”: ФР и их относительный вклад в риск развития ЖКК

| Факторы риска | Балл | ОШ [95% ДИ] | p |
|---|------|---------------------|----------|
| Возраст: | | | |
| — 70-79 лет | 1* | 1,2 [0,5-2,9] | 0,616 |
| — ≥80 лет | 3 | 4,8 [1,2-18,7] | 0,024 |
| Аневризма брюшного отдела аорты и/или периферический атеросклероз | 2 | 3,4 [1,7-6,9] | 0,0005 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 2 | 4,4 [1,9-10,3] | 0,0007 |
| Эрозии желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе | 3 | 5,6 [2,7-11,3] | 0,000002 |
| Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе | 3 | 4,9 [2,4-10,1] | 0,00002 |
| Анамнез ЖКК | 3* | 2,2 [1,5-35,7] | <0,0001 |
| НПВС | 3 | 8,16 [3,4-124,7] | <0,0001 |
| Прием антикоагулянтов (в т.ч. в комбинации с антиагрегантами) | 4 | 164,8 [15,5-1755,6] | 0,00002 |

Примечания: * — присвоенное число баллов скорректировано в соответствии с литературными данными. Цветом помечены факторы риска, отсутствующие в шкале ЕОК 2015г.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЖКК — кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ОШ — отношение шансов.



| | Отрезное значение | Чувствительность | Специфичность |
|-----------------|-------------------|------------------|---------------|
| Шкала ЕОК 2015г | ≥2 баллов | 72,6% | 69,3% |
| Шкала Регата | ≥4 баллов | 80,4% | 84,5% |

Рис. 3. Сравнение предсказательной ценности шкал риска развития ЖКК РЕГАТА и ЕОК 2015г с помощью ROC-анализа.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов.

не известна. После эпизода кровотечения больные наблюдались гастроэнтерологом. Осуществлялся комплекс мероприятий, направленных на вторичную профилактику ЖКК, включая неопределенно долгий прием ИПН и коррекцию устранимых ФР (ограничение НПВС, алкоголя, по показаниям — эрадикация *H. pylori* и т.п.). На фоне таких мероприятий частота повторных ЖКК составила лишь 13,7%.

Для выявления предикторов ЖКК помимо традиционных для этого осложнения ФР анализировались и иные показатели, отражающие, в т.ч., функцию почек, бремя атеротромбоза, перенесенные сосудистые осложнения и развитие хронической сердечной недостаточности как финального этапа сердечно-сосудистого континуума (табл. 1). Нами был выделен признак, наиболее полно отражающий распространенность атеросклеротического процесса — наличие периферического атеросклероза и/или аневризмы брюшного отдела аорты. Возраст как один из ведущих ФР ЖКК анализировался по группам (до 70 лет, 70-79 лет и ≥80 лет); критерии деления пациентов на группы по возрасту были заимствованы из крупных наблюдательных исследований, выполненных в 2017-2019гг [1, 9]). Поскольку “диспепсия” — признак, не имеющий четких критериев, а инструментальное подтверждение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в условиях реальной клинической практики зачастую затруднительно, данные ФР не учитывались при дальнейшем анализе.

По данным многофакторного анализа (табл. 2), независимыми предикторами развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ в нашей когорте пациентов со стабильной ИБС оказались уже известные признаки: анамнез язвенной болезни или эрозий верхних отделов ЖКТ, возраст старше 80 лет, анамнез ЖКК, а также прием НПВС и антикоагулянтов. Мы также обнаружили, что риск ЖКК увеличивал-

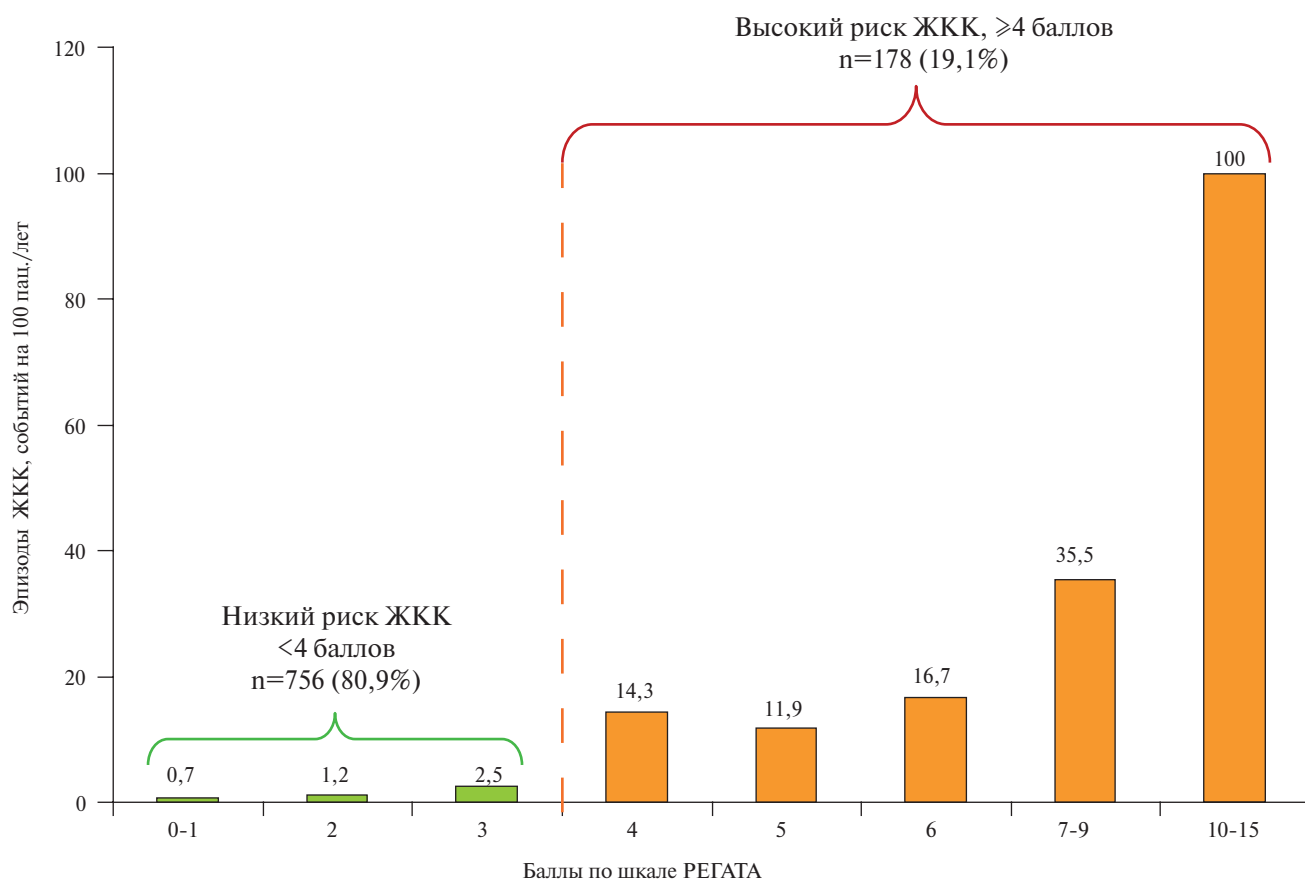


Рис. 4. Частота ЖКК в зависимости от числа баллов по шкале РЕГАТА.

Сокращение: ЖКК — кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

ся у пациентов с распространенным атеросклерозом (периферический атеросклероз и/или аневризма брюшного отдела аорты), а также у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Шкала стратификации риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС РЕГАТА. На основе полученных результатов нами была разработана новая шкала оценки риска ЖКК у пациентов со стабильной ИБС — РЕГАТА (табл. 2). На основании величины ОШ (результаты многофакторного анализа) каждому из обнаруженных нами ФР было присвоено определенное количество баллов: факторам со значениями ОШ $< 1,5$ был присвоен 1 балл, $1,5 \leq \text{ОШ} < 4,5$ — 2 балла, $4,5 \leq \text{ОШ} < 10$ — 3 балла, ≥ 10 — 4 балла. Для редко встречающихся у пациентов нашей когорты признаков (анамнез ЖКК), а также для возраста 70-79 лет значение баллов было скорректировано в соответствии с литературными данными (в первую очередь мы опирались на аналогичные показатели в шкале ЕОК 2015г [5]).

Мы сравнили предсказательную ценность разработанной нами шкалы РЕГАТА и шкалы, рекомендованной ЕОК в 2015г (рис. 3). Установлено, что площадь под кривой (ROC AUC) у шкалы РЕГАТА оказалась больше, чем у шкалы ЕОК 2015г. ROC AUC

составила, соответственно, 0,88 (95% ДИ 0,86-0,9) и 0,79 (95% ДИ 0,76-0,82), $p=0,04$. Оптимальной отрезной точкой, определяющей высокий риск кровотечений, для шкалы РЕГАТА оказалось значение в 4 балла. При такой отрезной точке чувствительность шкалы составила 80,4%, специфичность — 84,5%.

Все пациенты были разделены на 8 групп в соответствии с количеством набранных баллов по шкале РЕГАТА. Для каждой группы была оценена частота ЖКК (рис. 4). Частота ЖКК у пациентов, набравших 3 балла (наибольшая сумма баллов, попавшая в категорию низкого риска), составила 2,5 случая на 100 пациентов в год. Данный показатель оказался очень близок к теоретически рассчитанному нами значению 2% в год, что является дополнительным критерием высокой предсказательной ценности разработанной нами шкалы. У 19,1% больных, включенных в исследование, риск ЖКК был определен как высокий по шкале РЕГАТА.

С помощью применения логистической регрессии установлено, что частота ЖКК в подгруппе пациентов с высоким риском по шкале РЕГАТА (≥ 4 баллов) оказалась статистически значимо выше частоты ЖКК у пациентов с низким риском по шкале РЕГАТА (1-3 балла): 23% vs 1,3% ($p=0,000001$).

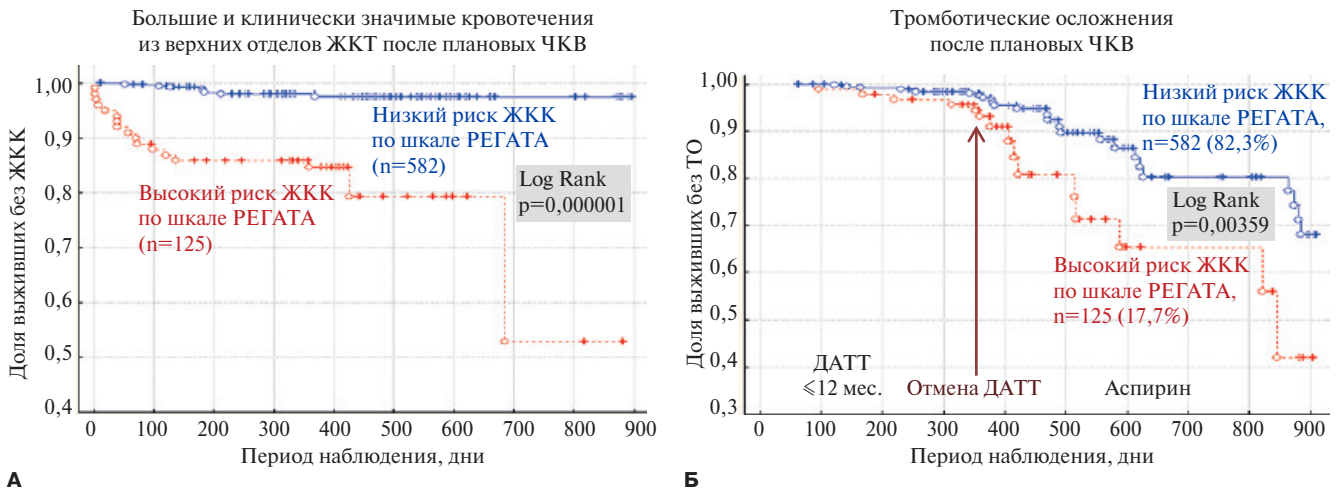


Рис. 5. Дожитие без развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ (**А**) и тромботических осложнений (**Б**) в группах высокого и низкого риска по шкале РЕГАТА (кривые Каплана-Мейера).

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЖКК — кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ТО — тромботические осложнения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Прогностическая значимость шкалы РЕГАТА у больных, подвергнутых плановым ЧКВ. Три четверти больных на этапе включения получали ДАТТ после плановых процедур ЧКВ. Исходы в этой подгруппе были проанализированы нами отдельно.

Шкала РЕГАТА продемонстрировала хорошую предсказательную ценность в отношении ЖКК и в этой подгруппе больных (рис. 5 А). Оказалось также, что больные с высоким риском ЖКК одновременно характеризовались и высоким риском тромботических осложнений (ТО) (рис. 5 Б). При этом частота ТО за весь период наблюдения оказалась выше, чем ЖКК. Важно, что расхождение кривых выживаемости без ТО началось в начале второго года от момента ЧКВ — после плановой отмены ДАТТ.

Прогноз пациентов с ИБС, перенесших ЖКК в период проспективного наблюдения. Анализ исходов у больных, перенесших ЖКК, показал, что частота рецидивов кровотечения в этой подгруппе составила 13,7%, при этом частота ТО у них оказалась вдвое выше — 31,4%.

Вероятной причиной увеличения ТО после ЖКК послужила полная отмена или снижение интенсивности лечения антитромбоцитарными препаратами. Среди 51 пациента, перенесшего ЖКК, 7 человек умерли в ближайшую неделю, 5 умерло в течение года от причин, не связанных с тромбозами и кровотечениями, 39 пациентов выжили после первого эпизода ЖКК. Антитромбоцитарную терапию в полном объеме возобновили 30 человек, а 9 пациентов уменьшили или полностью отменили антиагреганты. Следует подчеркнуть, что среди 9 человек, уменьшивших или отменивших антитромбоцитарные препараты, частота тромботических осложнений в последующем оказалась почти в 2 раза выше — 55,6% vs 26,7% у продолживших антиагрегантную терапию,

однако малое число наблюдений не позволило оценить достоверность выявленных различий.

Обсуждение

ЖКК занимают лидирующие позиции в структуре геморрагических осложнений у больных, получающих антиагрегантные препараты. Прогноз больных с различными проявлениями атеротромбоза, перенесших такие кровотечения, считается неблагоприятным: смертность в течение года после любого клинически значимого эпизода ЖКК составляет 20-25% [1, 5].

Существующий подход к оценке вероятности ЖКК основан исключительно на мнении экспертов, объединивших общепризнанные ФР [4] в общую шкалу, не проходившую какой-либо валидации. Высокий риск ЖКК, определяемый в соответствии с данной шкалой, является формальным показанием для назначения ИПН. Тем не менее, убедительно продемонстрировать целесообразность указанного способа профилактики пока не удалось. Все изложенное выше определяет необходимость хорошо организованных наблюдательных исследований и регистров, направленных как на оценку предсказательной ценности “классической шкалы”, так и на поиск новых ФР ЖКК. В нашей работе был выбран именно такой подход, позволивший интегрировать “старые” и вновь обнаруженные факторы в единую прогностическую модель.

Была изменена стратификация применительно к одному из ключевых ФР, каким является возраст. По нашим данным, принятое ранее разделение больных на группы старше и младше 65 лет не является оптимальным: существенное повышение риска ЖКК отмечалось у лиц старшего возраста (табл. 2), что нашло логичное отражение в видоизмененной балльной оценке шкалы РЕГАТА. Похожее измене-

ние стратификации риска с акцентом на старшие возрастные группы предлагалось в последние годы и другими авторами [1, 6].

Имелись определенные ограничения, не позволившие адекватно валидировать шкалу риска ЖКК, предложенную ЕОК в 2015г, применительно к больным, составившим регистр РЕГАТА. Наша когорта больных характеризовалась относительно невысокой частотой сопутствующего приема НПВС и антикоагулянтов. Кроме того, в регистр не включались лица, имевшие потребность в хроническом приеме кортикостероидных препаратов. Квалифицировано оценить факт злоупотребления алкоголем (исключительно ориентируясь на ответы больного о суточной дозе алкоголя) также было затруднительно. Рутинный скрининг на предмет рефлюксной болезни и инфекции *H. pylori* не проводился. Впрочем, отсутствие данных о контаминации *H. pylori* характерно для большинства регистров (как в России, так и за рубежом) и отражает, таким образом, реальную практику обследования больных, получающих антитромботическую терапию.

Еще одной проблемой была регистрация симптомов диспепсии. Четких критериев диспепсии нет, что определяет известный субъективизм при подсчете баллов в шкале риска ЖКК ЕОК. Мы, в свою очередь, обратили внимание на другой, более объективный критерий, связанный с теми или иными симптомами “диспепсии”, а именно — с эрозивным поражением ЖКТ. Известно, что такое поражение характерно для инфекции *H. pylori* [10], что логично объясняет значимость обнаруженного ФР в отношении развития ЖКК.

Наличие эрозий может свидетельствовать о нарушении репаративных процессов, в т.ч. — вследствие ишемии слизистой ЖКТ. В этой связи логичным представляется подчеркнуть значимость обнаруженных нами новых ФР, характеризующих “бремя” атеротромботического процесса, а именно — поражение периферических артерий и брюшного отдела аорты, а также сердечную недостаточность, развивавшуюся в большинстве случаев после ИМ (табл. 1). Связь распространенного атеросклеротического поражения с развитием ЖКК была продемонстрирована и другими авторами [11]. По понятным причинам, ни в одной работе не анализировалось состояние артерий, непосредственно кровоснабжающих верхние отделы ЖКТ. Тем не менее, учитывая системный характер атеротромботического процесса, логично предположить ишемию в обсуждаемом сосудистом бассейне как за счет анатомических препятствий кровотоку, так и за счет дистальной эмболии фрагментами поврежденных бляшек и тромбами, источником которых с большой долей вероятности является брюшной отдел аорты.

Учет новых ФР, отражающих распространенность и тяжесть атеротромботического процесса, позволил нам улучшить прогнозирование ЖКК.

Чувствительность и специфичность разработанной нами шкалы РЕГАТА оказалась достоверно выше, нежели шкалы оценки риска ЕОК.

ФР тромбозов и кровотечений тесно связаны между собой [12]. Одним из таких “общих” ФР оказалось “бремя” атеротромбоза, определяющее потребность в длительной терапии, оптимально — включающей второй антитромботический препарат в дополнение к аспирину [13].

Ранее нами было показано [5], что исходы больных, перенесших ЖКК, определяются высокой частотой ТО, в то время как случаев рецидивов кровотечений было существенно меньше. Анализ когорты больных, подвергнутых плановым ЧКВ и получавших в связи с этим исходную терапию двумя антиагрегантами (рис. 5), продемонстрировал увеличение частоты ТО в группе с высоким риском ЖКК, соответствовавшее срокам отмены ДАТТ. Таким образом, наши результаты свидетельствуют о том, что “чистая клиническая выгода” у обсуждаемых больных определяется скорее риском тромбозов, нежели, чем кровотечений. Данные, полученные в крупных регистрах [12], также свидетельствуют о том, что у большинства больных с множественными ФР ТО вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений значительно превосходит вероятность кровотечений. Из всего изложенного следует важный практический вывод о том, что риск кровотечений не является основанием для рутинного отказа от антитромботической терапии, назначаемой в связи с высокой вероятностью ишемических событий.

Данное положение может распространяться на наиболее уязвимую категорию больных — недавно перенесших ЖКК. Есть основания считать, что лечение (по крайней мере, один антиагрегант) предпочтительно сохранить при условии адекватного эндоскопического гемостаза [14]. Наше исследование также продемонстрировало пользу данного подхода. Принимая во внимание все возможные ограничения, связанные с малочисленностью групп, отсутствием данных о факторах, повлиявших на выбор антитромботических препаратов лечащими врачами и т.д., следует констатировать факт меньшей частоты ТО в случае возобновления прежней антитромботической терапии спустя неделю от момента ЖКК.

Безопасность антитромботической терапии может быть сохранена лишь при условии активного поиска и коррекции всех модифицируемых факторов, повышающих вероятность развития ЖКК, а также профилактическом назначении ИПН. Соблюдение этих правил позволило нам обеспечить достаточно низкую частоту рецидивов у больных, перенесших кровотечение. Специфика наблюдательного исследования не позволила нам осуществить те же мероприятия (в т.ч. — активный контроль приверженности ИПН) у всех больных, включенных в регистр.

В качестве дополнительного “превентивного” мероприятия можно было бы обсуждать активный поиск потенциального источника кровотечения. Мы показали, что наибольшее число ЖКК развилось в ближайшие месяцы от начала/интенсификации лечения. Антитромботическая терапия является своеобразным стресс-тестом, выявляющим “скрытую” исходную патологию слизистой оболочки ЖКТ [15]. Таким образом, разумно было бы предусмотреть выполнение эндоскопического скрининга или, по крайней мере, определения скрытой крови в кале при тех или иных опасениях в отношении безопасности назначаемой терапии.

Заключение

Итогом настоящей работы явилось обнаружение новых предикторов и разработка шкалы для оценки вероятности развития ЖКК у больных ИБС, получающих длительное антиагрегантную терапию. Связь

с развитием ЖКК была продемонстрирована для ФР, характеризующих “бремя” атеротромботического процесса, а именно — поражения периферических артерий и брюшного отдела аорты, а также сердечной недостаточности вследствие перенесенного инфаркта миокарда. Высокий риск ЖКК не должен являться рутинным основанием для отказа от патогенетически обоснованного назначения антитромботических препаратов. Предложенная модификация, а по сути — “расширение” критериев высокого риска, призваны способствовать реализации комплекса мероприятий (назначение ИПН, скрининговая ЭГДС, эрадикация *H. pylori*), направленных на профилактику ЖКК у больных с различными клиническими проявлениями атеротромбоза.

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

Литература/References

- Sehested TSG, Carlson N, Hansen PW, et al. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2019;40(24):1963-70. doi:10.1093/eurheartj/ehz104.
- Costa F, van Klaveren D, James S, et al. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389:1025-34. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
- Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*. 2019;40(31):2632-53. doi:10.1093/eurheartj/ehz372.
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
- Shakhmatova OO, Komarov AL, Korobkova VV, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy “REGATTA” results). *Терапевтический архив*. 2020;92(9):30-8. (In Russ.) Шахматова О. О., Комаров А. Л., Коробкова В. В. и др. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГИстра длительной Антитромботической Терапии — РЕГАТА). *Терапевтический архив*. 2020;92(9):30-8. doi:10.26442/00403660.2020.09.000699.
- Généreux P, Giustino G, Witzenschnitzer B, et al. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1036-45. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1323.
- Shaukat A, Waheed S, Alexander E, et al. Etiology of gastrointestinal bleeding in patients on dual antiplatelet therapy. *J Dig Dis*. 2018;19:66-73. doi:10.1111/1751-2980.12575.
- Koskinas KC, Räber L, Zanchin T, et al. Clinical impact of gastrointestinal bleeding in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(5):e002053. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002053.
- Jensen BES, Hansen JM, Larsen KS, et al. Randomized clinical trial: the impact of gastrointestinal risk factor screening and prophylactic proton pump inhibitor therapy in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(10):1118-25. doi:10.1097/meg.0000000000000934.
- Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1158-65. doi:10.1056/NEJMc1710945.
- Jolobe OMP. The Association of Peptic Ulcer Disease and Abdominal Aortic Aneurysm. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(9):e724. doi:10.1016/j.amjmed.2019.03.047.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9. doi:10.1001/jama.295.2.180.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):1-9. doi:10.7326/0003-4819-152-1-20101050-00179.
- Clemens A, Strack A, Noack H, et al. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding—could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Annals of Medicine*. 2014;46:672-8. doi:10.3109/07853890.2014.952327.



Взаимосвязь между сосудистым возрастом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом

Наджафов Р. Н.

Цель. Определить взаимосвязь между сосудистым возрастом (СВ) и сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом, у лиц с артериальной гипертензией и гиперлипидемией.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 241 человек из города Баку. Средний возраст составил $58,7 \pm 10,9$ года. Среди них было 119 женщин (49,4%) и 122 (50,6%) мужчины. Средний индекс массы тела, рассчитанный в этом исследовании, составил $27,77 \pm 4,19$ кг/м². Анализируются данные о семейной отягощенности, курении, наличии ожирения, диабета, хроническом заболевании почек, реваскуляризации, заболевании периферических артерий, стенокардии, приеме препаратов, показатели липидного спектра, систолическое и диастолическое артериальное давление. СВ пациентов рассчитывался с помощью онлайн-калькулятора.

Результаты. СВ пациентов составил в среднем $78,0 \pm 15,1$ лет. Корреляционный анализ с помощью метода Пирсона показал положительную корреляцию между биологическим возрастом (БВ) и полученным нами СВ (0,719; 95% доверительный интервал: 0,651-0,775; $p < 0,001$). Анализ с использованием метода хи-квадрат с уточнением значимости методом Монте-Карло (двусторонний) показал, что в нашей выборке при 10-месячном наблюдении перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) чаще встречался в возрастных подгруппах 50-59 (10,0%) и 60-69 (8,3%) лет, в то же время в группе определенной по СВ ИМ чаще встречался в "возрастной" подгруппе 70-79 (7,0%) и ≥ 80 лет (13,3%). ИМ+инсульт+реваскуляризация в группе, определенной по БВ, чаще встречались в возрастных подгруппах 50-59 (12,0%) и 60-69 (14,5%) лет, а в группе, определенной по СВ, ИМ+инсульт+реваскуляризация чаще встречались в "возрастных" подгруппах 70-79 (11,6%) и ≥ 80 лет (19,9%).

Заключение. Между БВ и СВ выявлена достоверная позитивная корреляционная связь. При СВ > 70 лет частота случаев ИМ+инсульт+реваскуляризация увеличивается приблизительно в 3-5 раз. Таким образом, определение СВ является наглядным клиническим инструментом, позволяющим информировать пациента о возможных сердечно-сосудистых осложнениях и разработать тактику профилактических мероприятий.

Ключевые слова: сосудистый возраст, биологический возраст, инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии им. акад. Дж. Абдуллаева, отделение Артериальной гипертензии, Баку, Азербайджан.

Наджафов Р.Н. — к.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-5445-3043.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
drruslan55@yahoo.com

АГ — артериальная гипертензия, БВ — биологический возраст, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СВ — сосудистый возраст, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, ХС — холестерин.

Рукопись получена 31.05.2021

Рецензия получена 07.06.2021

Принята к публикации 16.06.2021



Для цитирования: Наджафов Р.Н. Взаимосвязь между сосудистым возрастом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4540. doi:10.15829/1560-4071-2021-4540

Relationship between vascular age and atherosclerosis-related cardiovascular diseases

Najafov R. N.

Aim. To determine the relationship between vascular age (VA) and atherosclerosis-related cardiovascular diseases in patients with hypertension and hyperlipidemia.

Material and methods. The study involved 241 residents of Baku. The mean age was $58,7 \pm 10,9$ years. There were 119 women (49,4%) and 122 (50,6%) men. The mean body mass index was $27,77 \pm 4,19$ kg/m². Data on family history, smoking, obesity, diabetes, chronic kidney disease, revascularization, peripheral arterial disease, angina pectoris, drug intake, lipid profile, systolic and diastolic blood pressure were analyzed. Patient VA was estimated using an online calculator.

Results. The patient VA was on average $78,0 \pm 15,1$ years. Pearson's correlation analysis showed a positive correlation between biological age (BA) and estimated VA (0,719; 95% confidence interval: 0,651-0,775; $p < 0,001$). Pearson's chi-squared test with Monte Carlo simulation showed that within 10-month follow-up, myocardial infarction (MI) in presented sample was more common in age subgroups of 50-59 (10,0%) and 60-69 (8,3%) years. At the same time, in the group defined by VA, myocardial infarction was more common in the age subgroup of 70-79 (7,0%) and ≥ 80 years (13,3%). MI+stroke+revascularization in the group defined by BA was more common in age subgroups of 50-59 (12,0%) and 60-69 (14,5%) years, and in the group defined by VA, MI+stroke+revascularization was more common in age subgroups of 70-79 (11,6%) and ≥ 80 years (19,9%).

Conclusion. A significant positive correlation was found between BA and VA. In case of VA > 70 years, the incidence of MI+stroke+revascularization increases

approximately 3-5 times. Thus, the assessment of VA is an effective clinical tool that allows to inform the patient about possible cardiovascular events and to develop preventive measures.

Keywords: vascular age, biological age, myocardial infarction, stroke, revascularization.

Relationships and Activities: none.

J. Abdullayev Research Institute of Cardiology, Department of Hypertension, Baku, Azerbaijan.

Najafov R. N. ORCID: 0000-0002-5445-3043.

Corresponding author: drruslan55@yahoo.com

Received: 31.05.2021 **Revision Received:** 07.06.2021 **Accepted:** 16.06.2021

For citation: Najafov R. N. Relationship between vascular age and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4540. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4540

Определение сосудистого возраста (СВ) рассматривается как один из маркеров определения риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом [1]. Эксперты его еще именуют как “окно” к коронарным артериям. Известно, что атеросклероз и последующие сердечно-сосудистые осложнения (ССО), такие как инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт и сердечная недостаточность, являются основной причиной смерти взрослого населения по всему миру. Среди многочисленных факторов риска (ФР) атеросклероза важное значение имеют артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, в частности, увеличение уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в сыворотке крови, и курение [2].

Старение относится к важным биологическим ФР атеросклероза. Преждевременному или ускоренному старению сосудов могут способствовать также ФР ССЗ, наряду с этим у пациентов с атеросклерозом наблюдается также клеточное старение. Следовательно, атеросклероз может развиваться на фоне как старения организма в целом, так и клеточного старения [3].

В ходе серий клинических исследований доказана связь старения с традиционными ФР ССЗ: повышение систолического артериального давления (САД) и пульсового давления, повышение уровня общего ХС, в т.ч. после менопаузы, уменьшение массы мышечной ткани и нарушение чувствительности к инсулину, повышение уровня глюкозы в крови, накопление жировых отложений, особенно, в брюшной полости, повышенный уровень мочевины и нарушение функции почек [4]. С возрастом сосуды претерпевают функциональные, структурные и механические изменения, характеризующиеся дисфункцией эндотелия, утолщением (ремоделированием) сосудистой стенки и повышенной ригидностью, соответственно [5].

Другим индикатором для оценки риска ССО является СВ, также известный как возраст сердца или возраст сердечно-сосудистого риска (ССР). В 2008г была опубликована статья по результатам проспективного Фремингемского исследования, в котором представлена шкала СВ, основанная на абсолютном риске. СВ пациента определяется как возраст человека аналогичного пола, при наличии идентичного абсолютного риска с контролируемыми ФР. В 2010г были опубликованы данные о понятии СВ, рассчитанном с помощью системы SCORE, что позволило преобразовать абсолютный риск в показатель СВ. Например, 40-летний мужчина курильщик с АГ, умеренной гиперхолестеринемией и показателем риска 2% (умеренный) — имеет СВ 63 года, т.е. у него такая же вероятность риска смертности от ССЗ, как и у здорового 63-летнего человека. Другими слова-

ми, если не будут подкорректированы поведенческие привычки и ФР, пациент, предположительно, может потерять 23 года сердечно-сосудистой жизни [6].

Анализ механизмов сосудистой биологии старения может способствовать разработке стратегий, направленных для улучшения состояния сосудов и уменьшения темпов его старения, особенно, при патологических состояниях [7].

Расчет СВ был включен в Европейские рекомендации по профилактике ССЗ как дополнительный инструмент определения риска осложнений, если даже абсолютный риск не высокий [8].

Целью исследования было определение взаимосвязи между СВ и ССЗ, связанными с атеросклерозом, у лиц с АГ и гиперлипидемией.

Материал и методы

Проспективное клиническое исследование проводилось с февраля 2019г в Баку (Азербайджан) с последующим наблюдением в течение 10 мес. В исследовании приняли участие 241 человек, средний возраст которых составил $58,7 \pm 10,9$ года (мин 26, макс 90), из них 119 женщин (49,4%) и 122 (50,6%) мужчины. Все пациенты подписали информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов с гиперлипидемией (общий ХС >5 ммоль/л) и гипертонической болезнью (ESC, 2018), старше 18 лет. На протяжении наблюдения фиксировались все случаи ССЗ, связанных с атеросклерозом.

Критериями исключения служили: симптоматическая артериальная гипертония, острый ИМ, хроническая сердечная недостаточность III-IV степени, пароксизмальная форма наджелудочковой и желудочковой тахикардии, онкологические заболевания и психосоматические расстройства.

Все данные были внесены в специально подготовленную анкету. Всем пациентам проводились клинико-инструментальные и биохимические исследования.

Оценка семейного анамнеза преждевременных ССЗ (определяемых как смертельное или нефатальное событие ССЗ или/и установленный диагноз ССЗ у родственников-мужчин первой степени до 55 лет или родственников-женщин до 65 лет) проводилась как часть оценки риска ССЗ.

К курящим относились лица, выкуривавшие хотя бы одну сигарету в сутки.

АГ определялась как значения офисного САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или значения диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст.

Индекс массы тела (ИМТ) определялся как вес в кг и рост в сантиметрах: $ИМТ = \text{вес}/\text{рост}^2$, $\text{кг}/\text{м}^2$. Уровень ИМТ считали нормальным или здоровым весом, когда он составлял 18,5-24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, недостаточным весом, когда он был ниже 18,5 $\text{кг}/\text{м}^2$, избы-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных мужчин и женщин

| Параметры | Когорта, n=241 | Мужчины, n=122 (50,6%) | Женщины, n=119 (49,4%) | p |
|----------------------------|----------------|------------------------|------------------------|--------|
| Возраст, годы | 58,7±10,9 | 58,0±11,1 | 59,4±10,7 | н/д |
| Семейный анамнез | 79 (32,8%) | 40 (16,6%) | 39 (16,2%) | н/д |
| Курение | 79 (32,8%) | 72 (29,9%) | 7 (2,9%) | 0,001* |
| САД, мм рт.ст. | 154,1±20,0 | 153,0±20,0 | 155,2±20,1 | н/д |
| ДАД, мм рт.ст. | 90,9±10,5 | 90,8±10,7 | 90,9±10,4 | н/д |
| ИМТ, кг/м ² | 27,7±4,2 | 27,4±4,0 | 27,9±4,4 | н/д |
| 18,5-24,9 | 73 (30,3%) | 39 (16,2%) | 34 (14,1%) | н/д |
| 25,0-29,9 | 89 (36,9%) | 47 (19,5%) | 42 (17,4%) | |
| ≥30,0 | 79 (32,8%) | 46 (19,15%) | 43 (17,8%) | |
| ОХ, ммоль/л | 5,4±1,3 | 5,2±1,3 | 5,7±1,3 | н/д |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,4±1,1 | 3,1±1,1 | 3,6±1,1 | н/д |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,1±0,3 | 1,0±0,2 | 1,2±0,3 | н/д |
| Триглицериды | 2,0±1,2 | 2,1±1,3 | 1,8±1,1 | н/д |
| Сахарный диабет 2 типа | 77 (32,0%) | 37 (15,4%) | 40 (16,6%) | н/д |
| ИМ | 61 (25,3%) | 48 (19,9%) | 13 (5,4%) | 0,001* |
| Реваскуляризация | 44 (18,3%) | 30 (12,5%) | 14 (5,8%) | 0,012* |
| НМК | 45 (18,7%) | 12 (5,0%) | 33 (13,7%) | н/д |
| Инсульт | 21 (8,7%) | 6 (2,5%) | 15 (6,2%) | 0,041* |
| ТИА | 24 (10,0%) | 6 (2,5%) | 18 (7,5%) | 0,009* |
| ЗПА | 30 (12,4%) | 10 (4,1%) | 20 (8,3) | 0,051* |
| ХБП | 32 (13,3%) | 19 (7,9%) | 13 (5,4%) | н/д |
| Гиполипидемическая терапия | 143 (59,3%) | 68 (28,2%) | 75 (31,1%) | н/д |
| Антигипертензивная терапия | 137 (56,8%) | 68 (28,2%) | 69 (28,6%) | н/д |

Примечание: * — точный метод Фишера.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ОХ — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

точным весом — 25,0-29,9 кг/м², ожирением 30,0 кг/м² и выше.

СД рассматривался при наличии любого из следующих признаков:

- Уровень глюкозы в плазме натощак ≥7,0 ммоль/л (126 мг/дл);
- Уровень глюкозы в плазме ≥11,1 ммоль/л (200 мг/дл) через 2 ч после пероральной нагрузки 75 г глюкозы;
- Симптомы высокого уровня сахара в крови и случайного уровня глюкозы в плазме ≥11,1 ммоль/л (200 мг/дл);
- Гликированный гемоглобин ≥6,5%.

Всем пациентам определяли параметры липидного спектра в крови натощак, включая уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности и триглицериды.

СВ был определен с помощью калькулятора возраста ССР, основанного на модели Европейского общества кардиологов [9].

Наблюдение за обследованными лицами и сбор конечных точек продолжались в течение 10 мес. За конечные точки были приняты: ишемический инсульт, клинические значимые окклюзионные заболе-

вания периферических артерий, ИМ, реваскуляризация коронарных артерий.

В понятие реваскуляризация входило: операция по аортокоронарному шунтированию и чрескожное коронарное вмешательство (коронарная баллонная ангиопластика и стентирование), выполненные у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Заболевания периферических артерий были идентифицированы и зарегистрированы как окклюзионное заболевание артерий аорты, подвздошных и нижних конечностей, частое проявление системного атеросклероза.

Преходящие неврологические нарушения с очаговой симптоматикой, развившиеся вследствие кратковременной региональной ишемии мозга, но не приводящие к развитию инфаркта ишемизированного участка, обозначали как транзиторные ишемические атаки. Инсульт определялся как острое нарушение мозгового кровообращения.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием статистического программного пакета IBM SPSS. Непрерывные данные представлены как средние, стандартные отклонения и 95% доверительные интервалы (ДИ). Категориальные дан-

Таблица 2

Распределение ИМ по группам БВ и СВ

| Возрастные подгруппы | ИМ | | | |
|----------------------|----|------|----|------|
| | БВ | | СВ | |
| | n | % | n | % |
| <40 | 1 | 0,4 | 0 | 0 |
| 40-49 | 6 | 2,5 | 1 | 0,4 |
| 50-59 | 24 | 9,9 | 4 | 1,7 |
| 60-69 | 20 | 8,3 | 7 | 2,9 |
| 70-79 | 6 | 2,5 | 17 | 7,0 |
| ≥80 | 4 | 1,7 | 32 | 13,3 |
| Всего | 61 | 25,3 | 61 | 25,3 |

Примечание: Хи-квадрат Пирсона с уточнением значимости методом Монте-Карло (двусторонний): БВ $p=0,184$; СВ $p=0,001$.

Сокращения: БВ — биологический возраст, ИМ — инфаркт миокарда, СВ — сосудистый возраст.

Таблица 3

Распределение выявленных ИМ с инсультом и реваскуляризацией по группам БВ и СВ

| Возрастные подгруппы | ИМ+инсульт+реваскуляризация | | | |
|----------------------|-----------------------------|------|----|------|
| | БВ | | СВ | |
| | n | % | n | % |
| <40 | 1 | 0,4 | 0 | 0,0 |
| 40-49 | 7 | 2,9 | 1 | 0,4 |
| 50-59 | 29 | 12,0 | 5 | 2,1 |
| 60-69 | 35 | 14,5 | 9 | 3,7 |
| 70-79 | 13 | 5,4 | 28 | 11,6 |
| ≥80 | 6 | 2,5 | 48 | 19,9 |
| Всего | 91 | 37,7 | 91 | 37,7 |

Примечание: Хи-квадрат Пирсона с уточнением значимости методом Монте-Карло (двусторонний): БВ $p=0,001$; СВ $p<0,001$.

Сокращения: БВ — биологический возраст, ИМ — инфаркт миокарда, СВ — сосудистый возраст.

ные отображались в виде частоты и процентов. Тест хи-квадрат Пирсона с уточнением значимости методом Монте-Карло (двусторонний), точный метод Фишера-Фримана-Гальтона, точный метод Фишера, U-критерий Манна-Уитни и тест Краскела-Уоллиса для независимых выборок был применен для оценки различий между группами в категориальных переменных. $P<0,05$ считалось статистически достоверным во всех проведенных тестах.

Результаты и обсуждение

Социально-демографическая и основная клиническая картина обследованной когорты представлена в таблице 1.

По среднему возрасту, уровню САД, ДАД, ИМТ, показателей липидного спектра, частоты СД гендерные различия не выявлены.

Согласно полученным данным, ИМ был зарегистрирован у 25,3% пациентов, участвовавших в исследовании, из которых 5,4% составляли женщины и 19,9% — мужчины ($p=0,001$). Реваскуляризация была выполнена в 18,3% случаев, из которых 5,8% — женщины и 12,5% — мужчины ($p=0,012$). В 18,7% случаев были инциденты нарушения мозгового кровообращения, из которых 13,7% составляли женщины и 5,0% — мужчины. Перенесенный инсульт зарегистрирован в 8,7% случаев, из которых 6,2% — женщины и 2,5% — мужчины ($p=0,041$). В 10% случаев имели место транзиторные ишемические атаки, из которых 7,5% составляли женщины и 2,5% — мужчины ($p=0,009$). Следовательно, ИМ и реваскуляризация достоверно чаще встречались у мужчин, а нарушение мозгового кровообращения, инсульт и транзиторная ишемическая атака — у женщин ($p<0,05$).

В 2008г D’Agostino была предложена методика расчета СВ по доступным исследователю показателям (пол, возраст, курение, уровни липидов и АД,

наличие СД). За основу была взята Фремингемская шкала оценки ССР. В 2010г также был разработан метод определения СВ по Европейской системе SCORE [10]. Для расчета СВ учитываются уровни САД, уровень общего ХС, возраст, пол и статус курения. Кроме этого, в калькулятор можно включить уровни ХС ЛНП, гликированный гемоглобин (%), массу тела (кг) и рост (см).

Многочисленные исследования в этой области показали, что риск осложнений ССЗ можно предсказать с помощью СВ. Groenewegen KA, et al. отметили, что СВ превышает биологический возраст (БВ) от 1 до 26,5 года [11]. Разница между СВ и БВ в 9,4 года ассоциирована с повышением риска по Фремингемской шкале на 3,8% вне зависимости от пола [12]. Интерактивные инструменты для определения СВ могут быть полезны в качестве инструмента для изменения образа жизни и снижения риска развития ССО. При этом для подбора терапии необходимо учитывать значения абсолютного риска и СВ [13].

Согласно полученным результатам СВ пациентов, рассчитанный с помощью онлайн-калькулятора, составил в среднем $72,0\pm 15,1$ лет, в т.ч. у мужчин $75,1\pm 15,5$, у женщин $68,8\pm 14,1$ лет.

Корреляционный анализ по методу Пирсона продемонстрировал положительную корреляцию между БВ и полученным расчетным СВ (0,719; 95% ДИ: 0,651-0,775; $p<0,001$).

В настоящем исследовании средние значения БВ в когорте составили $58,7\pm 10,9$ лет, тогда как СВ — $72,0\pm 15,1$ лет. Разница между БВ и СВ составила $13,3\pm 10,5$ лет. В предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что среди населения Азербайджана доля лиц с высоким ССР составляет не менее 32%. При сопоставлении данных настоящего исследования и исследования Azerbaijan heart study были получены схожие показатели по ИМТ и обще-

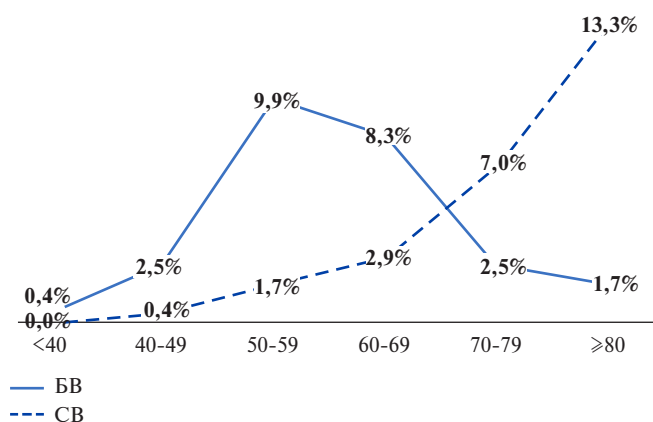


Рис. 1. Распределение ИМ по группам БВ и СВ
Сокращения: БВ — биологический возраст, СВ — сосудистый возраст.

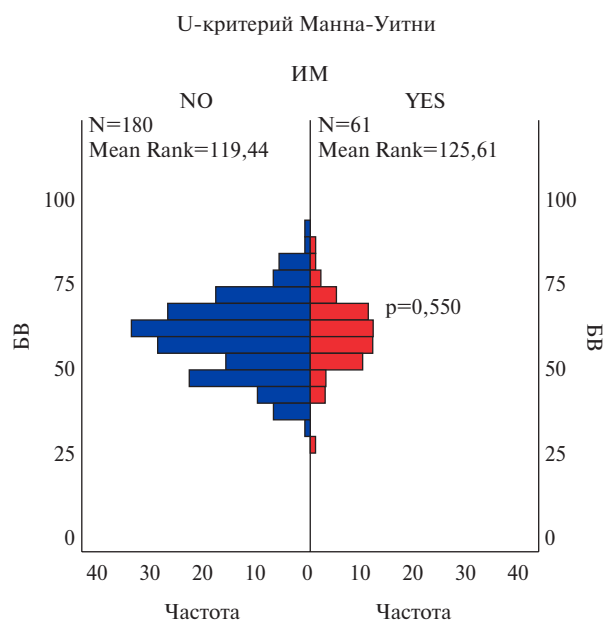


Рис. 2. Распределение ИМ по группе БВ.
Сокращения: БВ — биологический возраст, ИМ — инфаркт миокарда.

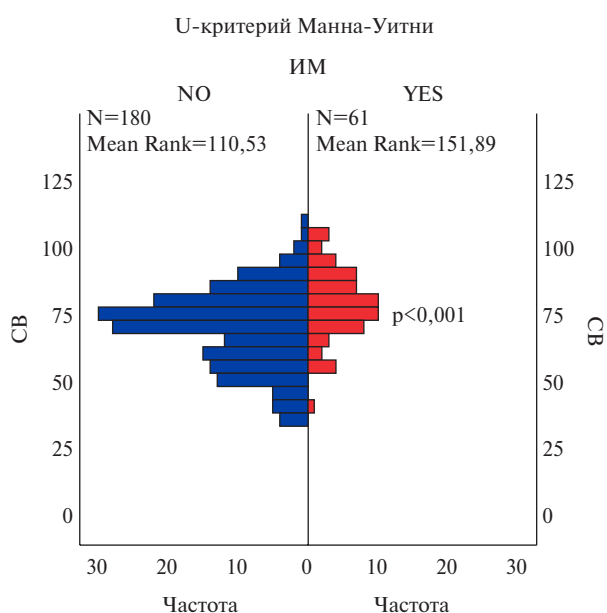


Рис. 3. Распределение ИМ по группе с определенным СВ.
Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, СВ — сосудистый возраст.

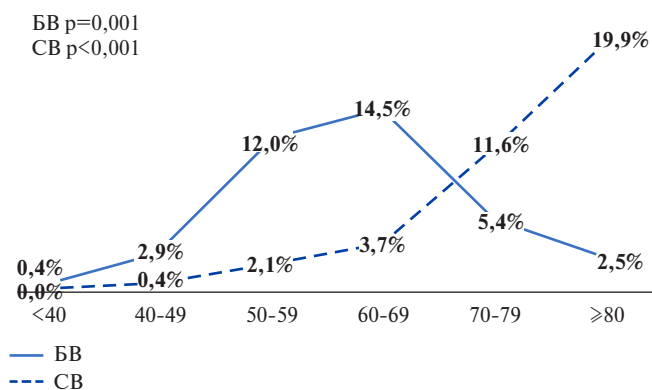


Рис. 4. Распределение комбинированной точки ИМ с инсультом и ревазуляризацией по группам БВ и СВ.
Сокращения: БВ — биологический возраст, СВ — сосудистый возраст.

му ХС: $27,7 \pm 4,2$ vs $31,5 \pm 0,5$ кг/м² и общий ХС $5,4 \pm 1,3$ vs $5,8 \pm 0,4$ ммоль/л, соответственно [14].

С целью оценки ассоциации сердечно-сосудистых событий и возрастных диапазонов группы БВ и СВ были разделены на 6 подгрупп: <40; 40-49; 50-59; 60-69; 70-79; ≥80 лет. Было изучено распределение ИМ в БВ и СВ подгруппах. Перекрестная таблица и анализ с использованием метода хи-квадрат Пирсона с уточнением значимости методом Монте-Карло (двусторонний) показали, что в настоящей выборке перенесенный ИМ чаще встречался в возрастных подгруппах 50-59 (10%) и 60-69 (8,3%) лет. А в группах распределения по СВ ИМ чаще встречался в возрастной подгруппе 70-79 (7,0%) и ≥80 лет (13,3%). Распределение было достоверным в группе СВ и статистически незначимым в группе БВ (соответствен-

но, $p=0,001$ vs $p=0,184$). Такие же результаты показал U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок (соответственно, $p<0,001$ vs $p=0,550$). Результаты показаны в таблице 2 и на рисунках 1, 2 и 3.

Выявленные ИМ, мозговой инсульт и ревазуляризация рассматриваются как важные составляющие ССО атеросклеротического происхождения. В настоящем исследовании было проведено сравнение по выявленным конечным точкам и их комбинациям в различных группах в зависимости от уровня СВ. В частности, было изучено распределение выявленных ИМ с инсультом и ревазуляризацией в группах БВ и СВ. Перекрестная таблица и анализ с использованием метода хи-квадрат Пирсона с уточнением значимости методом Монте-Карло (двусторонний) показали, что комбинирован-

ная конечная точка ИМ+инсульт+реvascularизация в группе БВ чаще встречалась в возрастных подгруппах 50-59 (12,0%) и 60-69 (14,5%) лет. А в группе СВ комбинированная конечная точка ИМ+инсульт+реvascularизация чаще встречалась в возрастной подгруппе 70-79 (11,6%) и ≥ 80 лет (19,9%). Распределение по комбинированной конечной точке — ИМ+инсульт+реvascularизация в обеих группах наблюдения (по БВ и СВ) было достоверно (соответственно, $p=0,001$ и $p<0,001$). Результаты представлены в таблице 3 и на рисунке 4.

По данным российского исследования «МЕРИДИАН-РО» (1622 человека в возрасте 25-64 лет), после поправки на пол, возраст, и на некоторые ФР, предикторами развития комбинированной конечной точки (смерть от любых причин, ишемический инсульт, ИМ, реvascularизация коронарных артерий) были следующие параметры — ССР по шкале SCORE $>5\%$ (отношение шансов (ОШ) 6,43, 95% ДИ 3,30-12,54, $p=0,0001$); повышение аполипопротеина апоВ >180 мг/дл (ОШ 7,12, 95% ДИ 3,26-15,57, $p=0,0001$) и наличие в анамнезе ИБС/ИМ/инсульта (ОШ 5,91, 95% ДИ 3,52-9,95, $p=0,0001$) [15].

В целом, по мнению некоторых авторов, несмотря на ряд ограничений, СВ может применяться как один из инструментов определения прогноза ССО [16].

Заключение

Между БВ и СВ выявлена достоверная позитивная корреляционная связь. При 10-месячном наблюдении в когорте пациентов как отдельные, так и сочетанные ССО в основном встречаются в возрастных диапазонах 50-59 и 60-69 лет, в то же время аналогичная частота осложнений выявляется в диапазонах СВ 70-79 и ≥ 80 лет. При СВ >70 лет частота случаев ИМ+инсульт+реvascularизация выявляется в 3-5 раз больше по сравнению с более молодым возрастным диапазоном.

Таким образом, определение СВ является наглядным клиническим инструментом, позволяющим информировать пациента о возможных ССО и разработать тактику профилактических мероприятий.

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

Литература/References

- Palma CC, Lopes PM, Silva EL. Vascular Age as a Cardiovascular Risk Marker in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes. *Dove Press journal: Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020;13:2505-14. doi:10.2147/DMSO.S251780.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Wang JC, Bennett M. Aging and Atherosclerosis Mechanisms, Functional Consequences, and Potential Disease Prevention in Clinical Practice constituted by representatives of nine societies Therapeutics for Cellular Senescence. *Circ Res*. 2012;111(2):245-59. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.261388.
- Nilsson P. Early vascular aging syndrome: background and proposed definitions. *Clin Invest*. 2011;1(11):1523-31. doi:10.4155/cli.11141.
- Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, et al. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32:659-68. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.070.
- Cuende JI. Vascular Age Versus Cardiovascular Risk: Clarifying Concepts. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(3):243-6. doi:10.1016/j.rec.2015.10.019.
- Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing — Implications in hypertension. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015;83:112-21. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.04.011.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
- Cardiovascular Risk Age Calculator Based on the European Society Of Cardiology Heart Score Model. <https://www.aub.edu.lb/fm/vmp/calc3/esc.html>.
- D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
- Groenewegen KA, den Ruijter HM, Pasterkamp G, et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(3):264-74. doi:10.1177/2047487314566999.
- Troitskaya EA, Velmakin SV, Kobalava ZD. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2017;23(2):160-71. (In Russ.) Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):160-71. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.
- Bonner C, Bell K, Jansen J, et al. Should heart age calculators be used alongside absolute cardiovascular disease risk assessment? *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18(1):19. doi:10.1186/s12872-018-0760-1.
- Mamedov MN, Deev AD, Mehdiyev SKH. Priorities of primary prevention of cardiovascular disease: the results of multicenter international cohort study AHS I (Azerbaijan Heart Study, part I). *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;18:4-15. (In Russ.) Мамедов М.Н., Деев А.Д., Мехдиев С.Х. Приоритеты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: результаты многоцентрового международного когортного исследования AHS I (Azerbaijan Heart Study, part I). *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018;18:4-15. doi:10.15829/2311-1623-6-18.
- Filippov EV, Vorobyev AN, Dobrynina NV, et al. Adverse cardiovascular outcomes and their relationship with risk factors according to the prospective study MERIDIAN-RO. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(6):42-8. (In Russ.) Филиппов Е.В., Воробьев А.Н., Добрынина Н.В. и др. Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы и их связь с факторами риска по данным проспективного исследования МЕРИДИАН-РО. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(6):42-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-42-48.
- Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, et al. SCORE and FINRISK investigators. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart*. 2012;98(12):941-6. doi:10.1136/heartjnl-2011-301478.

Прогнозирование 5-летней выживаемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии

Солдатова А. М., Кузнецов В. А., Горбатенко Е. А., Енина Т. Н., Малишевский Л. М.

Цель. На основе клинического, инструментального и лабораторного обследований создать комплексную модель персонализированного отбора пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на проведение сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Установить диагностическую ценность созданной модели в прогнозировании 5-летней выживаемости.

Материал и методы. В исследование был включен 141 пациент с ХСН (мужчин 77,3%, женщин 22,7%). Средний возраст пациентов на момент имплантации составил 60,0 [53,0; 66,0] лет. Все пациенты имели ХСН II-IV функционального класса (ФК) по классификации New-York Heart Association (NYHA), фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 35\%$, QRS ≥ 130 мс. Пациенты случайным образом были разделены на обучающую (n=95) и тестовую (n=36) выборки, которые были сопоставимы по основным клиническим и морфофункциональным характеристикам.

Результаты. В индекс были включены показатели, имеющие значимую связь с 5-летней выживаемостью по результатам регрессии Кокса: мужской пол, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, наличие артериальной гипертонии, QRS < 150 мс, отсутствие блокады левой ножки пучка Гиса, PR ≥ 200 мс при наличии синусового ритма/отсутствие радиочастотной абляции атриовентрикулярного соединения при фибрилляции предсердий, ФК ХСН по NYHA III, IV, ФВ ЛЖ $< 30\%$, конечно-диастолический объем ЛЖ $\geq 235,0$ мл, NT-proBNP $\geq 2692,0$ нг/мл. На основании β -коэффициентов всем переменным присваивались баллы. В обучающей выборке значение индекса ≥ 45 баллов продемонстрировало чувствительность 82,4% и специфичность 67,2% в прогнозировании 5-летней выживаемости (AUC 0,873; $p < 0,001$). Применение индекса на тестовой выборке продемонстрировало сопоставимые результаты (AUC 0,718; $p = 0,020$; чувствительность — 71,4%, специфичность — 62,5%). Также на обучающей выборке значение индекса ≥ 45 баллов ассоциировалось с выживаемостью в течение 1 года (чувствительность — 84,6%, специфичность — 58,1%, AUC 0,811; $p < 0,001$).

Заключение. Создан индекс персонализированного отбора на СРТ, позволяющий с высокой степенью точности прогнозировать 5-летнюю выживаемость, а также выживаемость в течение 1 года, независимо от действующих критериев отбора.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия, хроническая сердечная недостаточность, выживаемость.

Отношения и деятельность: нет.

Регистрация и размещение данных: Кузнецов В. А., Колунин Г. В., Харац В. Е., Криночкин Д. В., Рычков А. Ю., Горбунова Т. Ю., Павлов А. В., Белоногов Д. В.,

Чуркевич Т. О. “Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии”. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010г.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Солдатова А. М.* — к.м.н., н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0001-5389-0973, Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, научный консультант, ORCID: 0000-0002-1970-2606, Горбатенко Е. А. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-3675-1503, Енина Т. Н. — д.м.н., в.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-7443-2952, Малишевский Л. М. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1025-3728.

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

АГ — артериальная гипертония, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, РЧА — радиочастотная абляция, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиограмма, AUC — площадь под ROC кривой, NYHA — New-York Heart Association/Нью-Йоркская Ассоциация сердца, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 19.03.2021

Рецензия получена 11.04.2021

Принята к публикации 16.04.2021



Для цитирования: Солдатова А. М., Кузнецов В. А., Горбатенко Е. А., Енина Т. Н., Малишевский Л. М. Прогнозирование 5-летней выживаемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4409. doi:10.15829/1560-4071-2021-4409

Prediction of 5-year survival in patients with heart failure and implanted cardiac resynchronization therapy devices

Soldatova A. M., Kuznetsov V. A., Gorbatenko E. A., Enina T. N., Malishevsky L. M.

Aim. Based on clinical parameters and diagnostic investigations, to create a complex model of personalized selection of patients with heart failure (HF) for cardiac resynchronization therapy (CRT). To establish the diagnostic value of the created model in predicting 5-year survival.

Material and methods. The study included 141 patients with HF (men, 77,3%; women, 22,7%). The mean age of patients at the time of implantation was 60,0 [53,0; 66,0] years. All patients had New York Heart Association (NYHA) class II-IV HF, left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$, and QRS ≥ 130 ms. Patients were randomly divided into training (n=95) and test

(n=36) samples, which were comparable in main clinical and functional characteristics.

Results. The index included parameters that had a significant relationship with 5-year survival according to the Cox regression: male sex, prior myocardial infarction, hypertension, QRS < 150 ms, no left bundle branch block, PR ≥ 200 ms with sinus rhythm/absence of radiofrequency ablation in atrial fibrillation, NYHA class III, IV HF, LVEF $< 30\%$, left ventricular end-diastolic volume $\geq 235,0$ ml, NT-proBNP $\geq 2692,0$ ng/ml. All variables were scored based on the β -coefficients. In the training sample, a value ≥ 45 points demonstrated a sensitivity of 82,4% and a specificity of 67,2%

in predicting 5-year survival (AUC, 0,873; $p < 0,001$). The index use on the test sample showed comparable results (AUC, 0,718; $p = 0,020$; sensitivity — 71,4%, specificity — 62,5%). Also, in the training sample, the index ≥ 45 points was associated with 1-year survival (sensitivity — 84,6%, specificity — 58,1%, AUC, 0,811; $p < 0,001$).

Conclusion. An index of personalized selection for CRT has been created, which makes it possible to accurately predict the 5-year survival rate, as well as the 1-year survival rate, regardless of the current selection criteria.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, heart failure, survival.

Registration and data placement: Kuznetsov V. A., Kolunin G. V., Kharats V. E., Krinochkin D. V., Rychkov A. Yu., Gorbunova T. Yu., Pavlov A. V., Belonogov D. V., Churkevich T. O. "Register of performed cardiac resynchronization therapy operations". Certificate of state registration of the database № 2010620077 dated February 1, 2010.

Relationships and Activities: none.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

Soldatova A. M.* ORCID: 0000-0001-5389-0973, Kuznetsov V. A. ORCID: 0000-0002-1970-2606, Gorbatenko E. A. ORCID: 0000-0003-3675-1503, Enina T. N. ORCID: 0000-0002-7443-2952, Malishevsky L. M. ORCID: 0000-0002-1025-3728.

*Corresponding author:
amsoldatova@mail.ru

Received: 19.03.2021 **Revision Received:** 11.04.2021 **Accepted:** 16.04.2021

For citation: Soldatova A. M., Kuznetsov V. A., Gorbatenko E. A., Enina T. N., Malishevsky L. M. Prediction of 5-year survival in patients with heart failure and implanted cardiac resynchronization therapy devices. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4409. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4409

Роль сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) доказана в большом количестве крупных исследований с участием значительного количества пациентов [1]. В то же время по результатам многочисленных исследований доказана роль дополнительных факторов, оказывающих существенное влияние на прогноз и эффективность СРТ, продемонстрировано, что эффект СРТ может различаться даже у пациентов, отбираемых на СРТ с учетом всех действующих критериев [2, 3].

В связи с чем исследователями неоднократно предпринимались попытки по созданию комплексных моделей для предсказания ответа на СРТ и прогнозирования отдаленной выживаемости [4-9]. Ряд прогностических моделей был предложен на основании крупных многоцентровых исследований, включивших > 3 тыс. пациентов [6, 7]. Однако большинство моделей были созданы на основании одноцентровых исследований, к тому же некоторые из них учитывали лишь клинический или функциональный ответ на СРТ [8, 9].

С учетом высокой стоимости СРТ и ее потенциальных осложнений, возможность оценки прогноза на дооперационном этапе является очень важной, в связи с чем дальнейшие исследования, касающиеся разработки комплексных моделей для прогнозирования эффекта СРТ и отдаленной выживаемости, являются актуальной задачей.

Цель исследования — на основе клинического, инструментального и лабораторного обследований разработать индекс персонализированного отбора на СРТ. Установить диагностическую ценность созданного индекса в прогнозировании 5-летней выживаемости.

Материал и методы

В исследовании использованы данные 141 пациента с ХСН из числа включённых в "Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей

терапии" [Кузнецов В. А., Колунин Г. В., Харац В. Е., Криночкин Д. В., Рычков А. Ю., Горбунова Т. Ю., Павлов А. В., Белоногов Д. В., Чуркевич Т. О. "Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии". Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010г]. Все пациенты на момент имплантации устройств для СРТ имели ХСН II-IV функционального класса (ФК) по классификации New-York Heart Association (NYHA), ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, QRS ≥ 130 мс и получали оптимальную медикаментозную терапию в течение 3 мес. до имплантации в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [1]. Средний возраст пациентов на момент имплантации составил 60,0 [53,0; 66,0] лет. Средний срок наблюдения составил 36,0 [19,0; 67,5] мес.

Ведение пациентов, клиническое наблюдение, инструментальное (эхокардиография (ЭхоКГ), электрокардиография) и лабораторное обследование проводилось через 1, 3, 6 мес. и последующие каждые 6 мес. после имплантации. ЭхоКГ была проведена по стандартному протоколу на аппарате фирмы Philips (IE-33, USA) согласно актуальным рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Измерение объемов камер сердца и ФВ ЛЖ проводилось при помощи двухмерного режима по методу Симпсон.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования был одобрен местным комитетом по этике. Информированное согласие было получено от всех субъектов исследования.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS v.23. Нормальность распределения была оценена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). При распределении, отличном от нормального — в виде медианы (Me) с интерквар-

Таблица 1

Основные клинические и морфо-функциональные характеристики пациентов в группах

| Показатель | I группа Обучающая выборка (n=95) | II группа Тестовая выборка (n=46) | p | |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------|-------|
| Пол: мужчины, n (%) | 69 (72,6) | 40 (87,0) | 0,057 | |
| Возраст, лет | 58,5±10,2 | 58,7±11,2 | 0,938 | |
| Ишемический генез КМП, n (%) | 62 (65,3) | 30 (65,2) | 0,996 | |
| ИМ в анамнезе, n (%) | 42 (44,2) | 22 (47,8) | 0,686 | |
| Сахарный диабет, n (%) | 17 (17,9) | 78 (17,4) | 0,942 | |
| Артериальная гипертония, n (%) | 66 (69,5) | 37 (80,4) | 0,169 | |
| QRS, мс | 174,6±28,4 | 172,0±25,4 | 0,591 | |
| БЛНПГ, n (%) | 76 (80,0) | 35 (76,1) | 0,595 | |
| СРТ-Д, n (%) | 63 (66,3) | 28 (60,9) | 0,526 | |
| PR, мс | 192,0 [170,0; 213,5] | 184,0 [165,0; 208,5] | 0,551 | |
| ФК ХСН по NYHA, n (%) | II | 45 (47,4) | 14 (30,4) | 0,155 |
| | III | 36 (37,9) | 26 (56,5) | |
| | IV | 14 (14,7) | 6 (13,0) | |
| Постоянная форма ФП, n (%) | 26 (27,4) | 8 (17,4) | 0,194 | |
| РЧА АВ-соединения, n (%) | 10 (10,5) | 5 (10,9) | 0,951 | |
| Эффективная желудочковая стимуляция, % | 99,0 [97,0; 99,9] | 98,4 [96,0; 99,0] | 0,242 | |
| ФВ ЛЖ, % | 31,0 [27,0; 33,0] | 31,0 [28,0; 33,0] | 0,573 | |
| КСО ЛЖ, мл | 169,2 [141,9; 210,2] | 165,8 [141,6; 201,6] | 0,569 | |
| КДО ЛЖ мл | 239,0 [209,0; 289,0] | 235,0 [199,3; 298,0] | 0,692 | |
| NT-proBNP, нг/мл | 1834,0 [801,0; 3890,8] | 1053,0 [497,0; 3664,0] | 0,204 | |
| иАПФ/АРА, n (%) | 94 (98,9) | 44 (95,7) | 0,248 | |
| Бета-адреноблокаторы, n (%) | 84 (88,4) | 44 (95,7) | 0,222 | |
| Диуретики, n (%) | 84 (88,4) | 38 (82,6) | 0,343 | |
| Статины, n (%) | 58 (61,1) | 25 (54,1) | 0,448 | |
| Дигоксин, n (%) | 24 (25,4) | 15 (32,6) | 0,361 | |
| Верошпирон, n (%) | 80 (84,2) | 40 (87,0) | 0,668 | |
| Варфарин, n (%) | 34 (35,8) | 9 (19,6) | 0,050 | |
| Антиагреганты, n (%) | 61 (64,2) | 33 (71,7) | 0,374 | |
| Антиаритмические препараты, n (%) | 17 (17,9) | 7 (15,2) | 0,692 | |

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ИМ — инфаркт миокарда, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КМП — кардиомиопатия, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, РЧА АВ-соединения — радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения, СРТ-Д — комбинированная система для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора, ФК ХСН по NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации New-York Heart Association, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

тильным размахом. При анализе количественных показателей в группах при их нормальном распределении был использован t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального — критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей был использован критерий Хи-квадрат. Выживаемость оценивали методом Каплана-Майера. Различия считали статистически значимыми при двустороннем значении $p < 0,05$. Для создания индекса и оценки его диагностической точности исходную выборку (n=141) разделили на 2 группы: обучающую, на которой разрабатывался индекс, и тестовую, которая использовалась для проверки точности предсказания модели. Выборки формировались на основе механизма случайного отбора в соотношении

70 и 30%, соответственно. Для выявления факторов, ассоциированных с 5-летней выживаемостью, использовали однофакторный регрессионный анализ Кокса. Так как балльная шкала требует использования дискретных значений, для количественных показателей, которые ассоциировались с 5-летней выживаемостью по результатам однофакторного анализа, был проведен ROC-анализ с выявлением пороговых значений. Пороговые значения определялись исходя из требований оптимальной чувствительности и специфичности. Наиболее значимые факторы ($p < 0,05$) были внесены в многофакторную регрессию Кокса. Использовали два метода отбора прогностических переменных: пошаговый метод с включением и алгоритм принудительного включения. На ос-

Таблица 2

Результаты регрессии Кокса для прогнозирования 5-летней выживаемости

| Показатель | ОР (95% ДИ) | Log-rank P value |
|--------------------------|----------------------|------------------|
| Мужской пол | 5,342 (1,627-17,538) | 0,006 |
| Возраст | 1,001 (0,972-1,031) | 0,961 |
| Основной диагноз | 2,287 (1,033-5,067) | 0,041 |
| ФК ХСН по NYHA | 1,629 (1,054-2,518) | 0,028 |
| ФК III, IV по NYHA | 2,134 (1,040-4,380) | 0,039 |
| ИМ в анамнезе | 2,764 (1,377-5,548) | 0,004 |
| Сахарный диабет | 0,951 (0,591-1,531) | 0,838 |
| Артериальная гипертензия | 2,467 (1,256-4,847) | 0,009 |
| QRS | 0,983 (0,968-0,998) | 0,025 |
| QRS <150 мс | 2,216 (1,071-4,582) | 0,032 |
| Отсутствие БЛНПГ | 2,199 (1,015-4,761) | 0,046 |
| Синусовый ритм | 1,696 (0,848-3,389) | 0,135 |
| PR, мс | 1,012 (1,003-1,020) | 0,006 |
| PR ≥200 мс | 3,726 (1,603-8,662) | 0,002 |
| ФП без проведения РЧА | 2,343 (1,120-4,904) | 0,024 |
| ФВ ЛЖ | 0,908 (0,849-0,970) | 0,004 |
| ФВ ЛЖ <30% | 3,594 (1,677-7,706) | 0,001 |
| КСО ЛЖ | 1,009 (1,004-1,014) | 0,001 |
| КСО ЛЖ ≥168,0 мл | 3,018 (1,436-6,343) | 0,004 |
| КДО ЛЖ | 1,006 (1,003-1,010) | 0,001 |
| КДО ЛЖ ≥325,0 мл | 3,394 (1,569-7,340) | 0,002 |
| NT-proBNP | 1,118 (1,020-1,226) | 0,018 |
| NT-proBNP ≥2692,0 пг/мл | 3,661 (1,432-9,357) | 0,007 |

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ОР — отношение рисков, РЧА — радиочастотная абляция, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК ХСН по NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации New-York Heart Association, ФП — фибрилляция предсердий, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

нове рассчитанных для каждой переменной значений β-коэффициентов проводилось преобразование результатов регрессии Кокса в баллы. Для этого все β-коэффициенты последовательно делили на наименьшее полученное значение β-коэффициента, а затем округляли до ближайшего целого числа. Общий балл представляет собой сумму всех баллов. Для оценки прогностической значимости индекса и нахождения порогового балла использовали ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC). Проверку индекса проводили на тестовой выборке с построением ROC-кривой, расчетом AUC, специфичности и чувствительности.

Результаты

Обучающую выборку составили 95 пациентов (73,8%), тестовую — 46 пациентов (26,2%). По основным клиническим и морфо-функциональным показателям обучающая и тестовая выборки были сопоставимы (табл. 1).

Таблица 3

Результаты регрессии Кокса с преобразованием полученных β-коэффициентов в баллы

| Показатель | β-коэффициент | Баллы |
|----------------------------------|---------------|-------|
| Модель 1 | | |
| Наличие ИМ | 1,323 | 1 |
| Наличие артериальной гипертензии | 0,926 | 1 |
| Отсутствие РЧА при ФП | 1,268 | 1 |
| PR ≥200 мс | 1,959 | 2 |
| Модель 2 | | |
| Мужской пол | 0,744 | 13 |
| Наличие ИМ в анамнезе | 1,184 | 21 |
| Наличие артериальной гипертензии | 0,884 | 16 |
| ФК NYHA III, IV | 0,302 | 5 |
| Отсутствие БЛНПГ | 0,431 | 8 |
| PR ≥200 мс | 1,529 | 27 |
| Отсутствие РЧА при ФП | 1,105 | 20 |
| QRS <150 мс | 0,056 | 1 |
| ФВ ЛЖ <30% | 0,533 | 10 |
| КДО ЛЖ ≥235,0 мл | 0,267 | 5 |
| NT-proBNP ≥2692,0 нг/мл | 0,331 | 6 |

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ИМ — инфаркт миокарда, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, РЧА — радиочастотная абляция, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК по NYHA — функциональный класс по классификации New-York Heart Association, ФП — фибрилляция предсердий, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Первым этапом на основании унивариантного анализа были выявлены факторы, ассоциированные с 5-летней выживаемостью (табл. 2).

Вторым этапом значимые факторы были включены в мультивариантный анализ. Для создания индекса воспользовались двумя алгоритмами включения переменных в модель.

При проведении регрессии Кокса с использованием алгоритма пошагового включения (модель 1) в качестве значимых переменных в модель были отобраны: наличие инфаркта миокарда (ИМ) (отношение рисков (ОР) 3,756; доверительный интервал (ДИ) 95% 1,757-8,028; p<0,001), наличие артериальной гипертензии (АГ) (ОР 2,525; ДИ 95% 1,261-5,054; p=0,009), отсутствие радиочастотной абляции (РЧА) атриовентрикулярного соединения при фибрилляции предсердий (ФП) (ОР 3,555; ДИ 95% 1,590-7,949; p=0,002), интервал PR ≥200 мс (ОР 7,093; ДИ 95% 3,378-14,892; p<0,001). На основании рассчитанных β-коэффициентов каждому фактору присваивались баллы и с использованием ROC-анализа значение индекса в 2 балла было принято в качестве порогового значения. AUC составила 0,838 (p<0,001), чувствительность — 76,5%, специфичность — 82,0%, что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует очень хорошему качеству модели (рис. 1 А). Однако применение индекса на тестовой выборке

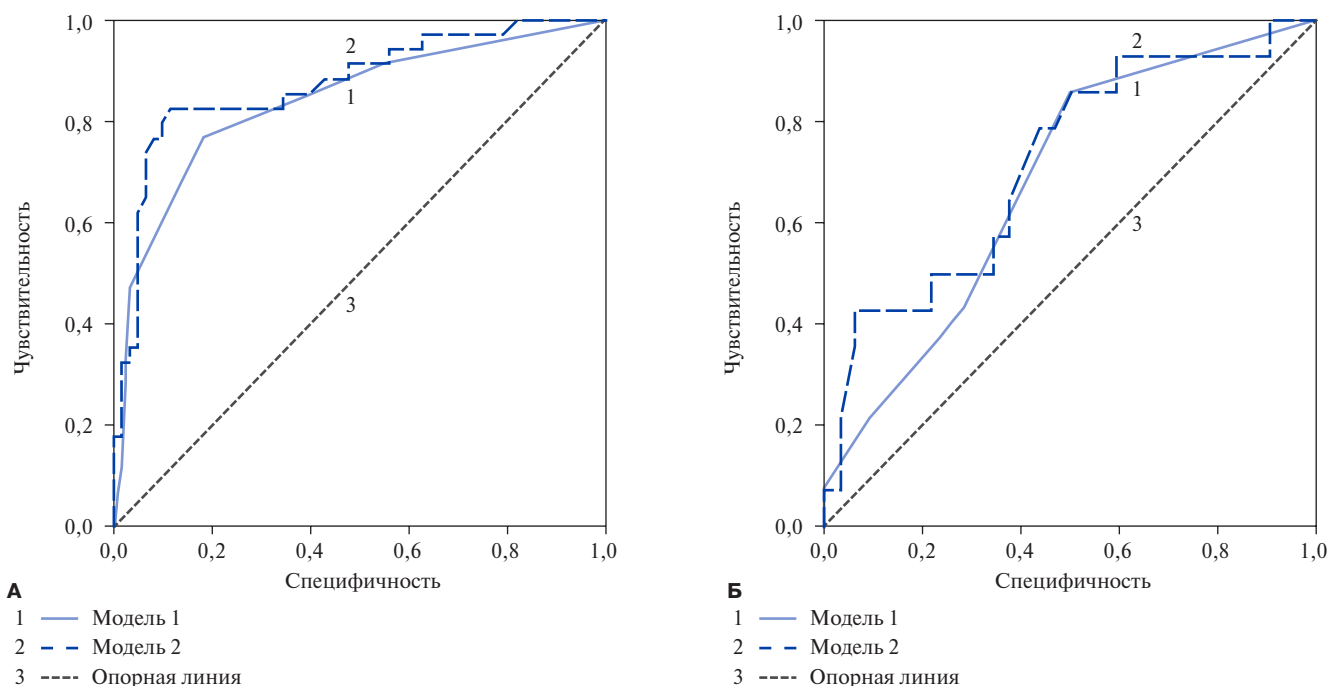


Рис. 1. ROC-анализ в обучающей (А) и тестовой (Б) выборках.

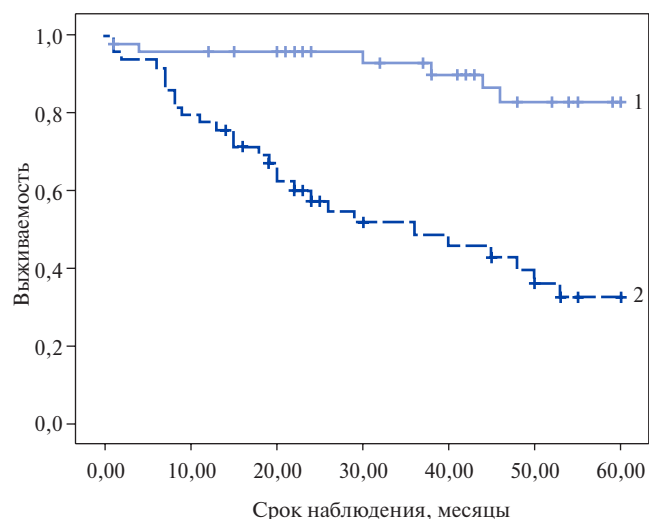


Рис. 2. Выживаемость пациентов в зависимости от величины индекса: голубой (1) — <45 баллов (87,0%), синий (2) — ≥ 45 баллов (42,9%). Log-Rank $p < 0,001$.

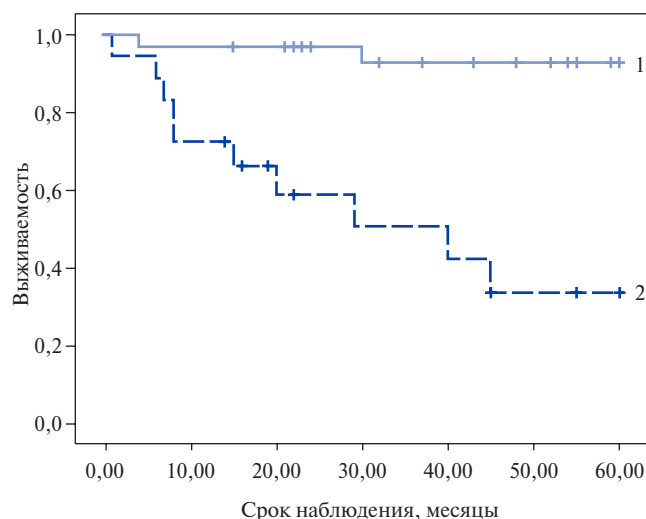


Рис. 3. Выживаемость пациентов с наличием показаний для имплантации уровня доказательности IA в зависимости от величины индекса: голубой (1) — <45 баллов (93,3%), синий (2) — ≥ 45 баллов (44,4%). Log-Rank $p < 0,001$.

ке (рис. 1 Б) продемонстрировало среднее качество модели в прогнозировании 5-летней выживаемости (AUC 0,679; $p = 0,056$; чувствительность — 42,9%, специфичность — 71,9%).

Используя алгоритм принудительного включения (модель 2) для всех факторов, ассоциированных с 5-летней выживаемостью (мужской пол, наличие ИМ в анамнезе, наличие АГ, QRS < 150 мс, отсутствие блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), при наличии синусового ритма PR ≥ 200 мс/при наличии ФП отсутствие РЧА, ФК по NYHA III, IV, ФВ ЛЖ $< 30\%$, конечно-диастолический объем (КДО

ЛЖ $\ge 235,0$ мл, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) $\ge 2692,0$ нг/мл), был рассчитан вес каждой переменной в модели, его β -коэффициент, и также преобразован в баллы (табл. 3).

При оценке модели 2 значение индекса в 45 баллов было принято в качестве порогового значения. По результатам ROC-анализа AUC составила 0,873 ($p < 0,001$), чувствительность — 82,4%, специфичность — 67,2%, что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует очень хорошему качеству модели (рис. 1 А). Применение индекса на те-

Таблица 4
Значения AUC в разных исследованиях для прогнозирования выживаемости в течение 1 года и 5 лет

| AUC | 1 год | 5 лет |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| SEMMELWEIS-CRT | 0,768 (0,674-0,861)* | 0,803 (0,733-0,872)* |
| SHFM | 0,537 (0,426-0,647)* | 0,544 (0,454-0,634)* |
| VALID-CRT | 0,529 (0,416-0,643)* | 0,650 (0,564-0,737)* |
| CRT-score | 0,722 (0,637-0,806)* | 0,693 (0,615-0,771)* |
| ScREEN | 0,595 (0,516-0,673)* | 0,549 (0,474-0,624)* |
| Индекс прогнозируемого ответа | 0,811 (0,667-0,956)* | 0,873 (0,795-0,952)* |

Примечание: * — $p < 0,05$; SEMMELWEIS-CRT [5], SHFM [10], VALID-CRT [6], CRT-score [11], ScREEN [7].

стовой выборке (рис. 1 Б) продемонстрировало хорошее качество модели в прогнозировании 5-летней выживаемости (AUC 0,718; $p=0,020$; чувствительность — 71,4%, специфичность — 62,5%).

Модель 2 для оценки 5-летней выживаемости на тестовой выборке продемонстрировала более высокую прогностическую силу и в дальнейшем она была взята за основу для расчета индекса.

У пациентов со значением индекса <45 баллов ($n=46$) 5-летняя выживаемость составила 87,0%, у пациентов со значениями индекса ≥ 45 баллов ($n=49$) — 42,9% (Log-Rank $p < 0,001$) (рис. 2).

Частота имплантации комбинированных систем с функцией кардиоверсии дефибрилляции не отличалась значительно между группами: 63,0% случаев у пациентов со значениями индекса <45 баллов, 69,4% случаев при значении индекса ≥ 45 баллов ($p=0,513$).

Связь индекса с 5-летней выживаемостью пациентов с ХСН и наличием показаний для имплантации уровня доказательности IA. Дополнительно была выделена группа пациентов со II-IV ФК ХСН по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, QRS ≥ 150 мс и БЛНПГ при наличии синусового ритма ($n=48$). 5-летняя выживаемость пациентов со значением индекса <45 баллов ($n=30$) составила 93,3%, у пациентов со значениями индекса ≥ 45 баллов ($n=18$) — 44,4% (Log-Rank $p < 0,001$) (рис. 3). То есть большее значение индекса ассоциировалось с меньшей отдаленной выживаемостью и в группе пациентов с показаниями к имплантации устройств для СРТ класса IA.

Связь индекса с выживаемостью в течение 1 года. Одним из критериев отбора на СРТ является прогнозируемая выживаемость в течение 1 года, при этом дальнейшие уточнения, а также способ прогнозирования выживаемости в рекомендациях не указаны. В связи с чем представилось интересным оценить связь разработанного индекса с выживаемостью в течение 1 года после имплантации устройств для СРТ.

Выживаемость в течение 1 года у пациентов со значением индекса <45 баллов составила 95,7%, у па-

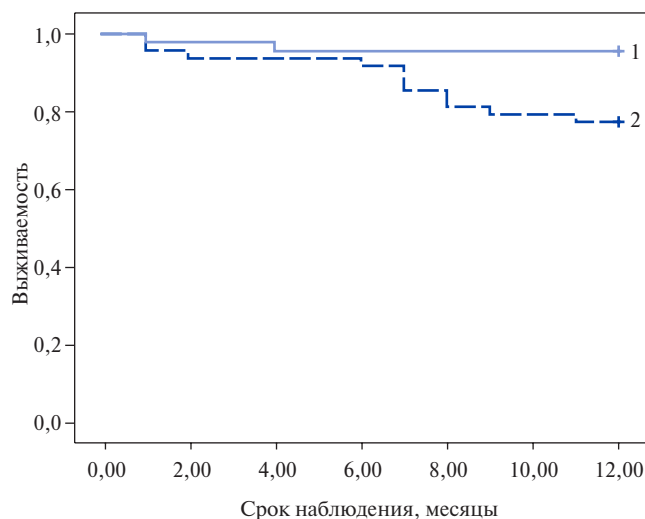


Рис. 4. Выживаемость пациентов в течение 1 года в зависимости от величины индекса: голубой (1) — <45 баллов (95,7%), синий (2) — ≥ 45 баллов (77,6%). Log-Rank $p=0,012$.

циентов со значениями индекса ≥ 45 баллов — 77,6% (рис. 4).

Выживаемость пациентов с показаниями класса IA в течение 1 года значительно различалась между группами и составила 96,7% у пациентов со значением индекса <45 баллов, и 72,2% — у пациентов со значениями индекса ≥ 45 баллов (Log-Rank $p=0,015$).

С помощью ROC-анализа оценили эффективность индекса в прогнозировании смертности в течение 1 года. Площадь под ROC-кривой AUC 0,811 ($p < 0,001$), чувствительность составила 84,6%, специфичность — 58,1%, что соответствует очень хорошему качеству модели.

Сравнение диагностической ценности индекса прогнозируемого ответа с моделями в оценке выживаемости в течение 1 года и 5 лет. Ранее в других исследованиях были предложены модели для прогнозирования выживаемости в течение 5 лет и 1 года у пациентов с имплантированными устройствами для СРТ [5-7, 10, 11]. При сравнении предсказательной ценности индекса с моделями, предложенными ранее, было показано, что разработанный индекс обладал наилучшей чувствительностью и специфичностью в прогнозировании выживаемости в течение 1 года и 5 лет (табл. 4).

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что разработанный индекс по прогнозированию 5-летней выживаемости также может быть с высокой степенью предсказательной ценности применен и для прогнозирования выживаемости в течение 1 года.

Обсуждение

В 2006г была предложена одна из первых шкал для оценки 1-, 2- и 5-летней выживаемости пациен-

тов с ХСН, основанная на результатах клинического, лабораторного обследования, а также получаемой медикаментозной терапии — Seattle Heart Failure Model Score [10]. Шкала была протестирована на пациентах с имплантированными устройствами для СРТ [12]. Была выявлена высокая диагностическая ценность шкалы в определении пациентов высокого и низкого риска, но при этом риск 1-, 2- и 5-летней выживаемости был существенно переоценен. Авторы отметили, что пациенты с наличием показаний для СРТ уже отличаются от основной массы пациентов с ХСН тем, что оптимально подобранная медикаментозная терапия у них неэффективна, а ХСН продолжает прогрессировать, в связи с чем необходима адаптация шкалы именно для этой группы пациентов, с включением дополнительных показателей [13].

В дальнейшем многими исследователями предпринимались попытки по созданию комплексных моделей для предсказания ответа, сочетающих в себе различные показатели. Так, например, при включении в модель 25 показателей (пол, возраст, наличие АГ, сахарного диабета, генез ХСН, клиренс креатинина, показатели ЭхоКГ и электрокардиографии) только 4 показателя имели значимую связь со снижением конечно-систолического объема ЛЖ и наступлением первичной конечной точки (смерть, госпитализация по поводу ХСН): БЛНПГ, QRS ≥ 150 , TAPSE $\geq 14,8$ мм, величина продольного стрейна $\leq -7,22\%$ [14]. В исследовании Maass AH, et al. оценивалась диагностическая ценность 11 клинических, 11 электрокардиографических, 4 ЭхоКГ и 16 лабораторных показателей в предсказании ответа на СРТ [15]. Авторами была предложена шкала CAVIAR, включающая 4 показателя: возраст, площадь QRS по данным векторкардиографии, механическая межжелудочковая задержка и качание верхушки ЛЖ. Разработанная шкала позволяла с высокой точностью прогнозировать ЭхоКГ ответ (снижение конечно-систолического объема ЛЖ $\geq 15\%$ через 6 мес. после имплантации СРТ), а также риск смерти от всех причин и вероятность госпитализации по поводу ХСН в течение 12 мес. [15]. Другими авторами были предложены модели, основанные только на показателях электрокардиографии, ЭхоКГ или лабораторных маркерах [8, 16, 17].

Обращает на себя внимание, что основные клинические показатели (пол, генез ХСН и ФК по NYHA) представлены в большинстве моделей, из лабораторных показателей чаще всего упоминается необходимость оценки уровней гемоглобина и креатинина как маркеров неблагоприятного прогноза [9, 11]. Среди ЭхоКГ критериев на первый план выходит оценка ФВ ЛЖ и показателей механической диссинхронии [7, 14, 17]. Feeny A, et al. было протестировано 3 модели, включивших 9, 26 и 37 показателей. Первая модель включала только основные

клинические показатели: морфология QRS, ширина QRS, ФК ХСН по NYHA, ФВ ЛЖ, конечно-диастолический размер ЛЖ, пол, ишемическая кардиомиопатия, ФП, эпикардиальное расположение левожелудочкового электрода. Во вторую модель были дополнительно включены данные о наличии сопутствующей патологии, в третью — принимаемая медикаментозная терапия. При проверке трех моделей на группе пациентов с ХСН и имплантированными устройствами для СРТ было продемонстрировано, что модель с 9 показателями обладала наибольшей предсказательной ценностью в оценке общей выживаемости и развитии ЭхоКГ ответа, в то время как включение дополнительных показателей (коморбидность, медикаментозная терапия) не улучшало качество модели [4].

В последние годы активно развиваются технологии машинного обучения, на основе которых было предложено несколько моделей прогнозирования ответа на СРТ [4, 5]. Модели, созданные на основе метода машинного обучения, обладают лучшей диагностической ценностью и включают наибольшее количество показателей, что является существенным их преимуществом, однако в то же время использование большого количества показателей (>30), которые должны быть доступны в электронном формате в виде единой базы, существенно ограничивает использование этих моделей в реальной клинической практике.

В нашем исследовании в модель прогнозирования выживаемости вошли клинические, инструментальные и лабораторные показатели, имеющие значимую связь с 5-летней выживаемостью. Вес каждого показателя был рассчитан исходя из β -коэффициентов, рассчитанных в регрессии Кокса. Существенным преимуществом разработанного индекса является то, что все показатели, необходимые для расчета индекса, доступны из результатов обследований, которые проводятся всем пациентам с ХСН при отборе на СРТ, следовательно, расчет индекса не требует проведения дополнительных исследований и дополнительных затрат.

Особенно важными представляются результаты о связи индекса прогнозируемого ответа с выживаемостью пациентов с наличием показаний для СРТ уровня доказательности IA. При значениях разработанного индекса ≥ 45 баллов 5-летняя выживаемость пациентов этой группы не превышает 45%, практически 30% погибают в течение 1 года после имплантации. Другими словами, даже среди пациентов с “классическими” показаниями для имплантации большие значения индекса ассоциируются с худшей эффективностью СРТ.

Таким образом, нами создан индекс персонифицированного отбора на СРТ, включающий комплекс клинических, инструментальных и лабораторных

показателей. Индекс персонифицированного отбора на СРТ с высокой степенью точности позволяет прогнозировать выживаемость в течение 1 и 5 лет. Разработанный индекс имеет существенные преимущества для использования в реальной клинической практике при отборе пациентов с ХСН на проведение СРТ, в сравнении с ранее предложенными моделями.

Ограничения исследования. Настоящее исследование имело ретроспективный дизайн, было одноцентровым и включало небольшую выборку пациентов. Нами не производилась оценка связи индекса с выраженностью функциональных изменений на фоне СРТ.

Заключение

Создан индекс персонифицированного отбора на СРТ, включающий показатели: пол, наличие ИМ и АГ в анамнезе, наличие БЛНПГ, ширина QRS, длина PR, ФК по NYHA, сердечный ритм, величины ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, уровень NT-proBNP. Индекс персонифицированного отбора на СРТ с высокой степенью точности позволяет прогнозировать 5-летнюю выживаемость, а также выживаемость в течение 1 года независимо от действующих критериев отбора.

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

Литература/References

- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — ПКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Lacour P, Dang PL, Morris DA, et al. The effect of iron deficiency on cardiac resynchronization therapy: results from the RIDE-CRT Study. *ESC Heart Fail*. 2020;7(3):1072-84. doi:10.1002/ehf.12675.
- Soldatova AM, Kuznetsov VA, Gizatulina TP, et al. The relationship of the prolonged PR interval with the long-term survival in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3348 (In Russ.) Солдатова А.М., Кузнецов В.А., Гизатулина Т.П. и др. Взаимосвязь удлиненного интервала PR электрокардиограммы с отдаленной выживаемостью пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3348. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3348.
- Feeny AK, Rickard J, Patel D, et al. Machine Learning Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Improvement Versus Current Guidelines. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(7):e007316. doi:10.1161/CIRCEP.119.007316.
- Tokodi M, Schwertner WR, Kovács A, et al. Machine learning-based mortality prediction of patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the SEMMELWEIS-CRT score. *Eur Heart J*. 2020;41(18):1747-56. doi:10.1093/eurheartj/ehz902.
- Gasparini M, Klersy C, Leclercq C, et al. Validation of a simple risk stratification tool for patients implanted with Cardiac Resynchronization Therapy: the VALID-CRT risk score. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(7):717-24. doi:10.1002/ejhf.269.
- Providencia R, Marijon E, Barra S, et al. Usefulness of clinical risk score to predict the response to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol*. 2018;260:82-7. doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.012.
- Spinale FG, Meyer TE, Stolen CM, et al. SMART-AV Trial Investigators. Development of a biomarker panel to predict cardiac resynchronization therapy response: Results from the SMART-AV trial. *Heart Rhythm*. 2019;16(5):743-53. doi:10.1016/j.hrthm.2018.11.026.
- Loutfi M, Nawar M, Eltahan S, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure patients. *The Egyptian Heart Journal*. 2016;68(4):227-36. doi:10.1016/j.ehj.2016.01.001.
- Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102.
- Höke U, Mertens B, Khidir MJH, et al. Usefulness of the CRT-SCORE for Shared Decision Making in Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With a Left Ventricular Ejection Fraction of <35. *Am J Cardiol*. 2017;120(11):2008-16. doi:10.1016/j.amjcard.2017.08.019.
- van der Heijden AC, Levy WC, van Erven L, et al. Prognostic Impact of Implementation of QRS Characteristics in the Seattle Heart Failure Model in ICD and CRT-D Recipients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39(6):565-73. doi:10.1111/pace.12862.
- Regoli F, Scopigni F, Leyva F, et al. Validation of Seattle Heart Failure Model for mortality risk prediction in patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(2):211-20. doi:10.1093/eurjhf/hfs162.
- Kang Y, Cheng L, Cui J, et al. A new score system for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiol J*. 2015;22(2):179-87. doi:10.5603/CJ.a2014.0089.
- Maass AH, Vernooij K, Wijers SC, et al. Refining success of cardiac resynchronization therapy using a simple score predicting the amount of reverse ventricular remodelling: results from the Markers and Response to CRT (MARC) study. *Europace*. 2018;20(2):e1-e10. doi:10.1093/europace/euw445.
- Végh EM, Kandala J, Januszkievicz L, et al. A new simplified electrocardiographic score predicts clinical outcome in patients treated with CRT. *Europace*. 2018;20(3):492-500. doi:10.1093/europace/euw382.
- Kydd AC, Khan FZ, Ring L, et al. Development of a multiparametric score to predict left ventricular remodelling and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(11):1206-13. doi:10.1002/ejhf.167.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

СРОЧНО

КУПИРОВАТЬ
КРИЗ

ИЛИ НАЗНАЧИТЬ

ПЛАНОВУЮ
ТЕРАПИЮ



Физиотенз®

для экстренных случаев
и ежедневного контроля АД¹

- КУПИРУЕТ ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ² • ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АД³
- РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА⁴

ФИЗИОТЕНЗ®

Регистрационный номер: П NО15691/01. МНН: моксонидин, 0,2 мг; 0,3 мг; 0,4 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакодинамика:***: моксонидин является гипотензивным средством гипотензивного действия. Моксонидин улучшает на 21 % индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; антивертебротический отек в анамнезе; синдром слабости синусового узла или синусовая блокада; тяжелая печеночная недостаточность; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд/мин); атриовентрикулярная блокада II или III степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). С осторожностью: Атриовентрикулярная блокада I степени (риск развития брадикардии), заболевания коронарных артерий (в т.ч. ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, ранний постинфарктный период), заболевания периферического кровообращения (в т.ч. перемежающаяся хромота, синдром Рейна), эпилепсия, болезнь Паркинсона, депрессия, глаукома; умеренная почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин, креатинин сыворотки 105-160 мкмоль/л), печеночная недостаточность; беременность. **Применение при беременности в период грудного вскармливания:** Беременность, клинические данные о применении лекарственного препарата Физиотенз у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз* следует назначать беременным, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения лекарственного препарата Физиотенз в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе -0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. – М., 2013. – 64 с. 2. Руксин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 3. – С. 2–7. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.08.2014 г. 4. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации ВНОК 2013. <http://www.gipertonik.ru/> access on 07.06.2016.

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ.

недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине, астения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:***: имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 13,6 мг. Специфического антидота не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:***: аддитивное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. Во время лечения необходим регулярный контроль АД. **Особые указания:***: в постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз* сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз*. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз* приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз* резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами:** имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска:** по рецепту. * **Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.** СИП от 20.02.2018 на основании ИМП от 28.09.2020.

RUS 2179457 (v.1)

ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1.
Тел.: + 7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81.
www.abbott-russia.ru.





Многоцентровое исследование: каротидная эндартерэктомия в первые часы после ишемического инсульта

Казанцев А. Н.¹, Виноградов Р. А.², Чернявский М. А.³, Кравчук В. Н.⁴, Матусевич В. В.², Черных К. П.¹, Шабаетв А. Р.⁵, Шукуров И. Х.³, Багдавадзе Г. Ш.³, Луценко В. А.⁶, Султанов Р. В.⁶, Вайман Е. Ф.⁷, Порханов В. А.², Хубулава Г. Г.^{8,9}

Цель. Анализ госпитальных результатов каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) в остром периоде (в течение 3 сут. с момента развития заболевания) ишемического инсульта.

Материал и методы. В данное ретроспективное многоцентровое исследование за период с января 2008 по август 2020г вошло 357 пациентов, которым была реализована КЭЭ в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Выбор сроков стратегии реваскуляризации осуществлялся междисциплинарной комиссией. Критериями включения стали: 1. Неврологические нарушения легкой степени: от 3 до 8 баллов по шкале NIHSS; не >2 баллов по модификационной шкале Ранкина; >61 баллов по шкале Бартел; 2. Показания для КЭЭ согласно действующим национальным рекомендациям; 3. Ишемический очаг в головном мозге не >2,5 см в диаметре. Критерии исключения: 1. Наличие противопоказания к КЭЭ. Под контрольными точками понималось развитие таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как летальный исход, инфаркт миокарда (ИМ), ОНМК/транзиторная ишемическая атака (ТИА), "немые" ОНМК, "немые" геморрагические трансформации, кровотечение типа 3b и выше по шкале Bleeding Academic Research Consortium (BARC), тромбоз внутренней сонной артерии, комбинированная конечная точка (смерть + все ОНМК/ТИА + ИМ). "Немыми" характеризовались инсульты, установленные по данным контрольной мультиспиральной компьютерной томографии с ангиографией головного мозга, не имеющие симптоматики.

Результаты. В госпитальном периоде наблюдения было зафиксировано 8 летальных исходов (2,24%), 5 ИМ (1,4%), 6 ОНМК/ТИА (1,7%), 15 "немых" ОНМК по ишемическому типу (4,2%), 13 геморрагических трансформаций (3,6%), 26 "немых" геморрагических трансформаций (7,3%), 6 кровотечений 3b и выше по шкале BARC (1,7%). Таким образом, комбинированная конечная точка составила 20,4% (n=73).

Заключение. В виду высокой частоты сердечно-сосудистых осложнений, КЭЭ является небезопасной операцией для больных в остром периоде ишемического инсульта. Величина показателя "инсульт + летальность", превышающая 3%, демонстрирует неэффективность данного метода лечения.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, классическая каротидная эндартерэктомия, эверсионная каротидная эндартерэктомия, острый период ишемического инсульта, острый период ишемического инсульта, немой инсульт, экстренная каротидная эндартерэктомия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Городская Александровская больница, Санкт-Петербург; ²ГБУЗ НИИ Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского, Краснодар; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург; ⁵ГБУЗ Кемеровской области Кемеровский областной клинический кардиологи-

ческий диспансер им. акад. Л. С. Барбараш, Кемерово; ⁶ГАУЗ КО Кемеровская областная клиническая больница им. С. В. Беляева, Кемерово; ⁷ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово; ⁸ФГБОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург; ⁹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Казанцев А. Н.* — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1115-609X, Виноградов Р. А. — д.м.н., доцент, зав. отделением сосудистой хирургии, главный сосудистый хирург Краснодарского края, ORCID: 0000-0001-9421-586X, Чернявский М. А. — д.м.н., г.н.с., ORCID: 0000-0003-1214-0150, Кравчук В. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, полковник медицинской службы, ORCID: 0000-0002-6337-104X, Матусевич В. В. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-9461-2726, Черных К. П. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-5089-5549, Шабаетв А. Р. — сердечно-сосудистый хирург, нейрохирург, ORCID: 0000-0002-9734-8462, Шукуров И. Х. — ординатор, ORCID: 0000-0001-9933-7778, Багдавадзе Г. Ш. — ординатор, ORCID: 0000-0001-5970-6209, Луценко В. А. — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-3188-2790, Султанов Р. В. — к.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2888-1797, Вайман Е. Ф. — к.м.н., доцент, зам. главного врача по лечебной работе, зав. кафедрой лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-5784-5029, Порханов В. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0003-0572-1395, Хубулава Г. Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой, главный кардиохирург СЗФО, генерал медицинской службы, ORCID: 0000-0002-9242-9941.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dr.antonio.kazantsev@mail.ru

BCA — внутренняя сонная артерия, BSH — временный шунт, ИМ — инфаркт миокарда, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, МСКТ АГ — мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

Рукопись получена 27.01.2021

Рецензия получена 17.02.2021

Принята к публикации 23.02.2021



Для цитирования: Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Чернявский М. А., Кравчук В. Н., Матусевич В. В., Черных К. П., Шабаетв А. Р., Шукуров И. Х., Багдавадзе Г. Ш., Луценко В. А., Султанов Р. В., Вайман Е. Ф., Порханов В. А., Хубулава Г. Г. Многоцентровое исследование: каротидная эндартерэктомия в первые часы после ишемического инсульта. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4316. doi:10.15829/1560-4071-2021-4316

Multicenter study: carotid endarterectomy in the first hours after ischemic stroke

Kazantsev A. N.¹, Vinogradov R. A.², Chernyavsky M. A.³, Kravchuk V. N.⁴, Matusевич V. V.², Chernykh K. P.¹, Shabaev A. R.⁵, Shukurov I. H.³, Bagdavadze G. Sh.³, Lutsenko V. A.⁶, Sultanov R. V.⁶, Vaiman E. F.⁷, Porkhanov V. A.², Khubulava G. G.^{8,9}

Aim. To analyze in-hospital outcomes of carotid endarterectomy (CE) in the acute period (within 3 days from the onset) of ischemic stroke.

Material and methods. This retrospective multicenter study for the period from January 2008 to August 2020 included 357 patients who underwent CE in the acute period of stroke. An interdisciplinary commission defined the revascularization

timing. There were following inclusion criteria: 1. Mild neurological disorders: NIHSS stroke of 3-8; modified Rankin Scale score ≤ 2 ; Bartel index > 61 ; 2. Indications for CE according to the current national guidelines; 3. Brain ischemic focus ≤ 2.5 cm in diameter. There were following exclusion criteria: 1. Presence of contraindications to CE. The endpoints were such unfavorable cardiovascular events as death,

myocardial infarction (MI), stroke/transient ischemic attack (TIA), silent stroke, silent hemorrhagic transformations, Bleeding Academic Research Consortium (BARC) type $\geq 3b$ bleeding, internal carotid artery thrombosis, composite endpoint (death + all strokes/TIA + MI). Silent strokes were those strokes, established according to control multi-slice computed tomography angiography, without symptoms.

Results. During the in-hospital follow-up period, 8 deaths (2,24%), 5 MIs (1,4%), 6 strokes/TIAs (1,7%), 15 silent ischemic strokes (4,2%), 13 hemorrhagic transformations (3,6%), 26 silent hemorrhagic transformations (7,3%), and 6 BARC type $\geq 3b$ bleeding (1,7%) were recorded. Thus, the combined endpoint was 20,4% (n=73).

Conclusion. Due to the high incidence of cardiovascular events, CE is not a safe operation for patients in the acute period of ischemic stroke. The stroke + mortality rate exceeding 3% demonstrates the ineffectiveness of this method of treatment.

Keywords: carotid endarterectomy, conventional carotid endarterectomy, eversion carotid endarterectomy, acute period of ischemic stroke, silent stroke, emergency carotid endarterectomy.

Relationships and Activities: none.

¹Alexandrovskaya Hospital, St. Petersburg; ²Research Institute of S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; ³Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ⁴I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ⁵L. S. Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary, Kemerovo; ⁶S. V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo;

⁷Kemerovo State Medical University, Kemerovo; ⁸S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg; ⁹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Kazantsev A. N.* ORCID: 0000-0002-1115-609X, Vinogradov R. A. ORCID: 0000-0001-9421-586X, Chernyavsky M. A. ORCID: 0000-0003-1214-0150, Kravchuk V. N. ORCID: 0000-0002-6337-104X, Matushevich V. V. ORCID: 0000-0001-9461-2726, Chernykh K. P. ORCID: 0000-0002-5089-5549, Shabaev A. R. ORCID: 0000-0002-9734-8462, Shukurov I. H. ORCID: 0000-0001-9933-7778, Bagdavazde G. Sh. ORCID: 0000-0001-5970-6209, Lutsenko V. A. ORCID: 0000-0003-3188-2790, Sultanov R. V. ORCID: 0000-0003-2888-1797, Vaiman E. F. ORCID: 0000-0001-5784-5029, Porkhanov V. A. ORCID: 0000-0003-0572-1395, Khubulava G. G. ORCID: 0000-0002-9242-9941.

*Corresponding author: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Received: 27.01.2021 **Revision Received:** 17.02.2021 **Accepted:** 23.02.2021

For citation: Kazantsev A. N., Vinogradov R. A., Chernyavsky M. A., Kravchuk V. N., Matushevich V. V., Chernykh K. P., Shabaev A. R., Shukurov I. H., Bagdavazde G. Sh., Lutsenko V. A., Sultanov R. V., Vaiman E. F., Porkhanov V. A., Khubulava G. G. Multicenter study: carotid endarterectomy in the first hours after ischemic stroke. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4316. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4316

В настоящее время каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) является не только плановым методом реваскуляризации головного мозга при наличии гемодинамически значимого стеноза внутренней сонной артерии (ВСА) [1, 2]. Все чаще появляются сообщения о том, что данный способ реперфузии реализуется у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, который соответствует интервалу от 4 до 28 сут. с момента дебюта заболевания. Результаты данных исследований демонстрируют удовлетворительные исходы хирургической коррекции стеноза ВСА с доказанным регрессом неврологического дефицита. Так, Дуданов И. П. и др. продемонстрировали, что КЭЭ эффективна и безопасна в диапазоне от 3 до 13 сут. после манифестации острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [3]. Среди больных, получивших реваскуляризацию в данный период времени, в 25% случаев был зарегистрирован полный регресс неврологической симптоматики, в 58,33% — частичный и в 16,67% — без динамики [3]. Тарасов Р. С. и др. выявили, что среди 143 пациентов, прооперированных в остром периоде ОНМК, каких-либо сердечно-сосудистых осложнений зафиксировано не было. При этом общие показатели динамики неврологического дефицита стремились к регрессу состояния [4]. По данным исследования Альгмана Д. А., после КЭЭ в остром периоде ОНМК было диагностировано 2 повторных ишемических инсульта. При этом значимой динамики в неврологическом статусе во всей выборке отмечено не было. Guest R представил результаты лечения 75 пациентов. В 6,7% был зафиксирован повторный ишемический инсульт. Общее количе-

ство неблагоприятных сердечно-сосудистых событий достигло 7,8% [5]. По данным Вознюк И. А. среди 696 пациентов, оперированных в первые 2-3 нед. после ОНМК, общий уровень госпитальных осложнений составил 13,5%, частота развития летального исхода — 7,7% [6].

Однако национальные рекомендации не запрещают проведения КЭЭ и в более ранние сроки после манифестации ОНМК, т.е. в острейшем периоде (от 1 до 3 дней после формирования неврологического события). Согласно им, КЭЭ может быть реализована при малом (не >2 баллов по шкале Рэнкина) инсульте в течение 2 нед. после развития ишемического инсульта [2]. Несмотря на это, работ, посвященных реваскуляризации головного мозга, в данный промежуток времени немного. По данным электронной библиотеки elibrary.ru и pubmed.gov, основные источники литературы, оценивающие КЭЭ в острейшем периоде, демонстрируют лишь отдельные клинические случаи не всегда с удовлетворительным исходом. При этом статьи, анализирующие исходы КЭЭ в остром периоде ОНМК, исчисляются сотнями. Эта тенденция связана с рисками развития геморрагической трансформации и последующих нежелательных исходов после реализации КЭЭ [7]. Но до тех пор, пока изложенное заключение не будет закреплено в действующих рекомендациях, данное мнение является субъективным и не может быть основополагающим при выборе сроков КЭЭ.

Данная работа посвящена результатам первого многоцентрового российского исследования, посвященного результатам КЭЭ в острейшем периоде ОНМК.

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики

| Показатель | n=357 | % |
|--|----------|----------|
| Возраст | 64,6±5,9 | |
| Мужской пол | 198 | 55,5 |
| Стенокардия 1-2 ФК | 126 | 35,3 |
| ПИКС | 61 | 17,1 |
| СД | 34 | 9,5 |
| ХОБЛ | 13 | 3,6 |
| Имплантация ЭКС | 8 | 2,24 |
| ХИНК ≥2 ст. | 52 | 14,6 |
| Курение | 169 | 47,3 |
| Фибрилляция предсердий | 63 | 17,6 |
| ХПН | 22 | 6,2 |
| МФА (субклинический) с гемодинамически значимым поражением 3 бассейнов | 78 | 21,8 |
| ФВ ЛЖ | | 60,7±3,1 |
| Легочная гипертензия | 2 | 0,6 |
| Постинфарктная аневризма ЛЖ | 5 | 1,4 |
| ЧКВ в прошлом | 68 | 19,04 |
| КШ в прошлом | 9 | 2,5 |
| Настоящее ОНМК/ТИА повторное | 126 | 35,3 |
| ХИГМ ≥2 ст. | 357 | 100 |
| EuroSCOREII, M±m | 6,5±1,7 | |

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Материал и методы

В данное ретроспективное многоцентровое исследование за период с января 2008 по август 2020гг вошло 357 пациентов с гемодинамически значимыми стенозами ВСА, оперированными в острейшем периоде ишемического инсульта (первые 3 сут. от дебюта ОНМК).

Выбор сроков стратегии реваскуляризации осуществлялся мультидисциплинарным консилиумом, включающим сердечно-сосудистого хирурга, эндоваскулярного хирурга, нейрохирурга, кардиолога, невролога. Стратификации риска развития послеоперационных осложнений и выраженность коморбидного фона оценивались по шкале EuroSCORE II. Тяжесть поражения коронарного русла рассчитывалась по шкале SYNTAX Score. Состояние неврологического статуса определяли согласно шкалам: NIHSS, модификационная шкала Рэнкина, Бартел, Ривермид.

Критериями включения стали 1. Неврологические нарушения легкой степени: от 3 до 8 баллов по шкале NIHSS; не >2 баллов по модификационной шкале Рэнкина; >61 баллов по шкале Бартел; 2. Показания для КЭЭ согласно действующим национальным рекомендациям; 3. Ишемический очаг в головном мозге не

Таблица 2

Ангиографические и периоперационные характеристики

| Показатель | n=357 | % |
|--------------------------------|----------|----------|
| % стеноза ВСА | | 81,2±4,5 |
| Контралатеральная окклюзия ВСА | 65 | 18,2 |
| Нестабильная АСБ | 109 | 30,5 |
| SYNTAX Score, баллы | 12,3±3,6 | |
| Время пережатия ВСА, мин | 26,8±4,1 | |
| КЭЭ классическая | 145 | 40,6 |
| КЭЭ эверсионная | 212 | 59,4 |
| Применение временного шунта | 119 | 33,3 |

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия.

>2,5 см в диаметре. Критерии исключения: 1. Наличие противопоказания к КЭЭ.

Компенсаторные возможности церебрального кровотока во время КЭЭ оценивались следующим образом. Выполнялось фармакологическое повышение артериального давления до 180-200/90-100 мм рт.ст.), внутривенно вводилось 5 тыс. ЕД гепарина, осуществлялось пережатие артерий. Производилось инвазивное измерение ретроградного давления во ВСА. При уровне артериального давления <60% от системного применялся временный шунт (ВШ). Также в течение операции всем пациентам проводилась церебральная оксиметрия аппаратом Invos 5100 C (Medtronic). При снижении показателей оксиметрии ниже 30% от исходного производилась установка ВШ.

В послеоперационном периоде всем больным выполнялась мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией (МСКТ АГ) головного мозга. При отсутствии отрицательной динамики в неврологическом статусе — на 7 сут. после операции, при наличии — неотложно.

Под контрольными точками понималось развитие таких неблагоприятных кардиоваскулярных событий, как летальный исход, инфаркт миокарда (ИМ), ОНМК/транзиторная ишемическая атака (ТИА), “немые” ОНМК, “немые” геморрагические трансформации, кровотечение типа 3b и выше по шкале Bleeding Academic Research Consortium (BARC), тромбоз ВСА, комбинированная конечная точка (смерть + все ОНМК/ТИА + ИМ). “Немыми” характеризовались инсульты, установленные по данным контрольной МСКТ АГ головного мозга, не имеющие симптоматики.

Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

При анализе клинико-демографических характеристик подавляющее количество пациентов относилось к мужскому полу и пожилому возрасту. Каждый пятый перенес ИМ в анамнезе, треть — ОНМК/

Таблица 3

Госпитальные осложнения

| Показатель | n=357 | % |
|---|-------|------|
| Смерть | 8 | 2,24 |
| ИМ | 5 | 1,4 |
| ОНМК (ишемический тип)/ТИА | 6 | 1,7 |
| “Немые” ОНМК (ишемический тип) | 15 | 4,2 |
| Геморрагическая трансформация | 13 | 3,6 |
| “Немая” геморрагическая трансформация | 26 | 7,3 |
| Тромбоз ВСА | 0 | 0 |
| Кровотечение типа 3b и выше по шкале BARC | 6 | 1,7 |
| Комбинированная конечная точка (смерть + ОНМК/ТИА (все) + ИМ) | 73 | 20,4 |

Сокращения: ВСА — внутренняя сонная артерия, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

ТИА. EuroSCORE II составил $6,5 \pm 1,7$, что соответствовало средней степени выраженности коморбидного фона (табл. 1).

Результаты

При анализе ангиографических показателей у каждого пятого была визуализирована контралатеральная окклюзия ВСА, в трети случаев — нестабильная атеросклеротическая бляшка. Поражение коронарного русла носило умеренный характер (табл. 2).

Во всей выборке чаще всего применялась эверсионная техника реконструкции. Классическую КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой использовали при наличии протяженного атеросклеротического поражения ВСА (>3 см дистально), необходимости установки ВШ. При этом время пережатия ВСА составило оптимальные значения (табл. 2).

При анализе госпитальных кардиоваскулярных осложнений общее количество последних составило 20,4%. Однако нужно отметить, что большинство из них носили бессимптомный характер (“немые” ОНМК — 11,5%) и были установлены по данным МСКТ АГ. Тем не менее, общее количество всех инсультов достигло 16,8% (из них симптомных — 5,3%) (табл. 3).

Анализ динамики неврологического статуса продемонстрировал, что КЭЭ в острейшем периоде наблюдения не приводила к регрессу неврологического дефицита, значимо ухудшая состояние больных относительно дооперационного уровня (табл. 4).

Обсуждение

Фокин А.А. и др. прооперировали 86 больных в период до 6 ч с момента развития ОНМК. У 12,9% была выявлена отрицательная динамика в неврологическом статусе, в 8,1% развился летальный исход [8]. Jankowitz VT, et al. продемонстрировали результаты лечения 46 пациентов в интервале до 48 ч от манифестации ОНМК. Показатель “инсульт +

Таблица 4

Динамика неврологического статуса

| | До операции | 7 сут. после операции | p (динамика) |
|-------------------------------|-------------|-----------------------|--------------|
| Шкала NIHSS | 6,72±0,5 | 7,9±0,3 | 0,0001 |
| Индекс мобильности Ривермид | 11,5±2,5 | 10,1±1,4 | 0,02 |
| Модификационная шкала Рэнкина | 1,86±0,5 | 3,07±0,47 | 0,03 |
| Шкала Бартел | 74,6±5,4 | 62,5±8,1 | 0,01 |

смерть” достиг 5,1% [9]. Loftus I, et al. указали, что после проведения КЭЭ в острейшем периоде ОНМК общее количество всех сердечно-сосудистых событий достигло 3,7% [10]. В свою очередь, среди больных, оперированных в 48 ч интервале времени после развития ишемического инсульта, риск формирования нового ОНМК соответствовал 3,1% по сравнению с 1,7% среди тех, кто получил реваскуляризацию в остром периоде [10]. По данным Вознюк И.А., КЭЭ в 48 ч диапазоне от дебюта неврологической симптоматики сопровождается высокой частотой повторных ОНМК, превышающей отметку в 20% [6]. Результаты нашей работы соответствуют итогам вышеприведенных работ. Общий уровень всех сердечно-сосудистых событий составил 20,4%, а новых ОНМК — 16,8%. Возвращаясь к действующим рекомендациям, нужно помнить, что выполнение КЭЭ у симптомных пациентов возможно при частоте показателя “инсульт + смерть” <3% [2]. Таким образом, обобщая результаты нашего и всех перечисленных исследований, посвященных реваскуляризации головного мозга в острейшем периоде ОНМК, можно сделать вывод о том, что результаты экстренных КЭЭ не соответствуют допустимым нормам осложнений. Поэтому проведение данной операции в течение 3 дней с момента манифестации неврологического события является небезопасным.

Результаты нашей работы демонстрируют большое количество послеоперационных ОНМК разного характера. При этом нужно учесть, что более половины из них локализовались в лобной доле и носили “немой” уклон. Благодаря тому, что в послеоперационном периоде всем пациентам проводилась МСКТ АГ головного мозга, удалось выявить тех больных, у которых ОНМК протекало бессимптомно, без какой-либо отрицательной динамики в неврологическом статусе. И действительно, в исследованиях, проведенных ранее, неоднократно доказывалась подобная тенденция [11-13]. Таким образом, МСКТ АГ головного мозга должна быть обязательным методом исследования пациентов, подвергающимся КЭЭ в острейшем и остром периоде наблюдения. Несмотря на то, что ишемический очаг носит бессимптомный характер, новые особенности течения послеоперационного периода долж-

ны сопровождаться дополнительными мерами медикаментозного сопровождения больного с целью профилактики отека головного мозга или развития геморрагической трансформации на фоне гипертонивного синдрома.

Ограничения исследования. 1. Невозможность создания контрольной группы сравнения из пациентов с плановой КЭЭ в виду отсутствия исходной сопоставимости данной когорты больных с экстренными. 2. Отсутствие достаточного количества статей, посвященных проблеме КЭЭ в острейшем периоде ОНМК, что не позволяет включать в список литературы более новые источники.

Заключение

В виду высокой частоты кардиоваскулярных осложнений, КЭЭ является небезопасной операцией

для больных в острейшем периоде ишемического инсульта. Величина показателя “инсульт + летальность”, превышающая 3%, демонстрирует неэффективность данного метода лечения. Эта тенденция обусловлена недопустимым количеством симптомных и “немых” ОНМК разного характера. Таким образом, при направлении пациента на КЭЭ в острейшем периоде ОНМК мультидисциплинарная комиссия должна обосновать необходимость и пользу от экстренной реваскуляризации относительно эффективности консервативной тактики с последующим реконструктивным вмешательством в остром или более позднем периодах ишемического инсульта.

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

Литература/References

- Kazantsev AN, Burkov NN, Tarasov RS, et al. Carotid endarterectomy in the acute period of ischemic stroke. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2018;22(1):66-72. (In Russ.) Казанцев А. Н., Бурков Н. Н., Тарасов Р. С. и др. Каротидная эндартерэктомия в остром периоде ишемического инсульта. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2018;22(1):66-72. doi:10.21688/1681-3472-2018-1-66-72.
- National guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery disease. *Angiology and vascular surgery*. 2013;(19)2:4-68. (In Russ.) Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;(19)2:4-68.
- Dudanov IP, Belinskaya VG, Laptev KV, et al. Reconstructive surgery on the carotid arteries in the complex treatment of acute ischemic stroke. *Medical academic journal*. 2011;11(2):109-16. (In Russ.) Дуданов И. П., Белинская В. Г., Лаптев К. В. и др. Реконструктивные операции на сонных артериях в комплексном лечении острого ишемического инсульта. *Медицинский академический журнал*. 2011;11(2):109-16.
- Tarasov RS, Kazantsev AN, Moldavskaya IV, et al. Hospital results of carotid endarterectomy in the acute period of ischemic stroke: data from a single-center register. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2018;11(5):60-5. (In Russ.) Тарасов Р. С., Казанцев А. Н., Молдавская И. В. и др. Госпитальные результаты каротидной эндартерэктомии в остром периоде ишемического инсульта: данные одноцентрового регистра. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;11(5):60-5. doi:10.17116/kardio20181105160.
- Guest RV, Richards JM, Fraser SC, Chalmers RT. Carotid endarterectomy: are we meeting the two week target? *Scott Med J*. 2009;54(2):27-9. doi:10.1258/rsmmsj.54.2.27.
- Voznyuk IA, Yanishevskii SN, Chechulov PV, et al. Ischemic stroke: clinical recommendations for primary and secondary prevention: A methodical guide for physicians. SPb.: Firma “Stiks”; 2018. p. 32. (In Russ.) Вознюк И. А., Янишевский С. Н., Чечулов П. В. и др. Ишемический инсульт: клинические рекомендации по первичной и вторичной профилактике: Методическое пособие для врачей. СПб.: Фирма “Стикс”; 2018. с. 32. ISBN: 978-5-9500324-9-3.
- Zabirov SSh, Chechulov PV, Voznyuk IA, et al. Early carotid endarterectomy in patients with acute cerebral ischemia on the background of symptomatic stenosis of the carotid artery. *Journal of Neurology and Psychiatry*. С. С. Korsakov. 2018;118(9-2):49-54. (In Russ.) Забиров С. Ш., Чечулов П. В., Вознюк И. А. и др. Ранняя каротидная эндартерэктомия у пациентов с острой церебральной ишемией на фоне симптомного стеноза сонной артерии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2018;118(9-2):49-54. doi:10.17116/jnevro201811809249.
- Fokin AA, Vardugin PV. Determination of indications for emergency operations on the carotid arteries in acute ischemic disorders of cerebral circulation. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2002;1(1):27-31. (In Russ.) Фокин А. А., Вардугин П. В. Определение показаний к экстренным операциям на сонных артериях при острых ишемических нарушениях мозгового кровообращения. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2002;1(1):27-31.
- Jankowitz BT, Tonetti DA, Kenmuir C. Urgent Treatment for Symptomatic Carotid Stenosis: The Pittsburgh Revascularization and Treatment Emergently After Stroke (PIRATES) Protocol. *Neurosurgery*. 2020;87(4):811-815. doi:10.1093/neuros/nyaa096.
- Loftus IM, Paraskevas KI, Johal A, et al. Editor’s Choice — Delays to Surgery and Procedural Risks Following Carotid Endarterectomy in the UK National Vascular Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52(4):438-43. doi:10.1016/j.ejvs.2016.05.031.
- Vinogradov RA, Kosenkov AN, Vinokurov IA, et al. “Dumb” ischemic foci in the brain after revascularization of the brachiocephalic arteries. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center*. N. I. Pirogov. 2017;12(2):52-4. (In Russ.) Виноградов Р. А., Косенков А. Н., Винокуров И. А. и др. “Немые” ишемические очаги в головном мозге после реваскуляризации брахиоцефальных артерий. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2017;12(2):52-4.
- Schnaudigel S, Gröschel K, Pilgram SM et al. New foci of ischemic injury after carotid artery stenting and carotid endarterectomy. Systematic review. *Journal of the National Stroke Association/Stroke/Russian edition*. 2008;4:74-83. (In Russ.) Schnaudigel S., Gröschel K., Pilgram S. M. и др. Новые очаги ишемического повреждения после стентирования сонной артерии и каротидной эндартерэктомии. Систематический обзор. *Журнал Национальной ассоциации по борьбе с инсультом /Stroke/Российское издание*. 2008;4:74-83.
- Merkulov DV, Savello VE, Voznyuk IA, et al. The value of multislice computed tomography in determining treatment tactics and predicting results in the acute phase of ischemic stroke. *Radiation diagnostics and therapy*. 2017;3(8):112-3. (In Russ.) Меркулов Д. В., Савелло В. Е., Вознюк И. А. и др. Значение мультиспиральной компьютерной томографии в определении тактики лечения и прогнозе результатов в острейшую фазу ишемического инсульта. *Лучевая диагностика и терапия*. 2017;3(8):112-3.



Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации

Драпкина О. М.¹, Бойцов С. А.^{2,3}, Омеляновский В. В.⁴, Концевая А. В.¹, Лукьянов М. М.¹, Игнатиева В. И.^{4,5}, Деркач Е. В.⁵

Развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) значительно ухудшает качество жизни пациентов, приводит к инвалидизации значительной части из них, а также увеличивает риск смерти, что, в свою очередь, обуславливает возникновение экономического ущерба.

Цель. Провести оценку годового социально-экономического бремени, обусловленного ХСН, в Российской Федерации с позиции государства.

Материал и методы. Для оценки ущерба вследствие ХСН разработана модель, в рамках которой проведена оценка числа пациентов с ХСН, обращающихся за медицинской помощью (на основании результатов эпидемиологических исследований), числа инвалидов и числа умерших среди них и рассчитаны затраты на лекарственную терапию (цены определены по данным государственных закупок) и госпитализации (на основании тарифа системы обязательного медицинского страхования), социальные выплаты в связи с инвалидностью и ущерб показателю внутреннего валового продукта в связи со смертью пациентов. Сведения о частоте назначения лекарственных препаратов, госпитализаций и смертности были получены из российских регистров пациентов с болезнями системы кровообращения. Дополнительно с использованием результатов зарубежного исследования были рассчитаны затраты на родственный уход.

Результаты. По данным моделирования в Российской Федерации число пациентов с ХСН, обращающихся за медицинской помощью, составляет 7,1 млн человек. В таком случае годовой экономический ущерб, обусловленный ХСН, с позиции государства оценивается в размере 81,86 млрд руб., в т.ч. медицинские затраты 18,6 млрд руб., прямые немедицинские затраты — 47,1 млрд руб. и косвенные (непрямые) затраты — 16,2 млрд руб. Затраты, обусловленные родственным уходом, составят 72,4 млрд руб. В структуре медицинских затрат 73,6% отнесено к затратам на госпитализации, при этом основные затраты на лекарственную терапию несут пациенты, т.к. только часть из них (19,6%) получает необходимую лекарственную терапию за счет государства. У пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка медицинские затраты на 56% выше, чем у пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса.

Заключение. ХСН обуславливает значительный экономический ущерб для государства. Совершенствование системы оказания медицинской помощи данной категории пациентов, в т.ч. льготного лекарственного обеспечения, позволит снизить смертность, обусловленную ХСН, затраты системы здравоохранения и, соответственно, уменьшить экономический ущерб для государства и общества.

Ключевые слова: экономический ущерб, хроническая сердечная недостаточность, медицинские затраты.

Отношения и деятельность: нет.

Socio-economic impact of heart failure in Russia

Drapkina O. M.¹, Boytsov S. A.^{2,3}, Omelyanovskiy V. V.⁴, Kontsevaya A. V.¹, Loukianov M. M.¹, Ignatieva V. I.^{4,5}, Derkach E. V.⁵

Heart failure (HF) significantly worsens the patient quality of life and leads to the disability of their significant part, as well as increases the risk of death, which in turn causes economic damage.

Aim. To assess the annual socio-economic impact of HF in Russia.

Material and methods. To assess the socio-economic impact of HF, a model was developed, which assessed the number of HF patients seeking medical care (data from the epidemiological studies), the number of those with disabilities and the mortality rate among them. We also evaluated the costs of drug therapy (data from the government procurement reports) and hospitalization (data from the compulsory health insurance tariffs), social benefits due to disability, and death impact on the gross domestic product. Data on the prescription rate,

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ³ФГБУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; ⁵АНО Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении, Москва, Россия.

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Бойцов С. А. — профессор, д.м.н., академик РАН, генеральный директор; зав. кафедрой поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Омеляновский В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой экономики, управления и оценки технологий здравоохранения, ORCID: 0000-0003-1581-0703, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Игнатиева В. И. — к.м.н., доцент кафедры экономики, управления и оценки технологий здравоохранения; руководитель отдела доказательной медицины, биostatистики и математического моделирования, ORCID: 0000-0001-6789-9514, Деркач Е. В. * — к.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-6207-9936.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): evd@hta-rus.ru

БСК — болезни системы кровообращения, ВВП — внутренний валовой продукт, МНН — международное непатентованное наименование, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 25.05.2021

Рецензия получена 11.06.2021

Принята к публикации 18.06.2021



Для цитирования: Драпкина О. М., Бойцов С. А., Омеляновский В. В., Концевая А. В., Лукьянов М. М., Игнатиева В. И., Деркач Е. В. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4490. doi:10.15829/1560-4071-2021-4490

reduced ejection fraction, medical costs are 56% higher than in patients with HF with preserved ejection fraction.

Conclusion. HF causes significant economic burden to the state. Improving the healthcare system for this category of patients, including preferential drug provision, will reduce HF-related mortality, the healthcare system costs and, accordingly, reduce the economic impact on the state and society.

Keywords: economic impact, heart failure, medical costs.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ³A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; ⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; ⁵National Center for Health Technology Assessment, Moscow, Russia.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Omelyanovskiy V. V. ORCID: 0000-0003-1581-0703, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Loukianov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Ignatieva V. I. ORCID: 0000-0001-6789-9514, Derkach E. V.* ORCID: 0000-0002-6207-9936.

*Corresponding author:
evd@hta-rus.ru

Received: 25.05.2021 **Revision Received:** 11.06.2021 **Accepted:** 18.06.2021

For citation: Drapkina O. M., Boytsov S. A., Omelyanovskiy V. V., Kontsevaya A. V., Loukianov M. M., Ignatieva V. I., Derkach E. V. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4490. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4490

Многочисленные зарубежные исследования показали, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенным состоянием, существенно увеличивающим риск смерти у пациентов и обуславливающим значительные затраты как в рамках системы здравоохранения, так и вне ее [1]. Так, по данным систематического обзора 5-летняя стандартизованная по полу и возрасту выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью (СН) составляет ~62%, что сопоставимо с аналогичным показателем при злокачественных опухолях (50-57%) [2]. В исследованиях, выполненных в Дании и Южной Корее и использовавших сведения национальных информационных систем здравоохранения, было показано, что медицинские затраты на пациента с СН в 1,63-2,87 раз выше, чем на пациента того же пола и возраста при отсутствии СН [3, 4].

В Российской Федерации (РФ) проблема социального и экономического ущерба, обусловленного ХСН, подробно не изучалась. Проводившееся ранее российское исследование, опубликованное в 2014г, изучавшее бремя ХСН, ограничивалось только оценкой медицинских затрат, при этом одним из основных источников информации послужили стандарты оказания медицинской помощи [5].

Целью настоящего исследования стало проведение оценки годового экономического ущерба, обусловленного ХСН, в РФ с позиции государства.

Материал и методы

Была разработана модель для оценки ущерба вследствие ХСН с позиции государства в течение года, в рамках которой оценены как социальная составляющая (число пациентов с ХСН, число случаев оформления инвалидности по причине ХСН, число умерших), так и экономическая: затраты на оказание медицинской помощи, социальные выплаты и косвенные (непрямые) затраты.

Учитывая позицию исследования, ущерб оценивался только с учетом пациентов с ХСН, обращающихся за медицинской помощью, что приводит

к возникновению затрат со стороны государства. Их число было рассчитано на основании данных, полученных в рамках амбулаторного и госпитального этапов исследования ЭПОХА-ХСН [6, 7]. Для этого были использованы сведения о повозрастной распространенности ХСН у мужчин и женщин по данным амбулаторного этапа ЭПОХА-ХСН (по группам в возрасте 20 лет и старше) и численности населения в соответствующих половозрастных группах по данным Росстата на 1 января 2020г [6, 8]. К полученному значению были применены корректирующие коэффициенты 0,748 (рассчитанный как отношение показателя распространенности ХСН при постановке диагноза по более жестким критериям, соответствующим критериям включения пациентов в исследование на госпитальном этапе — 8,9%, к показателю распространенности ХСН на амбулаторном этапе — 11,9%) и 0,788 (частота подтверждения диагноза на госпитальном этапе при ХСН I-IV функциональных классов (ФК)) [7]. Далее были использованы данные о частоте выявления ХСН различных ФК (I ФК — 22,7%; II ФК — 47,4%; III ФК — 25,1% и IV ФК — 4,7%), т.к. в настоящем исследовании учитывались только пациенты с II-IV ФК ХСН, поскольку предполагалось маловероятным, что при I ФК пациенты будут обращаться за медицинской помощью в связи с ХСН [7].

Источником данных, на основании которых при моделировании оценивался экономический ущерб в РФ, обусловленный смертностью, затратами на госпитализацию и медикаментозное лечение больных с ХСН, были сведения, полученные из медицинских регистров РЕКВАЗА (Рязань), РЕКВАЗА ФП — Курск, РЕКВАЗА ФП — Москва, РЕКВАЗА ФП — Ярославль, РЕГИОН-ПО (Рязань), РЕГИОН-ЛД (Рязань), РЕГИОН-Москва и РЕГАТА (Рязань). Подробнее данные регистры были описаны в ранее опубликованных исследованиях [9-14]. Из этих проспективных регистров были извлечены сведения за все время наблюдения о числе госпитализаций, случаях смерти, назначаемой лекарственной терапии

Таблица 1

Результаты анализа смертности среди пациентов с ХСН по данным регистров

| Группа пациентов с ХСН | Общее число пациентов в регистрах | Смертность на 1 человеко-год наблюдения (95% доверительный интервал) | Доля умерших за время наблюдения | 5-летняя выживаемость | Средний возраст смерти ± стандартное отклонение | Медиана возраста смерти (первый и третий квартили) |
|------------------------------------|-----------------------------------|--|----------------------------------|-----------------------|---|--|
| Все с ХСН | 5126 | 0,0733 (0,0699-0,0769) | 30,4% | 69,3% | 78,4±9,9 | 80 (74;85) |
| Есть оценка ФВ ЛЖ* | 1893 | 0,0646 (0,0592-0,0705) | 24,9% | 72,4% | 75,6±10,6 | 73 (69;83) |
| ХСН и сохранная ФВ ЛЖ* | 1771 | 0,0591 (0,0539-0,0649) | 23,4% | 74,4% | 76,5±10,2 | 78 (69;84) |
| ХСН и сниженная ФВ ЛЖ* | 122 | 0,1968 (0,1560-0,2484) | 46,7% | 37,4% | 69,1±11,4 | 73 (64;77) |
| ХСН и постинфарктный кардиосклероз | 1389 | 0,1072 (0,0992-0,1158) | 41,5% | 58,5% | 77,5±9,6 | 79 (72;84) |

Примечание: * — пациенты были отнесены к группе со сниженной ФВ ЛЖ при ее значении <40%, при более высоких значениях пациенты включались в группу с сохранной ФВ ЛЖ.

Сокращения: ЛЖ — левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Частота назначения лекарственных препаратов для терапии ХСН по данным регистров

| Группы лекарственных препаратов | Все с ХСН | Есть оценка ФВ ЛЖ | ХСНсФВ | ХСНнФВ | ХСН и ПИКС |
|--|-----------|-------------------|--------|--------|------------|
| Ингибиторы АПФ | 52,9% | 57,0% | 56,6% | 62,9% | 55,1% |
| Бета-адреноблокаторы | 52,0% | 63,5% | 62,5% | 77,6% | 62,0% |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина | 21,1% | 24,8% | 25,1% | 20,6% | 14,2% |
| Антагонисты рецепторов минералокортикоидов | 17,4% | 24,3% | 22,1% | 55,3% | 21,4% |
| Диуретики | 44,0% | 52,6% | 51,4% | 69,4% | 43,3% |
| Сердечные гликозиды | 13,7% | 17,4% | 16,2% | 34,1% | 13,4% |

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса.

по всем пациентам с зарегистрированным диагнозом ХСН (5126 человек), в т.ч. по отдельным группам:

— пациенты с ХСН с наличием оценки фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) — 1893 человека,

— пациенты со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ), ФВ ЛЖ <40% — 122 человека,

— пациенты с сохранной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ), ФВ ЛЖ ≥40% — 1771 человек,

— пациенты с сочетанием постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) и ХСН (ХСН + ПИКС) — 1389 человек.

Оценка точного числа пациентов с ХСН, признанных инвалидами, на основании собираемых статистических данных не представлялась возможной, т.к. наличие ХСН может являться как основным критерием, так и частью комплекса критериев, используемых для оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма при установлении инвалидности по причине болезней системы кровообращения (БСК). В связи с этим в настоящем исследовании было принято консервативное допущение, что число инвалидов по причине ХСН соответствует числу пациентов с IV ФК. Это допущение

было основано на том, что наличие IV ФК ХСН соответствует III-IV степени выраженности стойких нарушений функций организма человека в соответствии с количественной системой оценки, предусмотренной приложением к “Классификациям и критериям”, используемым при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, т.е. у данных пациентов ХСН может быть основной причиной присвоения им инвалидности [15].

Смертность среди пациентов с ХСН и возраст умерших были оценены на основании сведений, извлеченных из регистров, результаты показаны в таблице 1. Пятилетняя выживаемость была рассчитана исходя из предположения о равномерном распределении вероятности смерти в течение всего периода наблюдения за пациентами, включенными в регистр.

Перечень оцениваемых затрат в связи с ХСН со стороны государства был существенно ограничен доступностью сведений, необходимых для их расчета: медицинские затраты включали только затраты на госпитализации и лекарственную терапию, прямые немедицинские затраты оценивались как затраты на

Таблица 3

Расчет стоимости суточной дозы лекарственных препаратов, используемых для терапии ХСН

| Группы лекарственных препаратов | МНН | Средняя суточная доза, мг | Стоимость суточной дозы, руб. | Вес МНН в группе | Стоимость суточной дозы, руб. |
|--|------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|
| Ингибиторы АПФ | Каптоприл | 50,00 | 3,25 | 0,12 | 2,78 |
| | Эналаприл | 10,00 | 1,52 | 0,43 | |
| | Лизиноприл | 10,00 | 2,53 | 0,21 | |
| | Рамиприл | 2,50 | 2,77 | 0,05 | |
| | Периндоприл | 4,00 | 5,32 | 0,18 | |
| | Хинаприл | 15,00 | 15,21 | 0,00 | |
| | Спироприл | 6,00 | 10,67 | 0,00 | |
| | Фозиноприл | 15,00 | 7,84 | 0,01 | |
| Бета-адреноблокаторы | Бисопролол | 10,00 | 6,26 | 0,85 | 7,70 |
| | Карведилол | 37,50 | 8,20 | 0,04 | |
| | Метопролол | 150,00 | 20,89 | 0,05 | |
| | Небиволол | 5,00 | 15,65 | 0,07 | |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина | Кандесартан | 8,00 | 7,03 | 0,06 | 4,61 |
| | Валсартан | 80,00 | 6,33 | 0,20 | |
| | Лозартан | 50,00 | 3,96 | 0,74 | |
| Антагонисты рецепторов минералокортикоидов | Спиронолактон | 75,00 | 6,74 | 0,94 | 8,65 |
| | Эплеренон | 50,00 | 39,10 | 0,06 | |
| Диуретики | Фуросемид | 40,00 | 0,41 | 0,63 | 3,68 |
| | Торасемид | 15,00 | 16,75 | 0,18 | |
| | Гидрохлоротиазид | 25,00 | 1,91 | 0,19 | |
| Сердечные гликозиды | Дигоксин | 0,25 | 0,73 | 1,00 | 0,73 |

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, МНН — международное непатентованное название.

выплаты пенсий по инвалидности, косвенные затраты — как ущерб показателю внутреннего валового продукта (ВВП), возникающий в связи со смертью пациентов с ХСН в экономическом активном возрасте (до 72 лет) в течение года. Также в рамках настоящего исследования были рассчитаны затраты на родственный уход (уход и помощь, оказываемые родственниками и близкими пациентов с ХСН).

Расчет затрат на лекарственную терапию основывался на сведениях регистров о частоте назначения групп препаратов, определенных в соответствии с российскими клиническими рекомендациями (табл. 2) [16].

Для расчета затрат средняя суточная доза международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных препаратов, включенных в каждую группу, была принята равной DDD (daily defined dose)¹ в связи с отсутствием сведений о реально используемых в российской практике дозах. Цена за 1 мг лекарственного препарата была рассчитана на основании результатов анализа государственных закупок за 2019г. Для расчета средней стоимости суточной дозы группы лекарственных препаратов для каждого МНН, включенного в данную группу, был

определен вес его стоимости в соответствии с его долей в объеме государственных закупок препаратов данной группы за год. Результаты расчетов показаны в таблице 3.

В ранее проведенном исследовании, в рамках которого оценивалось качество диагностики и лечения в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (на основании данных регистра РЕКВАЗА-Рязань), было показано, что только 16,7% пациентов с БСК получали лекарственные препараты в рамках льготного лекарственного обеспечения на момент включения в регистр, т.е. за счет государства [17]. Таким образом, чтобы выделить долю затрат на лекарственную терапию, оплачиваемую государством, в модели был введен коэффициент 0,196 (отношение 16,7% к 85,4% — доле пациентов с ХСН, которым были назначены рекомендованные препараты по данным регистров в настоящем исследовании).

При расчете частоты госпитализаций среди пациентов с ХСН по данным регистров, если у пациента был зарегистрирован случай острого инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения, то общее число госпитализаций, соответственно, уменьшалось, т.к. предполагалось, что проводились госпитализации в связи с данными событиями, а не в связи с ХСН. Полученная оценка частоты госпитализаций в изучаемых группах, использованная для расчетов, показана в таблице 4.

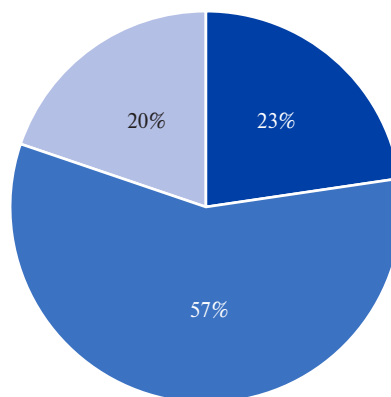
¹ DDD это предполагаемая средняя поддерживающая доза лекарственного препарата при использовании его по основным показаниям у взрослых, единица измерения разработанная Всемирной организацией здравоохранения для изучения потребления лекарственных препаратов.

Таблица 4

Расчет частоты госпитализаций в связи с ХСН по данным регистров

| Группы | Средняя частота госпитализаций в течение года наблюдения (кроме ОИМ и ОНМК) |
|------------------------|---|
| Все с ХСН | 10,93% |
| ХСН, есть оценка ФВ ЛЖ | 16,91% |
| ХСНсФВ ЛЖ | 16,16% |
| ХСНнФВ ЛЖ | 25,84% |
| ХСН и ПИКС | 14,70% |

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса.



- Прямые медицинские затраты
- Прямые немедицинские затраты
- Косвенные затраты

Рис. 1. Структура годового экономического ущерба государству, обусловленного ХСН, в РФ.

Стоимость одной госпитализации (17600 руб.) была рассчитана на основании базового норматива финансирования на одну госпитализацию в рамках программы обязательного медицинского страхования в 2020г — 34713,7 руб., с учетом поправочного коэффициента (чтобы определить минимальную величину базовой ставки) — 0,65 и коэффициента затратоёмкости для клинико-статистической группы № 235 “Другие болезни сердца (уровень1)” — 0,78 [18, 19].

Оценка прямых немедицинских затрат была проведена на основании размера выплат пенсий по инвалидности. При этом было принято допущение, что, хотя не все инвалиды являются получателями пенсии по инвалидности, эта величина также отражает средства, затрачиваемые на обеспечение иных социальных льгот, получаемых инвалидами. Размер пенсии был определен на основании открытых данных Пенсионного фонда РФ о величине социальной пенсии в 2018г — 9084 руб. [20].

Ущерб ВВП определялся как доля ВВП за год, приходящаяся на 1 занятого в экономике, в РФ в 2019г, рассчитанная на основании данных Росстата [21, 22] — 1529839 руб. Учитывая пожилую возраст умерших пациентов с ХСН по данным регистров (среднее значение возраста смерти — 78,4 года, стандартное отклонение $\pm 9,9$ лет, таблица 1), при расчете экономического ущерба для всей популяции было использовано допущение, основанное на величине стандартного отклонения среднего возраста смерти, что у 15,9% умерших смерть наступит в возрасте 69 лет и раньше, и, соответственно, возникнет ущерб ВВП. Аналогичный подход был использован для группы ХСН + ПИКС. При расчете средних затрат на 1 пациента с наличием оценки ФВ ЛЖ, с ХСНнФВ, с ХСНсФВ учитывалось 25% от общего числа умерших, опираясь на данные о границе нижнего квартиля возраста смерти (табл. 1). Доля занятых в экономике была определена на основании сведений об уровне занятости в возрастной группе 65-69 лет в 2018г по данным Росстата — 12,8% [23].

В связи с отсутствием российских данных о востребованности родственного ухода среди пациентов с ХСН, для расчета затрат в связи с его осуществлением были использованы результаты зарубежного исследования, в котором было показано, что в среднем на 1 пациента с ХСН в неделю требуется 1,63 ч трудозатрат в связи с оказанием помощи и уходом [24]. Стоимость 1 ч родственного ухода была принята равной стоимости 1 ч работы социального работника в 2019г — 214,29 руб., рассчитанной на основании данных Росстата об средней заработной плате социальных работников — 35180 руб. и среднем числе рабочих часов в год (в 2019г — 1970 рабочих часов при 40-часовой рабочей неделе) [25, 26]. Согласно данным “Комплексного наблюдения условий жизни населения”, проведенного Росстатом в 2018г, доля ра-

ботающих среди лиц, осуществляющих родственный уход за пожилыми и людьми с ограниченными возможностями здоровья, составила 56% — именно их трудозатраты и были учтены при проведении расчетов материальных затрат, обусловленных родственным уходом за пациентами с ХСН в РФ [27]. При расчете общей величины социально-экономического бремени ХСН в РФ с позиции государства данные затраты не учитывались.

Результаты

В результате моделирования было показано, что в РФ насчитывается 7,1 млн пациентов с ХСН, обращающихся по этому поводу за медицинской помощью (ХСН II-IV ФК), из них 432,1 тыс. человек являются инвалидами по причине ХСН. В течение года в этой группе пациентов выполняется 775,6 тыс. госпитализаций, 520,2 тыс. человек умирает.

Таблица 5

Результаты оценки экономического ущерба ХСН с позиции государства в РФ в течение года

| Вид затрат | Величина затрат, руб. | |
|---|-------------------------|-----------------------|
| | В среднем на 1 пациента | В целом на всю группу |
| Прямые медицинские затраты | 2 615 | 18 560 384 253 |
| в т.ч. затраты на лекарственное обеспечение | 692 | 4 909 775 421 |
| в т.ч. затраты на госпитализации | 1 923 | 13 650 608 833 |
| Прямые немедицинские затраты | 6 636 | 47 099 693 305 |
| Косвенные затраты | 2 282 | 16 196 670 273 |
| Итого | 11 534 | 81 856 747 832 |
| Затраты на родственный уход | 10 200 | 72 386 980 450 |

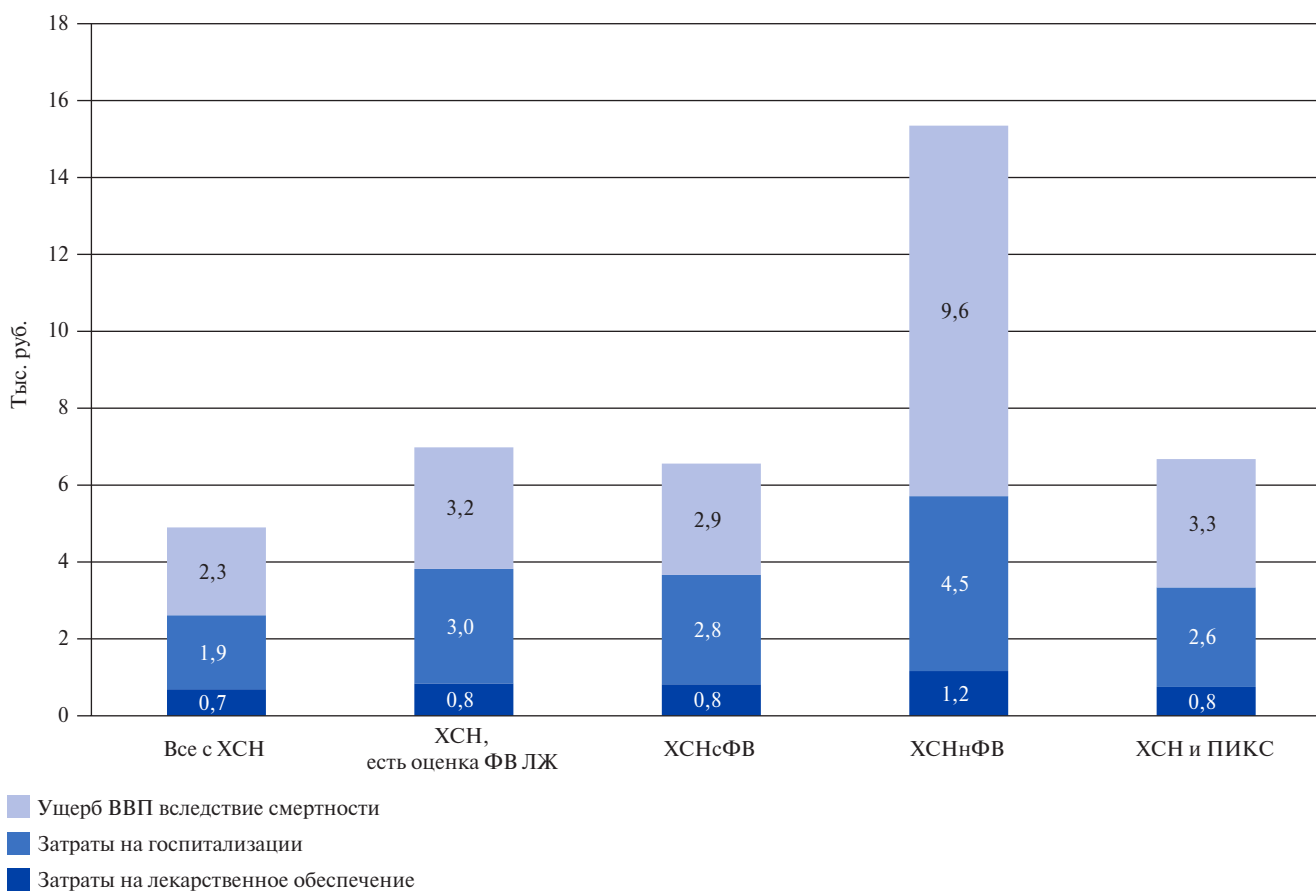


Рис. 2. Средние затраты на госпитализации, лекарственное обеспечение и ущерб ВВП в связи со смертностью на 1 пациента с ХСН.

Сокращения: ВВП — внутренний валовой продукт, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса.

Общая величина экономического ущерба в течение года, обусловленного ХСН, с позиции государства составила 81,86 млрд руб., в т.ч. прямые медицинские затраты 18,56 млрд руб., прямые немедицинские затраты — 47,1 млрд руб. и косвенные (непрямые) затраты — 16,2 млрд руб. (рис. 1).

В структуре медицинских затрат основные затраты были связаны с госпитализациями (13,7 млрд руб. или 73,6%). Несмотря на то, что средние затраты на 1 пациента на родственный уход были относительно

невелики — 10200 руб., их общая величина (72,4 млрд руб.) была сопоставима с величиной всего экономического ущерба, обусловленного ХСН с позиции государства (табл. 5).

При анализе средних затрат на 1 пациента (включены затраты на госпитализации, лекарственное обеспечение и ущерб ВВП в связи со смертностью) обращает на себя внимание то, что затраты на пациентов, у которых имелась оценка ФВ ЛЖ, в т.ч. с сохраненной ФВ, были выше, чем затраты на всех паци-

ентов с ХСН, в т.ч. за счет более частых госпитализаций (рис. 2).

Это может быть связано, с одной стороны, с тем, что эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась более тяжелым пациентам, течение заболевания у которых чаще требует госпитализаций, с другой стороны, существует возможность того, что ЭхоКГ выполнялась в рамках госпитализаций. Средние затраты на пациента с ХСНнФВ были в 2,3 раза выше, чем средние затраты на пациента с ХСНсФВ (15347 руб. и 6559 руб., соответственно), при этом затраты на лекарственную терапию были выше на 42% (1164 руб. и 820 руб.), затраты на госпитализации — на 60% (4548 руб. и 2844 руб.).

Обсуждение

В настоящем исследовании было показано, что годовой экономический ущерб государству, обусловленный ХСН, составляет 81,9 млрд руб., при этом основную часть бремени (57%) составляют прямые немедицинские затраты. Затраты, обусловленные родственным уходом, составили 72,4 млрд руб.

В зарубежных исследованиях, изучавших экономическое бремя СН, результаты значительно различались: оценка годовых медицинских затрат в среднем на 1 пациента, конвертированная в единую валюту по паритету покупательной способности, колебалась от \$868 (Южная Корея) до \$25532 (Германия) [1]. Это связано как с различиями в уровне экономического развития и особенностями организации и оплаты медицинской помощи в странах, для которых проводились исследования, так и с методикой исследований. В исследованиях, где помимо медицинских затрат изучались косвенные затраты, в т.ч. затраты на родственный уход, было показано, что они оказывают существенное влияние на величину общего экономического ущерба, их доля в общих затратах может достигать 69,8% [1, 28].

В РФ не собираются статистические сведения о числе пациентов с ХСН, поэтому в настоящем исследовании оно было смоделировано на основании данных российского эпидемиологического исследования. Следует отметить, что российская оценка частоты случаев ХСН в популяции (7%) значительно выше полученных в зарубежных исследованиях (2,2–4,2% среди взрослого населения) [29, 30]. При этом доля пациентов с ХСНнФВ по данным российских регистров, использованных в настоящем исследовании, составила всего 6,4%, что соответствовало результатам другого российского исследования, также опиравшегося на данные регистра [31]. В зарубежных исследованиях этот показатель, как правило, значительно выше [32–34]. Вероятно, частично эти различия могут быть объяснены различиями в используемых критериях постановки диагноза ХСН [35].

Полученная в настоящем исследовании оценка числа инвалидов по причине ХСН — 432,1 тыс. чело-

век — основана на допущении, что их число будет не меньше числа пациентов с IV ФК ХСН, т.к. ХСН является частью комплекса критериев для определения нарушения функции сердечно-сосудистой системы при установлении инвалидности. Таким образом, можно ожидать, что у значительной части признанных инвалидами по причине ишемической болезни сердца или другого сердечно-сосудистого заболевания также будет выражена ХСН, частично определяющая их инвалидность. Ориентировочно в 2019г в РФ проживало ~1660 тыс. инвалидов по причине нарушения функции сердечно-сосудистой системы², что указывает на достаточно консервативный характер оценки, сделанной в настоящем исследовании.

В зарубежных исследованиях отмечается, что одним из ведущих факторов, обуславливающих величину медицинских затрат в связи с ХСН, являются затраты на госпитализации [1, 28]. Так, в странах ОЭСР ХСН является причиной ~13% госпитализаций в связи с БСК [36, 37]. В настоящем исследовании также основная доля прямых медицинских затрат в связи с ХСН со стороны государства определялась госпитализациями, но в данном случае это было обусловлено тем, что большую часть затрат на лекарственные препараты пациенты вынуждены оплачивать самостоятельно. Следует отметить, что низкий охват пациентов льготным лекарственным обеспечением может являться одной из причин несоблюдения рекомендаций по лекарственной терапии в амбулаторных условиях, отмеченного в российском исследовании ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН, следствием которого стали высокая частота повторных госпитализаций и смертность [38]. С другой стороны, нами была использована минимальная оценка стоимости госпитализации по клинико-статистической группе, не предусматривающая проведение каких-либо дорогостоящих исследований или вмешательств, т.к. на основании имеющейся информации не представлялось возможным определить частоту их выполнения у пациентов с ХСН.

Традиционно в российских исследованиях, посвященных оценке экономического ущерба, обусловленного заболеваниями, оценка непрямых затрат ограничивается оценкой ущерба ВВП, что не позволяет отразить значимость для общества и государства сохранения жизни и здоровья у пожилых пациентов, уже прекративших свою трудовую деятельность. Одним из вариантов решения данной проблемы является учет затрат на уход и оказание помощи таким пациентам, который в большинстве случаев оказывается родственниками и близкими,

² По данным Федерального реестра инвалидов в РФ в 2019г проживало 9,6 млн инвалидов по общему заболеванию, при сохранении среди них такого же распределения по причинам инвалидности, как и среди повторно признанных инвалидами в 2019г, доля инвалидов в связи с нарушением функции сердечно-сосудистой системы составит 17,3% [28, 29].

по российским данным 56% из них являются работающими [27]. Мы провели оценку затрат в связи с родственным уходом, но не включили ее в итоговую оценку экономического ущерба ХСН, т.к. этот момент является спорным с точки зрения соблюдения позиции настоящего исследования — оценки затрат со стороны государства. Кроме того, эта оценка опиралась на результаты зарубежного исследования в силу отсутствия отечественных данных о потребностях в помощи и уходе у пациентов с ХСН, что является серьезным ограничением для настоящего исследования. Проблема переноса зарубежных данных на российскую практику отчасти решается методикой исследования, из которого извлекалась информация — его результаты были рассчитаны в среднем на 1 пациента с ХСН, что позволяет учесть то, что ряд пациентов не нуждается в посторонней помощи. Кроме того, дизайн был основан на сравнении данных для пациентов с ХСН и без ХСН, при этом влияние других факторов, таких как возраст и наличие иных заболеваний кроме ХСН, было нивелировано в рамках статистического анализа [24]. Тем не менее, следует отметить, что оценка этих затрат носит скорее ориентировочный характер и требует уточнения на основании российских данных.

Таким образом, выполненную нами оценку экономического ущерба ХСН можно охарактеризовать как консервативную, как в силу ограниченного перечня включенных затрат, так и выбранного подхода к их оценке. В основном это связано со скудностью доступных данных: в РФ ХСН рассматривается как второстепенный диагноз и не отмечается при кодировании госпитализаций или случаев смерти, не учитывается в рамках статистического наблюдения за заболеваемостью населения. Более подробное изучение и анализ этой популяции пациентов и оказываемой им помощи позволит не только сделать более точную оценку вклада этого заболевания в социальный и экономический ущерб, обусловленный БСК, но и разработать подходы к оптимизации оказываемой

им помощи, что в дальнейшем позволит снизить инвалидизацию и смертность населения.

Ограничения исследования. Оценка числа пациентов с ХСН и их распределение по ФК основаны на результатах эпидемиологического исследования, проводившегося в европейской части РФ. Также значительный массив сведений, использованных для расчетов, был получен из регистров, ведущихся в нескольких регионах европейской части РФ. При расчете затрат на лекарственную терапию и на госпитализации, а также непрямых затрат, обусловленных смертью пациентов, было принято допущение, что все эти затраты связаны с ХСН, т.к. в силу дизайна и доступной информации в настоящем исследовании не представлялось возможным разделить затраты, обусловленные ХСН и заболеваниями, вследствие которых развилась ХСН. При расчете затрат на родственный уход были использованы данные, полученные в зарубежном исследовании.

Заключение

В рамках настоящего исследования впервые в РФ на основании моделирования проведена оценка годового экономического ущерба, обусловленного ХСН, с позиции государства, который составил 81,86 млрд руб., в т.ч. медицинские затраты 18,6 млрд руб., прямые немедицинские затраты — 47,1 млрд руб. и косвенные (непрямые) затраты — 16,2 млрд руб. Основная доля медицинских затрат была обусловлена госпитализациями (73,6%), т.к. только часть пациентов (19,6%) получает необходимую лекарственную терапию за счет государства. Совершенствование системы оказания медицинской помощи данным пациентам, в т.ч. льготного лекарственного обеспечения, может позволить снизить экономический ущерб и повлиять на смертность, обусловленные данным заболеванием.

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

Литература/References

- Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):74. doi:10.1186/s12872-018-0815-3.
- Askoxylakis V, Thieke C, Pleger ST, et al. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. *BMC Cancer.* 2010;10:105. doi:10.1186/1471-2407-10-105.
- Cho H, Oh S-H, Lee H, et al. The incremental economic burden of heart failure: A population-based investigation from South Korea. *PLoS One.* 2018;13:e0208731. doi:10.1371/journal.pone.0208731.
- Bundgaard JS, Mogensen UM, Christensen S, et al. The economic burden of heart failure in Denmark from 1998 to 2016. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1526-31. doi:10.1002/ejhf.1577.
- Gorokhova SG, Ryazhenov VV, Pfaf VF. The problem of heart failure in Russia. *Lechebnoe delo.* 2014;3:42-50. (In Russ.) Горохова С. Г., Ряженов В. В., Пфаф В. Ф. О бремени сердечной недостаточности в России. *Лечебное дело.* 2014;3:42-50.
- Fomin IV, Belenkov YN, Mareev VY, et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'.* 2006;7:112-5. (In Russ.) Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал сердечная недостаточность.* 2006;7:112-5.
- Belenkov YN, Mareev VY, Ageev FT, et al. True prevalence of chronic heart failure in the European part of Russian Federation (EPOHA study, hospital stage) *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'.* 2011;12:63-8. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). *Журнал сердечная недостаточность.* 2011;12:63-8.
- Population of the Russian Federation by gender and age as of January 1, 2020 (statistical Bulletin) 2020. (In Russ.) Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2020 года (статистический бюллетень) 2020. <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>. (12 октября 2020).
- Boytsov SA, Loukianov MM, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10:366-77. (In Russ.) Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная

- сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10:366-77.
10. Loukianov MM, Martsevich SY, Drapkina OM, et al. The Therapy with Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation in Outpatient and Hospital Settings (Data from RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15:538-45. (In Russ.) Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной медицинской практике (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15:538-45. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-538-545.
 11. Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):32-38. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутышенко Н. П., Лукьянов М. М. и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):32-38. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
 12. Loukianov MM, Yakushin SS, Martsevich SY, et al. Cardiovascular diseases and drug treatment in patients with the history of cerebral stroke: data of the outpatient registry REGION. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14:879-86. (In Russ.) Лукьянов М. М., Якушин С. С., Марцевич С. Ю. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и их медикаментозное лечение у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные амбулаторного регистра РЕГИОН. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14:879-86. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-870-878.
 13. Vorobyev AN, Pereverzeva KG, Loukianov MM, et al. Comparative characteristics of patients with cerebral stroke and myocardial infarction in outpatient practice: structure of comorbidity, risk factors, drug treatment and outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16:713-20. (In Russ.) Воробьев А. Н., Переверзева К. Г., Лукьянов М. М. и др. Сравнительная характеристика больных с перенесенными мозговым инсультом и инфарктом миокарда в поликлинической практике: сочетанные заболевания, факторы риска, медикаментозное лечение и исходы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16:713-20. doi:10.20996/1819-6446-2020-10-19.
 14. Loukianov MM, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, et al. Patients with combination of cardiovascular diseases and type 2 diabetes in RECVASA and REGION registries: multimorbidity, outcomes and potential effect of dapagliflozin in the russian clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16:59-68. (In Russ.) Лукьянов М. М., Концевая А. В., Мырзаматова А. О. и др. Пациенты с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа по данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН: характеристика мультиморбидности и исходов, оценка потенциального эффекта дапаглитфлозина в Российской клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16:59-68. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-03.
 15. Order of the Ministry of Labor of the Russian Federation No. 1024n of 17.12.2015 (as amended on 05.07.2016) "On Classifications and Criteria Used in the implementation of Medical and Social expertise of Citizens by Federal State Institutions of Medical and Social expertise". (In Russ.) Приказ Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н (ред. от 05.07.2016) "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_192834/. (16 сентября 2019).
 16. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
 17. Boytsov SA, Loukianov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.
 18. Decree of the Government of the Russian Federation No. 1610 of 07.12.2019 "On the Program of State Guarantees of Free Medical Care for Citizens for 2020 and for the planning period of 2021 and 2022". (In Russ.) Постановление Правительства РФ № 1610 от 07.12.2019 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов". <http://static.government.ru/media/files/KeKsCYHdsEbwaStnPQEepuBAZMbobz.pdf>. (16 августа 2020).
 19. Transcript of clinical and statistical groups, round-the-clock hospital (version from 21.02.2020) 2020. (In Russ.) Расшифровка клинко-статистических групп, круглосуточный стационар (версия от 21.02.2020) 2020. <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2020/03/rasshifrovka-grupp-ks-21.02.2020.xlsx>. (16 августа 2020).
 20. Pension Fund of the Russian Federation. Open Data 2018. (In Russ.) Пенсионный фонд Российской Федерации. Открытые данные 2018. <http://www.pfrf.ru/opendata/>. (15 августа 2020).
 21. Gross domestic product. Annual data (in current prices, 2011-2019) 2020. (In Russ.) Валовой внутренний продукт. Годовые данные (в текущих ценах, 2011-2019 годы) 2020. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/vvp/vvp-god/tab1a.xls. (5 сентября 2020).
 22. Number of employees aged 15 and older by the subjects of the Russian Federation 2020. (In Russ.) Численность занятых в возрасте 15 лет и старше по субъектам Российской Федерации 2020. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/aLvd6xOg/trud2_15-s.xls. (8 сентября 2020).
 23. Labor and Employment in Russia 2019. Statistical Compendium 2019. (In Russ.) Труд и занятость в России 2019. Статистический сборник 2019. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/trud19.rar>. (6 августа 2020).
 24. Joo H, Fang J, Losby JL, et al. Cost of informal caregiving for patients with heart failure. *Am Heart J*. 2015;169:142-8. doi:10.1016/j.ahj.2014.10.010.
 25. Wages of certain categories of social workers and scientists. 2017. (In Russ.) Заработная плата отдельных категорий работников социальной сферы и науки. 2017. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/trud/itog_monitor/zarplata.html. (6 августа 2020).
 26. Production calendar for 2019. (In Russ.) Производственный календарь на 2019 год. <http://www.consultant.ru/law/ref/calendar/proizvodstvennyy/2019/>. (9 сентября 2020).
 27. Grishina EE, Tsatsura EA. The effect of caring for older and disabled relatives on the employment, health and economic status of caregivers. 2020;7(2):152-171. (In Russ.) Гришина Е. Е., Цацуря Е. А. Влияние родственного ухода на занятость, здоровье и материальное положение ухаживающих. *Демографическое обозрение*. 2020;7(2):152-171. doi:10.17323/demreview.712.11142.
 28. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2018;23:131-45. doi:10.1007/s10741-017-9661-0.
 29. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:242-52. doi:10.1002/ejhf.483.
 30. Ziaiean B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:368-78. doi:10.1038/nrcardio.2016.25.
 31. Lazareva NV, Oshchepkova EV, Orlovsky AA, et al. Clinical characteristics and quality assessment of the treatment of patients with chronic heart failure with diabetes mellitus. *Therapeutic Archive*. 2020;92:37-44. (In Russ.) Лазарева Н. В., Ощепкова Е. В., Орловский А. А. и др. Клиническая характеристика и оценка качества лечения больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2020;92:37-44. doi:10.26442/00403660.2020.04.000474.
 32. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
 33. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126:65-75. doi:10.1161/circulationaha.111.080770.
 34. Tiller D, Russ M, Greiser KH, et al. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population—the CARLA study. *PLoS One*. 2013;8:e59225. doi:10.1371/journal.pone.0059225.
 35. Mareev YV, Garganeva AA, Tukish OV, et al. Difficulties in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in clinical practice: dissonance between echocardiography, NTproBNP and H2HFPEF score. *Cardiology*. 2019;59:37-45. (In Russ.) Мареев Ю. В., Гарганеева А. А., Тукиш О. В. и др. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2HFPEF. *Кардиология*. 2019;59:37-45. doi:10.18087/cardio.n695.
 36. Organisation for Economic Co-operation and Development. Health Care Utilization. Hospital discharges by diagnostic categories. <https://stats.oecd.org/#>. (9 september 2020).
 37. OECD (2015), Cardiovascular Disease and Diabetes: Policies for Better Health and Quality of Care, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing. doi:10.1787/9789264233010-en.
 38. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.



Влияние ожирения на эхокардиографические особенности и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса левого желудочка: нерешенные вопросы

Лясникова Е. А., Куулар А. А., Павловская А. В., Власенко А. Н., Козленок А. В., Бабенко А. Ю., Ситникова М. Ю., Шляхто Е. В.

Цель. Проанализировать и сопоставить клинко-эхокардиографические характеристики и сывороточные концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в зависимости от основных факторов кардиометаболического риска, с акцентом на ожирение, у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и промежуточной фракцией выброса (СНпФВ).

Материал и методы. Включено 111 мужчин с постинфарктным кардиосклерозом и СНпФВ (средний возраст 60 лет) с клиническими проявлениями СН преимущественно II функционального класса. Эхокардиография (ЭхоКГ) и забор крови на NT-proBNP были проведены на фоне синусового ритма одновременно. Объём левого предсердия (ОЛП) и масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) индексировались к площади поверхности тела (ППТ) и степенной выраженности роста.

Результаты. Сахарный диабет 2 типа, избыточный вес и ожирение диагностировались в 25%, 19%, 38% случаев, соответственно, и ассоциировались с более выраженными изменениями морфо-функциональных параметров левого желудочка. Межгрупповых различий среди пациентов с ожирением и без такового в индексных показателях ОЛП и ММЛЖ, приводимых к ППТ, выявлено не было, в то же время в группе с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² значения ОЛП, приведенного к росту в квадрате, и ММЛЖ, приведенного к росту^{2,7}, были больше (все $p < 0,05$). У 11% пациентов с ожирением изменений критериальных индексных параметров ОЛП или ММЛЖ, приведенных к ППТ, выявлено не было, однако значения, индексированные к степенной выраженности роста, превышали нормативные показатели. У 20% пациентов с клиническими проявлениями стабильной СНпФВ и наличием структурно-функциональных ЭхоКГ критериев NT-proBNP был ≤ 125 пг/мл. Была выявлена обратная корреляция между NT-proBNP и ИМТ ($r = -0,29$; $p = 0,008$), и меньшие значения маркера миокардиального стресса наблюдались в группе пациентов с ожирением ($p = 0,048$).

Заключение. Учитывая высокую встречаемость ожирения в когорте пациентов с СНпФВ и его способность занижать значение NT-proBNP, требуется модификация алгоритма для постановки диагноза СНпФВ: ориентация на клинические и персонализированные данные ЭхоКГ с учетом наличия ожирения и, возможно, индексация пороговых значений натрийуретических пептидов у пациентов, имеющих ИМТ ≥ 30 кг/м². Вопросы индексации параметров ЭхоКГ в зависимости от показателей морфометрии у лиц с ожирением на сегодняшний день остаются открытыми, предполагая ограничения в инструментальной диагностике СН на фоне фракции выброса левого желудочка $>40\%$, что требует поиска оптимальной стандартизации и выработки единого методологического подхода.

Ключевые слова: ожирение, СНпФВ, эхокардиография, NT-proBNP, диагностические шкалы сердечной недостаточности.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-800).

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Лясникова Е. А. * — к.м.н., с.н.с. НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-0613-829X, Куулар А. А. — аспирантка кафедры внутренних болезней Института Медицинского Образования, ORCID: 0000-0002-8869-8655, Павловская А. В. — клинический ординатор кафедры внутренних болезней Института Медицинского Образования, ORCID: 0000-0002-3372-6989, Власенко А. Н. — врач функциональной диагностики, ORCID: нет, Козленок А. В. — к.м.н., зав. НИО физиологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-1435-4286, Бабенко А. Ю. — д.м.н., зав. НИЛ диабетологии Института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-0559-697X, Ситникова М. Ю. — д.м.н., зав. НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Шляхто Е. В. — д.м.н., академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elka77@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДД — диастолическая дисфункция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НУП — натрийуретические пептиды, ОЛП — объем левого предсердия, ОТ — окружность талии, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ППТ — площадь поверхности тела, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 20.04.2021

Рецензия получена 21.05.2021

Принята к публикации 07.06.2021



Для цитирования: Лясникова Е. А., Куулар А. А., Павловская А. В., Власенко А. Н., Козленок А. В., Бабенко А. Ю., Ситникова М. Ю., Шляхто Е. В. Влияние ожирения на эхокардиографические особенности и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса левого желудочка: нерешенные вопросы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4462. doi:10.15829/1560-4071-2021-4462

Impact of obesity on echocardiographic parameters and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: unanswered questions

Lyasnikova E. A., Kuular A. A., Pavlovskaya A. V., Vlasenko A. N., Kozlenok A. V., Babenko A. Yu., Sitnikova M. Yu., Shlyakhto E. V.

Aim. To analyze and compare the clinical, echocardiographic characteristics and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels depending on the central cardiometabolic risk factors, with a focus on obesity, in patients with heart failure (HF) with mid-range ejection fraction (HFmrEF).

Material and methods. The study included 111 patients with old myocardial infarction and HFmrEF (men, 100%; mean age, 60 years) predominantly of NYHA

class II. Echocardiography and blood sampling for NT-proBNP were performed with sinus rhythm. Left atrial volume (LAV) and left ventricular mass (LVM) were indexed to body surface area (BSA) and height raised to a power.

Results. Type 2 diabetes, overweight and obesity were diagnosed in 25%, 19%, 38% of cases, respectively, and were associated with greater changes in the morphologic and functional left ventricular parameters. There were no intergroup

differences among patients with and without obesity in the LAV and LVM indexed to BSA. However, in patients with a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m², the LAV indexed to height squared and LVM indexed to height^{2.7} were higher ($p < 0,05$ for all). In 11% of obese patients, there were no changes in the criterion LAV or LVM values indexed to BSA, but the values indexed to height raised to a power exceeded the standard values. In 20% of patients with clinical manifestations of stable HFmrEF and structural and functional echocardiographic criteria, NT-proBNP were ≤ 125 pg/ml. An inverse correlation was found between NT-proBNP and BMI ($r = -0,29$; $p = 0,008$), and lower values of myocardial stress marker were observed in obese patients ($p = 0,048$).

Conclusion. Considering the high incidence of obesity in patients with HFmrEF and its ability to reduce NT-proBNP, an algorithm modification is required for diagnosing HFmrEF as follows: focus on clinical and personalized echocardiography data, taking into account the obesity and, possibly, indexing the threshold natriuretic peptide values in patients with BMI ≥ 30 kg/m². The issues of indexation of echocardiographic parameters depending on morphometric parameters in obese patients today remain open, predetermining the limitations in diagnosis of heart failure with left ventricular ejection fraction $> 40\%$. This requires the search for optimal standardization and the development of a unified methodological approach.

Keywords: obesity, HFmrEF, echocardiography, NT-proBNP, heart failure diagnostic scales.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (№ 075-15-2020-800).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Lyasnikova E. A.* ORCID: 0000-0003-0613-829X, Kuular A. A. ORCID: 0000-0002-8869-8655, Pavlovskaya A. V. ORCID: 0000-0002-3372-6989, Vlasenko A. N. ORCID: none, Kozlenok A. V. ORCID: 0000-0002-1435-4286, Babenko A. Yu. ORCID: 0000-0002-0559-697X, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: elka77@mail.ru

Received: 20.04.2021 **Revision Received:** 21.05.2021 **Accepted:** 07.06.2021

For citation: Lyasnikova E. A., Kuular A. A., Pavlovskaya A. V., Vlasenko A. N., Kozlenok A. V., Babenko A. Yu., Sitnikova M. Yu., Shlyakhto E. V. Impact of obesity on echocardiographic parameters and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: unanswered questions. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4462. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4462

По данным крупных регистровых исследований сердечная недостаточность (СН) с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) рассматривается как промежуточный фенотип по большинству показателей, включая коморбидность, и располагаясь между больными с низкой (СНнФВ) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) [1, 2]. Одним из основных факторов, отличающих подгруппы пациентов с различной фракцией выброса (ФВ), является этиология заболевания. В ряде исследований было продемонстрировано преобладание ишемической болезни сердца (ИБС) среди причин развития у больных СНнФВ и СНпФВ по сравнению с пациентами, имеющими СНсФВ [3, 4]. Следует заметить, что патофизиология СНпФВ гетерогенна, а больные фенотипически неоднородны, и наряду с атеросклерозом коронарных артерий определенный “вклад” в прогрессирование ремоделирования сердца и развитие СН могут вносить некардиальные заболевания, такие как: артериальная гипертензия (АГ) и метаболические факторы риска, часто сопутствующие атеросклерозу — сахарный диабет (СД) и ожирение.

Вместе с тем ожирение считается независимым фактором риска ИБС и хронической СН (ХСН), наряду с которой в настоящее время представляет растущую проблему национальных систем здравоохранения большинства стран мира, включая Российскую Федерацию [5, 6]. По сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела, риск развития ХСН увеличивается вдвое у людей с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/(рост, м)². [7]. У пациентов с СН в 30-40% случаев диагностируется избыточный вес и до 49% случаев выявляется ожирение, при этом данный “метаболический” клинический фенотип

преобладает среди больных СНсФВ [8]. В то же время диапазон встречаемости ожирения в подгруппе пациентов с СНпФВ различной этиологии по данным некоторых обсервационных наблюдательных и оригинальных исследований довольно широк и составляет от 25 до 57% [9-11].

Необходимо отметить, что диагноз ХСН у тучных пациентов поставить значительно труднее, поскольку классические симптомы, такие как одышка и снижение толерантности к физической нагрузке, характерны для обоих состояний, эхокардиографическая (ЭхоКГ) визуализация не всегда оптимальна и требует более тщательного анализа, а уровни диагностических молекулярных маркеров СН — мозговых натрийуретических пептидов (НУП), как мозгового натрийуретического пептида (BNP), так и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), могут быть занижены [12]. Дополнительные трудности в инструментальной диагностике ХСН создают и существующие на сегодняшний день разногласия в подходах к интерпретации данных ЭхоКГ, связанных с оптимальной индексацией размеров левого предсердия (ЛП) и массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² [13].

В связи с этим изучение влияния ожирения на параметры ЭхоКГ, концентрацию NT-proBNP в однородной группе пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), клиническими проявлениями стабильной СНпФВ в амбулаторной практике представляет научно-практический интерес.

Цель исследования проанализировать и сопоставить клинико-ЭхоКГ характеристики и сывороточные концентрации NT-proBNP в зависимости от основных факторов кардиометаболического риска,

включая ожирение, у пациентов с СНпФВ ишемической этиологии.

Материал и методы

Для решения поставленных задач в 2020г было проведено одномоментное когортное исследование на базе центра компетенции СН НМИЦ им. В.А. Алмазова, которое проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации, и протокол которого был одобрен Этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова (протокол № 62 от 12.03.2018г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование было включено 111 пациентов согласно нижеперечисленным критериям. Критерии включения: мужской пол, возраст 40-65 лет, перенесенный >12 мес. инфаркт миокарда (ИМ), ФВ левого желудочка (ЛЖ) (Симпсон) 40-49%, клинические проявления стабильной ХСН I-III функционального класса (ФК), оптимальная медикаментозная терапия не менее 3 мес. Клиника ХСН I ФК была на фоне проводимой полноразмерной терапии ХСН, включая мочегонные препараты. Пациенты были консультированы кардиологом, специализирующимся на ведении больных СН. Диагноз СНпФВ выставляли согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2016г с преимущественной ориентацией на клинические и ЭхоКГ данные. Критерии невключения: постмиокардитическая, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии, гемодинамически значимые органические поражения клапанов сердца, болезни накопления, вторичные АГ, тромбоэмболия легочной артерии или госпитализация по причине декомпенсации ХСН в течение 6 мес., ангинозный синдром на уровне III-IV ФК, эквивалентная стенокардия, а также реваскуляризация миокарда, вальвулопластика или любое электрофизиологическое вмешательство в течение 12 мес. до включения в исследование, неоптимальная визуализация при проведении ЭхоКГ.

Были проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики (осмотр, измерение артериального давления, веса, роста, окружности талии (ОТ), расчет ИМТ, электрокардиография). Ожирение оценивали по индексу сухой массы тела пациентов в состоянии эуволемии (без отёчного синдрома). О наличии абдоминального ожирения судили по величине ОТ >102 см. ЭхоКГ выполняли по стандартному протоколу центра на аппарате Toshiba Medical Systems (Япония) одним заслепленным оператором. Для расчета конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов ЛЖ использовали метод дисков (модифицированный алгоритм

Simpson). Внутриоператорская вариабельность для оценки объёмных ЭхоКГ показателей составила <4%. Учитывая отсутствие существенного изменения геометрии ЛЖ, ММЛЖ рассчитывали по формуле ASE, основанной на линейных измерениях. Объём левого предсердия (ОЛП) и ММЛЖ индексировали к площади поверхности тела (ППТ) и степенной выраженности роста (в метрах). Нормативные значения для мужчин ОЛП (мл)/ППТ (м²) и ОЛП (мл)/(рост, м)² определялись в соответствии с рекомендациями ASE/EACVI 2015г по ЭхоКГ при гипертонии у взрослых и ESC/ESH 2018г по лечению больных с АГ (<=34 мл/ППТ (м²) и <=18,5 мл/(рост, м)², соответственно). Гипертрофию ЛЖ определяли с использованием критериев, специфичных для пола при индексации ММЛЖ на ППТ (>115 г/м²) и рост (>126 г/рост, м), рост^{2,7} (>48 г/м^{2,7}) в соответствии с рекомендациями ASE/EACVI 2015г по ЭхоКГ при гипертонии у взрослых и в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению больных с АГ ESC/ESH 2018г, предлагающими норматив для показателя ММЛЖ/(рост, м)^{2,7} <=50 г/м^{2,7} [14, 15]. Сывороточную концентрацию NT-proBNP оценивали электрохемилюминесцентным методом с применением тест-системы Elecsys (Roche Diagnostic).

Выборка пациентов была стратифицирована по сердечному ритму. ЭхоКГ и забор крови на NT-proBNP всем пациентам были проведены на фоне синусового ритма в один день.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, Statistica 10. Данные представлены в виде: среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD), медианы (Me) — 25% (Q₂₅) и 75% (Q₇₅) квартилей, частот и процентов от общего числа наблюдений n (%). Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществляли с помощью t-теста Стьюдента. Для сравнения непрерывных величин при распределении показателя, отличном от нормального, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Сравнение независимых категориальных данных проводили с помощью точного теста Фишера и хи-квадрат (χ^2)-теста с поправкой на непрерывность по Йетсу. Для корреляционного анализа использовался критерий Спирмена. Различия считали статистически достоверными при значениях p<0,05.

Результаты

В исследуемую группу были включены пациенты СНпФВ преимущественно II ФК, средний возраст которых составил 58,8±6,1 лет. В таблице 1 представлены основные характеристики группы.

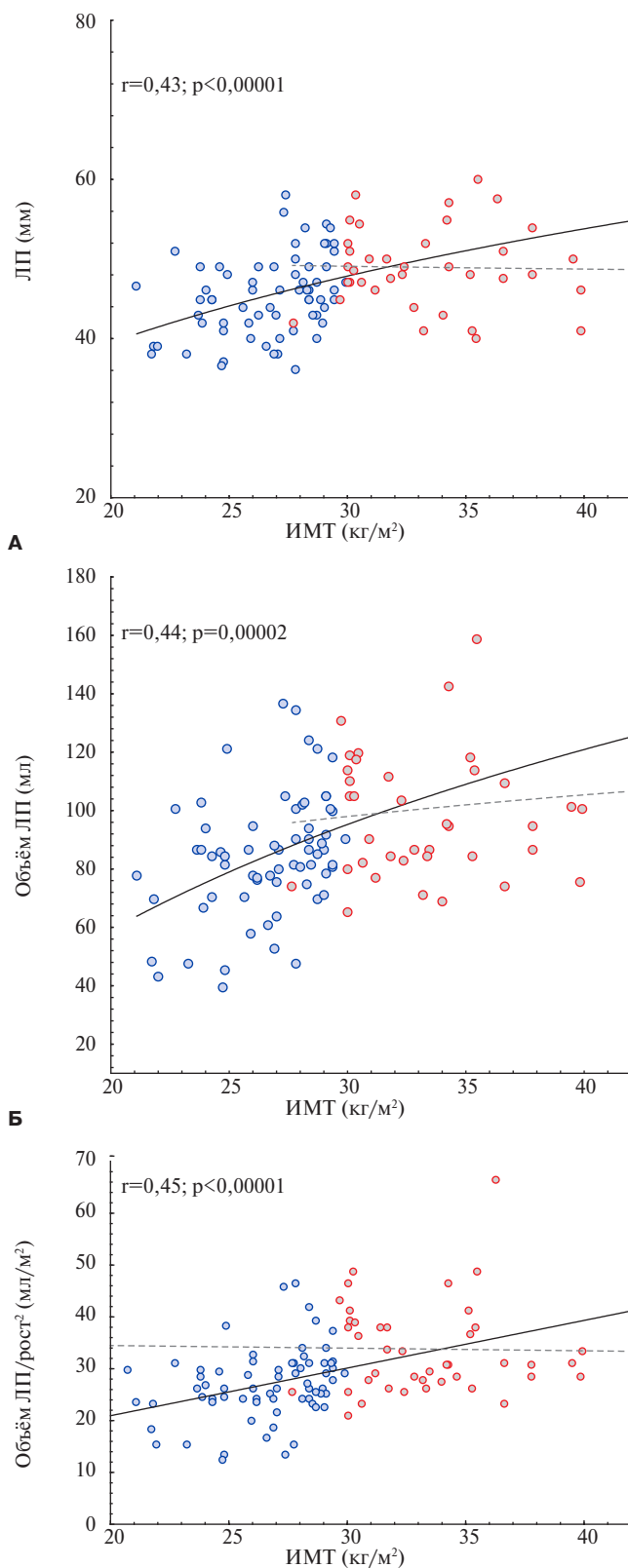
АГ встречалась в 100% случаев и выступала как конкурирующая по отношению к ИБС причина ХСН. Большинство пациентов с ПИКС и СНпФВ

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с ПИКС и СНпФВ

| Показатель | Пациенты с СНпФВ (n=111) |
|--|-----------------------------|
| Возраст, лет, M±SD | 58,8±6,1 |
| Давность ИБС, лет, M±SD | 8,3±6,2 |
| Количество ИМ, % (n) | |
| Один ИМ в анамнезе | 73,9 (82) |
| Два ИМ в анамнезе | 20,7 (23) |
| Три ИМ в анамнезе | 5,4 (6) |
| Вид ИМ, % (n) | |
| Q-ИМ передней стенки | 43,2 (48) |
| Q-ИМ нижней стенки | 31,5 (35) |
| Не Q-ИМ | 25,2 (28) |
| Реваскуляризация (АКШ/МКШ/ЧКВ), % (n) | 76,6 (85) |
| Стенокардия напряжения II ФК, % (n) | 43,2 (48) |
| АГ, % (n) | 100 (111) |
| Длительность АГ, годы, M±SD | 11,2±9,3 |
| Офисное САД, мм рт.ст., M±SD | 126,7±19,3 |
| Офисное ДАД, мм рт.ст., M±SD | 78,3±7,6 |
| ФП, % (n) | 18,0 (20) |
| ХОБЛ, % (n) | 37,8 (42) |
| ХБП, % (n) | 10,8 (12) |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD | 74,6±17,4 |
| Анемия, % (n) | 16,2 (18) |
| Гемоглобин, г/л, M±SD | 132,1±17,2 |
| СД 2 типа, % (n) | 25,2 (28) |
| HbA _{1c} (у пациентов с СД 2 типа), % | 7,9±1,9 |
| ИМТ, кг/м ² , M±SD | 29,4±4,4 |
| Избыточный вес, % (n) | 18,9 (21) |
| Ожирение, % (n) | 37,8 (42) |
| 1 степени | 22,5 (25) |
| 2 степени | 15,3 (17) |
| Окружность талии (у пациентов с ожирением), см, M±SD | 115,2±3,8 |
| Ожирение + СД 2 типа, n (%) | 14,4 (16) |
| ФК ХСН, I/II/III % (n) | 25,2 (28)/69,4 (77)/5,4 (6) |
| NT-proBNP, пг/мл, Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅] | 357,4 [166,9; 642,6] |
| иАПФ/АРА, % (n) | 95 (105) |
| Бета-адреноблокаторы, % (n) | 100 (111) |
| Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, % (n) | 61 (68) |
| Диуретики, % (n) | 100 (111) |
| Статины, % (n) | 98 (109) |

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях (указаны в скобках), как среднее значение ± стандартное отклонение, в виде медианы и квартилей.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 1 типа, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, МКШ — маммарокоронарное шунтирование, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.



● Нет ожирения
● Есть ожирение

Рис. 1. ИМТ и ремоделирование ЛП (А), объёма ЛП (Б), объёма ЛП, приведенного к росту в м² (В).

Примечание: увеличение ИМТ было ассоциировано с увеличением размера ЛП.
Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие.

Таблица 2

Характеристика подгрупп пациентов СНпФВ в зависимости от наличия ожирения

| Показатель | Группы больных | Группа 1 ИМТ <30 кг/м ² (n=69) | Группа 2 ИМТ ≥30 кг/м ² (n=42) | p (гр. 1 vs гр. 2) |
|--|----------------|--|--|--------------------|
| Возраст, лет | | 59,5±7,2 | 60,6±6,5 | 0,37 |
| Длительность АГ, лет, M±SD | | 8,9±7,2 | 13,3±7,8 | 0,002 |
| Офисное САД, мм рт.ст., M±SD | | 125,2±15,2 | 128,8±15,6 | 0,21 |
| Офисное ДАД, мм рт.ст., M±SD | | 77,5±7,8 | 79,3±7,1 | 0,17 |
| Длительность ИБС, лет, M±SD | | 6,5±5,2 | 8,6±6,7 | 0,07 |
| Длительность ХСН, лет, M±SD | | 5,3±3,8 | 6,3±3,9 | 0,19 |
| ФК ХСН, I/II/III % (n) | | 29 (20)/68 (47)/3 (2) | 19 (8)/71 (30)/10 (4) | 0,26/0,83/0,19 |
| ФП, % (n) | | 17 (12) | 19 (8) | 0,82 |
| СД, % (n) | | 17 (12) | 38 (16) | 0,02 |
| Антропометрические данные | | | | |
| Рост, см, M±SD | | 176,1±6,9 | 175,1±7,4 | 0,42 |
| Вес, кг, M±SD | | 82,7±9,8 | 103,2±13,9 | <0,00001 |
| ИМТ, кг/м ² , M±SD | | 26,4±2,4 | 33,6±3,2 | <0,00001 |
| ППТ, м ² , M±SD | | 1,9±0,1 | 2,2±0,2 | <0,00001 |
| Лабораторные данные | | | | |
| СКФ, мл/мин/м ² , M±SD | | 75,7±16,4 | 72,6±19,4 | 0,44 |
| Гемоглобин, г/л, M±SD | | 133,7±17,1 | 129,1±18,7 | 0,61 |
| NT-proBNP, пг/мл, Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅] | | 390,7 [219,1;657,3] | 197,6 [107,1;583,6] | 0,048 |
| NT-proBNP ≤125 пг/мл, % (n) | | 13 (9) | 31 (13) | 0,03 |

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях (указаны в скобках), как среднее значение ± стандартное отклонение, в виде медианы и квартилей.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ППТ — площадь поверхности тела, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

(74%) имели только один ИМ в анамнезе. ИМ с зубцом Q (Q-ИМ) перенесли 75% пациентов, причем Q-ИМ передней стенки и Q-ИМ нижней стенки ЛЖ был диагностирован у 43% и 32% пациентов, соответственно. ИМ без зубца Q в анамнезе имели 25% пациентов. Стенокардия напряжения II ФК наблюдалась в 43% случаев, у 77% пациентов ранее была выполнена реваскуляризация миокарда. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП) в анамнезе фигурировала у 18% больных. Наблюдалась большая распространенность факторов метаболического риска. СД 2 типа (СД2), избыточный вес и ожирение диагностировались в 25%, 19% и 38% случаев, соответственно. Регистрировалось преимущественно ожирение I степени, при этом ОТ у всех респондентов, имевших ИМТ ≥30 кг/м², превышала нормативные значения, что свидетельствовало о наличии абдоминального ожирения.

Терапия ХСН была представлена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/антагонистами рецепторов ангиотензинпревращающего фермента I типа, рекомендованными бета-адреноблокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, диуретиками в 95%, 100%, 65% и 100% случаев, соответственно (табл. 1). Диета, метформин, препараты сульфонилмочевины и/или ингибиторы

дипептидилпептидазы-4 применялись в качестве сахароснижающей терапии.

По данным ЭхоКГ исследования у пациентов с СНпФВ в 66% случаев выявлялись эксцентричные варианты геометрии ЛЖ, характеризующиеся увеличением индексных показателей ЛЖ, приведенных к ППТ (индекса КДО >75 мл/м² и индекса ММЛЖ >115 г/м²). У 11% пациентов с ИМТ ≥30 кг/м² изменений критериальных индексных параметров ММЛЖ или ОЛП, приведенных к ППТ, выявлено не было, однако значения, индексированные к степенной выраженности роста ОЛП/(рост, м)² и ММЛЖ/(рост, м), ММЛЖ/(рост, м)^{2,7} превышали нормативные показатели.

У пациентов СНпФВ наиболее часто определялась диастолическая дисфункция (ДД) 1 степени. ДД 1, 2 и 3 степени в покое встречалась в 44%, 15% и 7%, соответственно. Диастолический стресс-тест в данном исследовании не проводился. Наличие СД2 ассоциировалось с более выраженным нарушением диастолической функции. Различия по показателю E/e'_{среднее} в группах с наличием СД2 и без такового были достоверны (11,2±3,9 vs 9,2±2,9; p=0,02).

Наличие факторов кардиометаболического риска продемонстрировало значимые корреляции с морфо-функциональным ремоделированием ЛЖ.

Таблица 3

ЭхоКГ параметры подгрупп пациентов СНпФВ в зависимости от наличия ожирения

| Показатель | Группы больных | Группа 1 ИМТ <30 кг/м ² (n=69) Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅] | Группа 2 ИМТ ≥30 кг/м ² (n=42) Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅] | p (гр. 1 vs гр. 2) |
|--|----------------|--|--|--------------------|
| ЛП, мм | | 45,0 [42,0;49,0] | 48,5 [46,0;52,0] | 0,0007 |
| Объём ЛП, мл | | 80,9 [70,1;99,6] | 89,9 [80,3;111,4] | 0,007 |
| Объём ЛП/ППТ, мл/м ² | | 41,0 [38,1;47,0] | 43,0 [38,0;54,0] | 0,26 |
| Объём ЛП/рост ² , мл/м ² | | 26,3 [23,7;30,9] | 31,0 [27,7;38,1] | 0,001 |
| Давление ЛА, мм рт.ст. | | 30,0 [26,0;35,0] | 34,3 [30,1;41,2] | 0,008 |
| E/e' _{среднее} | | 8,6 [7,0;9,9] | 10,0 [9,3;11,5] | 0,009 |
| МЖП, мм | | 11,0 [10,0;12,0] | 12,0 [11,0;13,0] | 0,01 |
| ЗС, мм | | 10,0 [9,0;11,0] | 11,0 [10,0;12,0] | 0,044 |
| ОТС ЛЖ | | 0,35 [0,32;0,40] | 0,37 [0,34;0,44] | 0,21 |
| КДР ЛЖ, мм | | 56,0 [52,5;60,0] | 56,0 [53,0;59,0] | 0,30 |
| КДР ЛЖ/рост, см/м ² | | 3,2 [2,9;3,4] | 3,3 [3,1;3,4] | 0,20 |
| КДО ЛЖ, мл | | 150,5 [133,0;181,5] | 164,0 [151,0;177,0] | 0,46 |
| КСО ЛЖ, мл | | 87,0 [75,0;103,0] | 86,5 [79,5;105,0] | 0,36 |
| КДО ЛЖ/ППТ, мл/м ² | | 75,9 [69,6;89,9] | 75,9 [71,1;85,6] | 0,13 |
| КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ² | | 43,7 [38,9;50,5] | 42,0 [36,6;49,3] | 0,32 |
| ММЛЖ, г | | 227,7 [202,9;264,1] | 256,3 [233,7;287,6] | 0,039 |
| ММЛЖ/ППТ, г/м ² | | 117,9 [101,4;134,9] | 122,4 [103,2;136,1] | 0,92 |
| ММЛЖ/рост, г/м | | 128,8 [116,1;150,8] | 149,4 [131,3;162,3] | 0,03 |
| ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7} | | 49,3 [44,4;59,9] | 57,1 [49,2;65,7] | 0,02 |
| ММЛЖ/КДО ЛЖ | | 1,47 [1,33;1,74] | 1,60 [1,35;1,76] | 0,42 |
| ФВ ЛЖ, % | | 44,0 [41,0;47,0] | 45,0 [42,0;49,0] | 0,05 |
| УО, мл | | 67,0 [59,0;78,0] | 78,0 [70,0;84,0] | 0,006 |
| ПЖ базальный размер, мм | | 29,0 [27,5;31,5] | 31,5 [30,0;37,0] | 0,02 |
| TAPSE, мм | | 20,1 [17,0;22,0] | 19,0 [17,2;23,0] | 0,46 |

Сокращения: ЗС — задняя стенка левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛА — лёгочная артерия, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенки, ППТ — площадь поверхности тела, ПЖ — правый желудочек, УО — ударный объём, ФВ — фракция выброса, E/e' — отношение скорости раннего наполнения трансмитрального потока (пик E), к скорости диастолического наполнения по данным движения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме (пик e').

Длительность АГ и увеличение ИМТ ассоциировались с худшими параметрами ДД и с увеличением E/e'_{среднее} (r₁=0,53; r₂=0,33), размера ЛП (r₁=0,32; r₂=0,43), ОЛП (r₁=0,36; r₂=0,44), ОЛП/(рост, м)² (r₁=0,38; r₂=0,45), все p<0,05. Достоверных корреляционных связей ИМТ с ОЛП/ППТ получено не было (r=0,20; p=0,05), в то время как продолжительность АГ была ассоциирована с увеличением данного показателя (r=0,29; p=0,004). Результаты по корреляционному анализу ИМТ с параметрами ЛП представлены на рисунке 1.

Были выявлены положительные корреляционные связи между длительностью АГ, с одной стороны, и толщиной межжелудочковой перегородки, индексными показателями ММЛЖ, приведенного к росту, росту^{2,7} — с другой (r₁=0,29; r₂=0,30; r₃=0,29, соответственно, все p<0,05). Увеличение ИМТ негативно влияло на параметры ЛЖ и приводило к увеличению размеров не только толщины межжелудочковой перегородки (r=0,27), ММЛЖ/(рост, м) (r=0,32),

ММЛЖ/(рост, м)^{2,7} (r=0,36), но и к увеличению КДО ЛЖ (r=0,23), все p<0,05.

Больные с ИМТ ≥30 кг/м² характеризовались более длительным анамнезом АГ (p<0,05) и большей встречаемостью СД2 (p<0,05). Характеристика подгрупп пациентов СНпФВ в зависимости от наличия или отсутствия ожирения представлена в таблицах 2 и 3. Группы пациентов не различались по возрасту, давности и ФК ХСН, наличию ФП в анамнезе, уровню гемоглобина, скорости клубочковой фильтрации, терапии. При анализе ЭхоКГ в группах пациентов с ожирением и без такового не было выявлено межгрупповых различий в индексных показателях ОЛП и ММЛЖ, приводимых к ППТ. В то же время при использовании индексации параметров к росту в группе пациентов с ИМТ ≥30 кг/м² регистрировались достоверно большие значения ОЛП, приведенного к росту², и ММЛЖ, приведенного к росту, росту^{2,7} (все p<0,05) (табл. 3, рис. 2). Пациенты с ожирением имели более значимые показатели ДД,

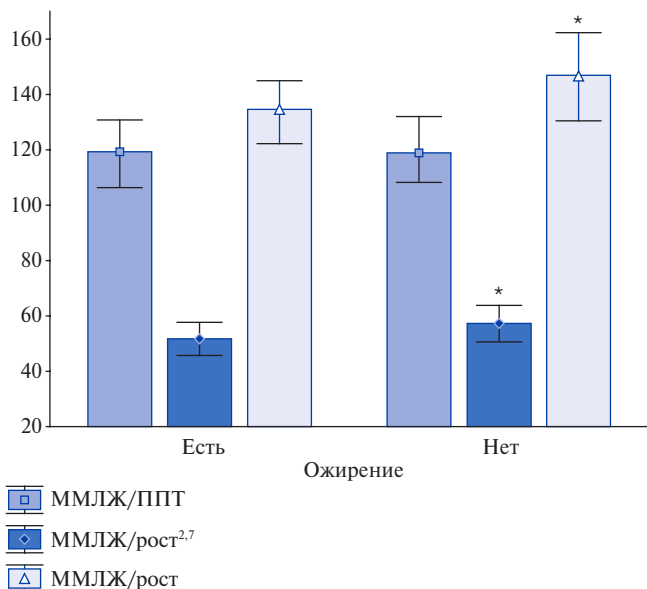


Рис. 2. Разница значений индексированных показателей ММЛЖ в зависимости от наличия ожирения.

Примечание: * — $p < 0,05$.

Сокращения: ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела.

давления в легочной артерии и размеры правого желудочка (табл. 3).

Разброс уровней NT-proBNP в группе составил 50,4-1602 пг/мл. У 20% пациентов СНпФВ, несмотря на наличие клинических проявлений, ЭхоКГ критериев и исключение альтернативных причин одышки, NT-proBNP не достигал диагностического порога и был ≤ 125 пг/мл. Значения NT-proBNP положительно ассоциировались с размером ЛП ($r=0,26$; $p=0,02$), ОЛП ($r=0,29$; $p=0,005$), значением ОЛП/(рост, м)² ($r=0,26$; $p=0,03$), индексными показателями ОЛП, КДО и КСО ЛЖ ($r_1=0,46$; $p_1=0,00003$; $r_2=0,35$; $p_2=0,001$ и $r_3=0,38$; $p_3=0,0008$, соответственно), приведенных к ППТ. Обращала внимание обратная ассоциативная связь между NT-proBNP и ИМТ ($r=-0,29$; $p=0,008$). В группе пациентов с ожирением наблюдались достоверно меньшие значения показателя НУП, а больные, имеющие NT-proBNP ниже критериальных значений, встречались чаще по сравнению с группой пациентов без ожирения (табл. 2).

Обсуждение

Исследовав когорту наименее изученных на сегодняшний день пациентов с ХСН на фоне промежуточной ФВ ЛЖ на примере узкой фенотипической категории больных с ПИКС, мы выявили высокую встречаемость метаболических факторов риска в данной группе. Около четверти пациентов имели СД2, и более половины — избыточную массу тела или ожирение, способствующие изменению геометрических и функциональных характеристик сердечных камер. Надо отметить, что по данным россий-

ского госпитального регистра СН (RUS-HF) аналогичная встречаемость СД наблюдалась и у больных СНпФВ ишемической этиологии [16].

Согласно современным представлениям, ожирение, особенно, его абдоминальная или висцеральная форма, оказывает множество неблагоприятных воздействий на сердечно-сосудистую систему, включая гиперволемию, и как следствие способствует повышению преднагрузки, вызывающей увеличение напряжения миокардиальной стенки, нарушение энергетического и тканевого метаболизма миокарда, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, хроническое системное воспаление, а также имеет отрицательные последствия, связанные с часто встречающейся при этом состоянии инсулинорезистентностью [17, 18]. Многокомпонентный патофизиологический механизм, ассоциированный с ожирением, приводящий к развитию гипертрофии и фиброзу миокарда, позволяет расценивать это состояние не только как сопутствующее заболевание, но и как дополнительное звено патогенеза СН и морфо-функционального ремоделирования сердца на определенной ступени сердечно-сосудистого континуума.

Известно, что наряду с АГ, и ожирение, и СД2 ассоциированы с увеличением массы миокарда [15] и наиболее часто предрасполагают к развитию концентрических вариантов ремоделирования ЛЖ, что отмечалось в других наших исследованиях пациентов с преимущественно по этиологической детерминанте “метаболическим” клиническим фенотипом СНсФВ и СНпФВ, имеющих ожирение и СД2, и лишь в половине случаев ИБС и перенесенный ИМ в анамнезе [19, 20]. В настоящей работе обсуждаются пациенты с ПИКС, имеющие СНпФВ, у которых в большинстве случаев встречалось увеличение показателей ММЛЖ в сочетании с дилатацией полости ЛЖ. Несомненно, что комбинация более длительного анамнеза АГ с ожирением и нарушением метаболизма глюкозы оказывает более выраженный негативный эффект на структурно-функциональное ремоделирование сердца, однако доминирующий фактор гипертрофии миокарда в этом случае может обсуждаться. Надо заметить, что наиболее сильные отрицательные ассоциации повышенного ИМТ были отмечены с параметрами ЛП, а пациенты с ожирением имели более значимые размеры и ОЛП, что согласуется с данными ряда исследователей [18].

Стоит обратить внимание, что при ожирении проблема масштабирования размеров камер сердца, точнее ОЛП и ММЛЖ, в зависимости от измеренных или рассчитанных данных антропометрии является сложной. В ряде исследований ППТ часто выбирается как единственный показатель размера тела, используемый для расчета индексированных ЭхоКГ параметров. Однако такая индексация может приводить к пре-

уменьшению изменений в сердце у пациентов с ожирением, когда скорость увеличения массы тела превышает скорость гипертрофии миокарда. Это наглядно подтверждают результаты нашей работы. Значения ОЛП/ППТ и ММЛЖ/ППТ не имели межгрупповых различий, в то же время те же показатели, индексируемые к степенной выраженности роста, были достоверно больше в группе с ожирением. Индексация ОЛП и ММЛЖ к росту является предпочтительной у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м², позволяя избежать недооценку распространенности критериальных диагностических ЭхоКГ параметров дилатации ЛП и гипертрофии ЛЖ при использовании индексации к ППТ [13]. Разночтения, существующие в клинических рекомендациях по оценке индексных поправок ОЛП и ММЛЖ у людей с ИМТ ≥ 30 кг/м², оставляют открытым вопрос в подходах к анализу ЭхоКГ у тучных пациентов с наличием или отсутствием клинических проявлений ХСН и ФВ ЛЖ $>40\%$.

Согласно национальным и европейским рекомендациям, обязательным критерием постановки диагноза СНпФВ и СНсФВ является определение НУП. Следует подчеркнуть, что рекомендации Американского общества кардиологов менее консервативны и в диагностике СН отдают предпочтение клиническим составляющим и показателям ЭхоКГ, а определение НУП рекомендуют как дополнительный критерий. Верхняя граница нормальных значений NT-proBNP при стабильном состоянии гемодинамики у человека соответствует 125 пг/мл, а превышающие ее показатели являются основанием для постановки диагноза СН [21]. НУП на сегодняшний день являются общепризнанными маркерами СН, их высокая ценность в определении прогноза и стратификации риска больных СН была неоднократно доказана в многочисленных клинических и наблюдательных исследованиях [22]. Однако несмотря на то, что НУП зарекомендовали себя как ранние маркеры миокардиального стресса или дисфункции миокарда, их высокая вариабельность в зависимости от возраста, фенотипа пациента и текущей терапии, а также фазы течения СН вызывает ряд проблем, связанных с их применением в реальной клинической практике. Повышение НУП наблюдается также и при некоторых кардиальных и некардиальных заболеваниях. В то же время известно, что ожирение снижает показатели НУП [21]. Механизмы снижения НУП при ИМТ ≥ 30 кг/м² не ясны и активно дискутируются, различаясь от типа биомаркера (BNP/NT-proBNP). В литературе обсуждаются ингибирующие влияния субстанций, секретируемых жировой тканью (адипокинов), приводящих к дисбалансу клеточных рецепторов BNP, которые способствуют повышенному выделению этого пептида из организма. К повышенному разрушению BNP, помимо этого, приводят провоспалительные цитокины, секретируемые адипоцитами, и увеличение концентрации неприлизина.

Не исключается уменьшение секреции НУП вследствие снижения миокардиального стресса при гипертрофии стенки ЛЖ и накоплении эпикардиального жира, часто наблюдаемого у пациентов с висцеральным фенотипом ожирения [23–26]. Нарушение нейро-вегетативного контроля работы сердца у пациентов с метаболическим синдромом и сложные взаимодействия между симпатической нервной системой и системой НУП [27] позволяют предполагать также и модулирующее влияние автономного дисбаланса на уровень критериальных биомаркеров СН, что требует дальнейшего изучения. Тем не менее, низкие уровни NT-proBNP у пациентов с избыточным весом или ожирением не исключают диагноз СН при ФВ ЛЖ $>40\%$ при наличии соответствующей клинической картины и инструментальных находок [25, 28]. Многочисленные данные, подтверждающие высокую встречаемость ожирения при СН и ассоциированное с ним занижение показателей НУП у пациентов с СНсФВ, способствовали в 2019г включению отдельного пункта, посвященного использованию более низких (на 50% меньше) пороговых диагностических значений биомаркеров у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² в практических рекомендациях ESC [29]. Помимо этого, учитывая ограниченные возможности в отношении алгоритма диагностики данного фенотипа СН, для верификации СНсФВ были предложены диагностические шкалы H₂FPEF (2018г) и HFA-PEFF (2019г). Надо отметить, что в диагностическую шкалу для СНсФВ H₂FPEF НУП вообще не включены, как маркеры, не показавшие значимость в выборке с большой встречаемостью ожирения [30], а шкала HFA-PEFF [28] содержит критериальные уровни НУП, адаптированные к ФП и возрасту, но, как ни парадоксально, индексация к ИМТ в ней отсутствует. Необходимо подчеркнуть, что данные шкалы не вошли в рекомендации “Хроническая сердечная недостаточность”, утвержденные Научно-практическим Советом Минздрава России в 2020г, а диагностические алгоритмы СНпФВ базируются на действующих европейских и национальных рекомендациях от 2016г [31], т.е. содержат нормативы НУП без учета ингибирующего воздействия ожирения на этот показатель, что может затруднять своевременное выявление таких больных и приводить к запоздалой коррекции терапевтической тактики.

Обращает внимание, что в нашем исследовании, проведенном на выборке пациентов с СНпФВ, у 20% больных с клиническими проявлениями ХСН и структурно-функциональными ЭхоКГ критериями показатель NT-proBNP был ниже пороговых критериальных значений, а увеличение ИМТ, хоть и с недостаточно сильным коэффициентом корреляции, было ассоциировано со снижением данного биомаркера. Следует заметить, что большие размеры ЛП у пациентов с ХСН отражают длительное увеличение давления наполнения ЛЖ, являющееся непосредственным стимулом

секреции НУП, а ОЛП, индексруемый к ППТ, может быть предиктором их повышения [32], что согласуется с представленными данными. В то же время отрицательное влияние ИМТ на геометрические показатели ЛП и более низкие значения NT-proBNP в группе пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² подтверждают способность ожирения снижать уровень молекулярного биомаркера миокардиального стресса в исследуемой когорте пациентов с СНпФВ.

Ограничения исследования. Представленная пилотная работа, ориентированная на нерешенные и обсуждаемые методологические подходы к критериальной диагностике у пациентов с ожирением и СН на фоне ФВ ЛЖ $>40\%$, имеет ряд существенных ограничений. В исследовании приводятся только стандартные показатели протокола ЭхоКГ, но не проанализированы иные факторы, способствующие уточнению патофизиологических механизмов дефицита NT-proBNP у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² — показатели толщины эпикардиального жира, а также состав тела (наличие жировой и безжировой ткани), профиль цитокиновой активации, баланса вегетативной нервной системы и пр. Малый объем выборки и ограничение по гендерному составу не позволили детализировать влияние избыточной массы тела и пола на уровень НУП, что, бесспорно, является существенным ограничением и предопределяет дальнейшее направление работы. В протокол не включались пациенты с СНпФВ и ФП, которые, несомненно, могут представлять научный интерес для более полного понимания влияния ИМТ >27 кг/м² на “ишемический” клинический фенотип СНпФВ и НУП.

Литература/References

- Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive population based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction: Characteristics and outcomes in HFmrEF. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1624-34. doi:10.1002/ehfj.945.
- Cleland JGF, Lyon AR, McDonagh T, McMurray JJV. The year in cardiology: heart failure. *Eur Heart J.* 2020;41(12):1232-48. doi:10.1093/eurheartj/ehz949.
- Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(8):1230-9. doi:10.1002/ehfj.1149.
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-85. doi:10.1002/ehfj.813.
- Badimon L, Bugiardini R, Cenko E, et al. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(25):1951-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx181.
- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ J Cardiol.* 2016;(4):7-13. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(4):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
- Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, et al. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio on the risk of heart failure. *Circulation.* 2010;121(2):237-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887893.
- Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(23):e535-e578. doi:10.1161/CIR.0000000000000450.

Заключение

1. Пациенты с ПИКС и СНпФВ характеризуются высокой встречаемостью метаболических факторов риска, способствующих неблагоприятному морфо-функциональному ремоделированию сердца, что предрасполагает к выбору стратегии профилактики и коррекции данных метаболических нарушений.

2. У 20% пациентов, находящихся на синусовом ритме и имеющих клинические проявления стабильной СНпФВ I-III ФК и структурно-функциональные ЭхоКГ критерии СН, наблюдается снижение NT-proBNP ниже пороговых критериальных значений.

3. Учитывая высокую встречаемость ожирения в исследуемой когорте пациентов с ПИКС и его способность снижать значение NT-proBNP, требуется модификация алгоритма для постановки диагноза СНпФВ: ориентация на клинические и персонифицированные данные ЭхоКГ с учетом наличия ожирения и, возможно, индексация пороговых значений НУП у пациентов, имеющих ИМТ ≥ 30 кг/м².

4. Вопросы индексации параметров ЭхоКГ в зависимости от показателей морфометрии (ППТ или роста) у лиц с ожирением остаются открытыми, предопределяя ограничения в инструментальной диагностике СН на фоне ФВ ЛЖ $>40\%$, что требует поиск оптимальной стандартизации и выработки единого методологического подхода.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-800).

- Gentile F, Sciarrone P, Zamora E, et al. Body mass index and outcomes in ischaemic versus non-ischaemic heart failure across the spectrum of ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;2047487320927610. doi:10.1177/2047487320927610.
- Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018;271:132-9. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.001.
- Delepaul B, Robin G, Delmas C, et al. Who are patients classified within the new terminology of heart failure from the 2016 ESC guidelines? *ESC Heart Fail.* 2017;4(2):99-104. doi:10.1002/ehf2.12131.
- Dădărlat-Pop A, Sitar-Tăut A, Zdrenghea D, et al. Profile of Obesity and Comorbidities in Elderly Patients with Heart Failure. *Clin Interv Aging.* 2020;15:547-56. doi:10.2147/CIA.S248158.
- Singh M, Sethi A, Mishra AK, et al. Echocardiographic Imaging Challenges in Obesity: Guideline Recommendations and Limitations of Adjusting to Body Size. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e014609. doi:10.1161/JAHA.119.014609.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):727-54. doi:10.1016/j.echo.2015.05.002.
- Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUSSIAN hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2018;58(10S):9-19. (In Russ.) Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В. и др. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента

- и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018;58(10S):9-19. doi:10.18087/cardio.2483.
17. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res.* 2018;2018:3407306. doi:10.1155/2018/3407306.
 18. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev.* 2008;88(2):389-419. doi:10.1152/physrev.00017.2007.
 19. Lebedev DA, Lyasnikova EA, Vasilyeva AA, et al. Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Russ J Cardiol.* 2020;25(10):3967. (In Russ.) Лебедев Д. А., Лясникова Е. А., Васильева А. А. и др. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):3967. doi:10.15829/1560-4071-2020-3967.
 20. Lebedev DA, Lyasnikova EA, Vasilyeva EY, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Heart Failure with Midrange and Preserved Ejection Fraction: A Focus on Serum Biomarkers of Fibrosis. *J Diabetes Res.* 2020;2020:6976153. doi:10.1155/2020/6976153.
 21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
 22. Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Established and emerging roles of biomarkers in heart failure. *Circ Res.* 2018;123(5):614-29. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312706.
 23. Reinmann M, Meyer P. B-type natriuretic peptide and obesity in heart failure: a mysterious but important association in clinical practice. *Cardiovasc Med.* 2020;23:w02095. doi:10.4414/cvm.2020.02095.
 24. Clerico A, Zaninotto M, Passino C, et al. Obese phenotype and natriuretic peptides in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(7):1015-25. doi:10.1515/cclm-2017-0840.
 25. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2017;136(1):6-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
 26. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, et al. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):611-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.007.
 27. Luchner A, Schunkert H. Interactions between the sympathetic nervous system and the cardiac natriuretic peptide system. *Cardiovasc Res.* 2004;63(3):443-9. doi:10.1016/j.cardiores.2004.05.004.
 28. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
 29. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31. doi:10.1002/ejhf.1494.
 30. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
 31. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russ J Cardiol.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
 32. Kim H, Jun DW, Cho YK, et al. The correlation of left atrial volume index to the level of N-terminal pro-BNP in heart failure with a preserved ejection fraction. *Echocardiography.* 2008;25(9):961-7. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00717.

Биохимические маркеры фиброза и глобальная деформация миокарда в диагностике и прогнозировании диастолической дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса

Осокина А. В.¹, Каретникова В. Н.¹, Рыженкова С. Н.², Поликутина О. М.¹, Иванова А. В.¹, Груздева О. В.¹, Барбараш О. Л.¹

Цель. Оценить корреляции биохимических маркеров фиброза с параметрами диастолической функции (ДФ) при оценке глобальной продольной деформации миокарда у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) и сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. Обследованы 50 пациентов (100%) с первичным ИМнST и сохраненной ФВ ЛЖ на момент завершения госпитального этапа лечения. В 1 сут. ИМ проводились стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. На 12 сут. заболевания определялась концентрация предшественников проколлагена содержащего С-терминальный пропептид проколлагена I типа (PICP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP), галектина-3 в сыворотке венозной крови и проведена эхокардиография (ЭхоКГ) с целью оценки ДФ ЛЖ. Через 1 год всем участникам исследования повторно определялась концентрация PICP, PIIINP, галектина-3 в сыворотке венозной крови, проведена ЭхоКГ с оценкой ДФ и глобальной продольной деформации ЛЖ.

Результаты. В результате обследования пациентов по методике Speckle-tracking, глобальная продольная деформация ЛЖ (Strain) была визуализирована у 30 пациентов (60%), которые были включены в окончательный анализ. У оставшейся части пациентов (40%) имеющиеся ограничения не позволили выполнить методику. На стационарном этапе признаки диастолической дисфункции (ДД) выявлены у 5 (16,6%) пациентов, через 1 год отмечено увеличение их числа на 7 человек (23,3%). На годовом этапе исследования общее число пациентов с признаками ДД по данным ЭхоКГ составило 20 человек (67%). В то время как показатели глобальной деформации свидетельствовали о наличии ДД у 23 (77%) пациентов. Однако сравнение частоты выявления ДД по данным ЭхоКГ и с применением технологии Speckle-tracking не продемонстрировало значимых различий ($p=0,283$). На протяжении всего периода наблюдения концентрация изучаемых маркеров фиброобразования значимо превышала значения группы контроля. Получены ассоциации между показателями глобальной деформации с биохимическими маркерами фиброза и показателями ДФ ЛЖ. **Заключение.** Биохимические маркеры фиброза (PICP, PIIINP, галектин-3), оцененные в подостром периоде ИМ с сохраненной ФВ, коррелировали с показателями глобальной деформации миокарда, что свидетельствует о потенциальном значении их определения для прогнозирования и выявления ДД в постинфарктном периоде.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, маркеры фиброобразования миокарда, диастолическая дисфункция, глобальная деформация миокарда, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ "Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состоя-

ния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона" Сибири (Шифр темы: 0546-2015-0012).

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия.

Осокина А. В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-7784-5824, Каретникова В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-9801-9839, Рыженкова С. Н. — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-2168-2106, Поликутина О. М. — д.м.н., в.н.с. лаборатории лучевых методов диагностики, ORCID: 0000-0001-7458-6962, Иванова А. В. — н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0001-7993-5789, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Барбараш О. Л. — член-корр. РАН, д.м.н. профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
osokav@kemcardio.ru, av.osokina80@yandex.ru

ГД — глобальная деформация, ДД — диастолическая дисфункция, ДФ — диастолическая функция, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КФ — кардиофиброз, ЛЖ — левый желудочек, МФ — маркеры фиброза, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, PICP — С-терминальный пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-терминальный пропептид проколлагена III типа.

Рукопись получена 24.12.2020

Рецензия получена 10.01.2021

Принята к публикации 17.01.2021



Для цитирования: Осокина А. В., Каретникова В. Н., Рыженкова С. Н., Поликутина О. М., Иванова А. В., Груздева О. В., Барбараш О. Л. Биохимические маркеры фиброза и глобальная деформация миокарда в диагностике и прогнозировании диастолической дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4255. doi:10.15829/1560-4071-2021-4255

Fibrosis biomarkers and global myocardial strain in the diagnosis and prediction of diastolic dysfunction in patients with myocardial infarction and preserved ejection fraction

Osokina A. V.¹, Karetnikova V. N.¹, Ryzhenkova S. N.², Polikutina O. M.¹, Ivanova A. V.¹, Gruzdeva O. V.¹, Barbarash O. L.¹

Aim. To assess the correlation of fibrosis biomarkers with parameters of diastolic function (DF) in assessing global longitudinal strain in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and preserved left ventricular ejection fraction (EF).

Material and methods. We examined 50 patients (100%) with primary STEMI and preserved LVEF at the end of hospitalization. On the 1st day of MI, standard diagnostic investigations were carried out. On the 12th day, the serum concentration of procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP), N-terminal

propeptide of procollagen type III (PIIINP), and galectin-3 was determined, as well as echocardiography was performed to assess left ventricular DF. After 1 year, all participants underwent reassessment of PICP, PIIINP, and galectin-3 serum levels. Echocardiography was also performed with an assessment of DF and LV global longitudinal strain.

Results. According to speckle-tracking echocardiography, LV global longitudinal strain was visualized in 30 patients (60%), who were included in the final analysis. In the rest of the patients (40%), the limitations did not allow

the technique to be performed. During the hospitalization, signs of diastolic dysfunction (DD) were detected in 5 (16,6%) patients; after 1 year, their number increased by 7 (23,3%). During the 1-year follow-up, the total number of patients with echocardiographic signs of DD was 20 (67%). At the same time, global strain parameters indicated the presence of DD in 23 (77%) patients. However, comparison of the incidence of DD according to echocardiography and using the speckle-tracking technology did not show significant differences ($p=0,283$). Throughout the entire follow-up period, the concentration of the studied fibrosis markers significantly exceeded the control group values. We recorded associations of global strain parameters with biochemical markers of fibrosis and LV DF indicators.

Conclusion. Fibrosis biomarkers (PICP, PIIINP, galectin-3), assessed in the subacute period of MI in patients with preserved EF, correlated with indicators of global myocardial strain, which indicates the potential value of their determination for predicting and detecting DD in the postinfarction period.

Keywords: myocardial infarction, myocardial fibrosis markers, diastolic dysfunction, global myocardial strain, heart failure.

Relationships and Activities. The study was carried out within the fundamental theme of the Research Institute "Multifocal atherosclerosis and comorbid con-

ditions. Features of diagnostics, risk management in a large industrial region of Siberia" (№ 0546-2015-0012).

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Osokina A.V.* ORCID: 0000-0002-7784-5824, Karetnikova V.N. ORCID: 0000-0002-9801-9839, Ryzhenkova S.N. ORCID: 0000-0002-2168-2106, Polikutina O.M. ORCID: 0000-0001-7458-6962, Ivanova A.V. ORCID: 0000-0001-7993-5789, Gruzdeva O.V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author: osokav@kemcardio.ru, av.osokina80@yandex.ru

Received: 24.12.2020 **Revision Received:** 10.01.2021 **Accepted:** 17.01.2021

For citation: Osokina A.V., Karetnikova V.N., Ryzhenkova S.N., Polikutina O.M., Ivanova A.V., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Fibrosis biomarkers and global myocardial strain in the diagnosis and prediction of diastolic dysfunction in patients with myocardial infarction and preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4255. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4255

На протяжении последнего десятилетия наблюдается снижение летальности от сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) продолжает неуклонно увеличиваться [1, 2]. Известно, что морфологической основой усугубления сердечной недостаточности (СН) и наступления летального исхода является ремоделирование миокарда на фоне прогрессирования кардиофиброза (КФ) [3]. Наиболее закономерно это прослеживается на примере пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

В настоящее время имеется несколько способов диагностики КФ. Наиболее достоверным из них является биопсия миокарда, имеющая ряд ограничений ввиду инвазивности, сложности в получении необходимого для исследования материала, однако только этот метод позволяет объективизировать информацию о соотношении различных типов коллагена в миокарде. С целью диагностики КФ также применяется магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием. Однако и этот диагностический метод имеет ряд весомых ограничений (непереносимость контрастного вещества, ожирение, наличие кардиостимулятора и т.д.). Имеющиеся ограничения описанных выше методик потенцируют дальнейший поиск современного, доступного и высокоинформативного способа диагностики фиброза миокарда. Важно, чтобы этот метод позволял выявлять дисфункцию миокарда задолго до появления клинических проявлений СН. Таким требованиям может соответствовать метод максимально раннего выявления диастолической дисфункции (ДД), которая, как известно, возникает при нарушении эластических свойств миокарда на фоне даже незначительного фиброобразования.

В настоящее время специалистами ультразвуковой диагностики все чаще применяется технология Speckle-tracking. Одним из основных критериев оценки метода является показатель деформации Strain, отражающий изменение длины изучаемого миокардиального участка относительно его исходного размера [4]. Важным преимуществом данной методики перед иными общепринятыми способами визуализации миокарда является установление дисфункции в работе каждого отдельно взятого сегмента. Такая диагностическая характеристика, как правило, на несколько лет опережает появление клинических признаков СН. Кроме того, данная методика позволяет более точно оценить диастолическую функцию (ДФ) по сравнению с тканевым доплером. Несмотря на наличие ряда ограничений (избыточная масса тела или ожирение, нарушения ритма сердца, индивидуальные особенности строения грудной клетки, а именно узкие межреберные промежутки и т.д.), применение технологии Speckle-tracking считается одной из наиболее перспективных среди иных визуализирующих методик [5-7].

Глобальная продольная деформация левого желудочка (ЛЖ) применяется в оценке его сократительной способности, которая напрямую зависит от соотношения в миокарде коллагена I и III типов [4], для их оценки наиболее доступным является определение концентрации в сыворотке венозной крови предшественников проколлагена, содержащего C-терминальный пропептид проколлагена I типа (PICP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP). Известно, что коллагены I и III, как и прочие маркеры фиброза (МФ), в частности, галектин-3, не являются высокоспецифичными, однако их наибольшая концентрация зафиксирована именно в миокарде, что объясняет научный ин-

Таблица 1

Критерии включения и исключения из исследования

| Критерии включения | Критерии исключения |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| ИМпСТ | ОСН Killip IV |
| ФВ ЛЖ ≥50% | ФВ ЛЖ ≤49% |
| ОСН Killip I-III | ПИКС |
| Возраст ≥18 лет | Обострение хронических заболеваний |
| Подписанное информированное согласие | Смерть пациента в 1 сут. заболевания |
| | ИМ, являющийся осложнением ЧКВ или КШ |

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левого желудочка, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

терес к данным маркерам с позиции изучения КФ. Каждый из вышеперечисленных методов имеет свои преимущества и ограничения, чем и обусловлен продолжающийся научный поиск наиболее точного и воспроизводимого диагностического метода.

Цель: оценить корреляции биохимических МФ (PCIP, PIPNP, галектина-3) с параметрами ДФ при оценке глобальной продольной деформации миокарда методом Speckle-tracking у пациентов с перенесенным ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) и сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ.

Материал и методы

Обследованы 50 пациентов (100%) с первичным ИМпСТ и сохраненной ФВ ЛЖ на момент завершения госпитального этапа лечения. Протокол настоящего исследования разработан в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинской декларации и одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ. Перед включением в исследование все пациенты ознакомились и подписали информированное согласие на участие в данном протоколе. В таблице 1 представлены критерии включения/исключения.

Наибольшая часть выборки представлена мужчинами n=35 (70%). Средний возраст данной группы составил 54 года [50; 63]. Более двух третей выборки имели избыточный вес, артериальную гипертензию и являлись активными курильщиками на момент включения в исследование. Несколько реже регистрировались пациенты с ранее диагностированной гиперхолестеринемией и клиническими проявлениями стенокардии. В таблице 2 представлены клинико-anamnestические характеристики обследуемых пациентов.

В 1 сут. ИМ всем пациентам проведены стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования, включая коронарографию, по резуль-

Таблица 2

Клинико-anamnestическая характеристика анализируемой выборки

| Показатели | n | % |
|-----------------------------------|----|----|
| Мужчины | 35 | 70 |
| Женщины | 15 | 30 |
| Отягощенный анамнез по ИБС | 2 | 4 |
| Артериальная гипертензия | 38 | 76 |
| Ожирение | 36 | 72 |
| Курение | 28 | 56 |
| Дислипидемия в анамнезе | 14 | 28 |
| СД 2 типа | 6 | 12 |
| Впервые выявленный СД 2 типа | 2 | 4 |
| Стенокардия в анамнезе | 17 | 34 |
| Фибрилляция предсердий в анамнезе | 5 | 10 |

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет.

татам которой выполнено чрескожное коронарное вмешательство со стентированием симптомзависимой артерии. На 12 сут. заболевания пациентам определена концентрация PCIP, PIPNP, галектина-3 в сыворотке венозной крови и проведена эхокардиография (ЭхоКГ) с целью оценки ДФ ЛЖ. Через 1 год всем участникам исследования повторно определена концентрация PCIP, PIPNP, галектина-3 в сыворотке венозной крови, проведена ЭхоКГ с оценкой ДФ и глобальной продольной деформации ЛЖ.

Определение концентрации PCIP, PIPNP, галектина-3 в сыворотке венозной крови проводилось методом иммуноферментного анализа (лабораторные наборы BCM Diagnostics (США)). С целью корректного сравнения полученных результатов изучаемых маркеров была сформирована контрольная группа, состоящая из 20 (100%) здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту (57,9 года) и полу (мужской пол — 75% (n=15), женский пол — 25% (n=5)) с изучаемой выборкой пациентов.

ЭхоКГ проводилась на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США) по стандартному протоколу при госпитализации, а на 12 сут. заболевания и спустя 1 год после ИМпСТ дополнительно с определением ДФ ЛЖ, которая оценивалась путем анализа трансмитрального потока в режиме импульсно-волнового доплера и смещения фиброзного кольца митрального клапана в режиме тканевой доплерографии (e' — смещение перегородочной части и Em — смещение латеральной части). ФВ ЛЖ рассчитывали по методике Симпсона. ДД подтверждалась согласно следующим критериям: индексированный объем левого предсердия >34 мл/м²; e' <8 см/с; Em <10 см/с.

Для оценки глобальной деформации (ГД) ЛЖ в продольном направлении (Global Longitudinal Strain — GLSLV) использовалась технология “след пятна” (Speckle Tracking Imaging — 2D Strain) и оп-

Таблица 3

Показатели ДФ миокарда ЛЖ в динамике

| Показатель | Контрольная группа | 12 сут. | 1 год | p |
|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------|
| ФВ ЛЖ (%) | 66,0 [63,0; 69,0] | 57,5 [52,0; 64,0] | 56,0 [48,0; 60,0] | 0,033 |
| e' (см/с) | 8,8 [8,1; 9,2] | 8,7 [7,4; 9,8] | 8,1 [7,1; 8,8] | 0,046 |
| Em (см/с) | 8,9 [8,3; 9,1] | 7,0 [6,0; 9,0] | 7,0 [6,0; 8,0] | 0,882 |
| E/e' | 7,1 [6,8; 7,7] | 10,5 [8,8; 12,1] | 13,2 [12,1; 14,2] | 0,038 |
| Объем ЛП, мл | 54,8 [51,5; 58,4] | 83,0 [76,0; 90,0] | 84,1 [78,0; 96,0] | 0,052 |
| ДЛАСр (мм рт.ст.) | 15,0 [14,0; 21,0] | 27,0 [25,0; 30,0] | 24,5 [24,0; 28,0] | 0,091 |

Сокращения: ДЛАСр — среднее давление в легочной артерии, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса,

ция “AFI”. Исследование проводилось из апикальной позиции на уровне двух камер (нижней и передней стенок ЛЖ), четырех камер (латеральной, септальной стенок ЛЖ) и по длинной оси ЛЖ (задней и переднесептальной стенок ЛЖ). ГД в продольном направлении представляет собой укорочение мышечных волокон в направлении от основания к верхушке, от конечной диастолической до конечной систолической величины, измеряемое в процентах, и имеет отрицательное значение. Деформация миокарда представляет собой более точный метод количественного анализа глобальной и региональной сократимости миокарда, т.к. не зависит от эффекта привязки соседних сегментов, смещения сердца во время сердечного цикла. ГД ЛЖ в продольном направлении определялась по формуле: $(GLS2C+GLS4C+GLS5C)/3$.

На этапе стационарного лечения пациентам проводилась стандартная медикаментозная терапия: гепарин, клопидогрел, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, статины, блокаторы Ca^{2+} -каналов (по показаниям) согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2015г. На протяжении одного года после ИМ принимаемая терапия имела следующее распределение: антиагреганты принимали 70% пациентов (из них двойную антиагрегантную терапию — 27%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 73,3%, β -адреноблокаторы — 87%, антагонисты кальция — 63,3%, статины — 53%, нитраты — 17%.

Полученные данные обрабатывались в программе Statistica 7.0. Распределение имеющихся данных отличное от нормального. Для расчетов применялись непараметрические методы обработки. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [25per; 75per]). Динамические изменения зависимых показателей определены с помощью критерия Вилкоксона. Зависимость между переменными определена по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости ($p < 0,05$).

Результаты

В результате обследования пациентов по методике Speckle-tracking, глобальная продольная деформация ЛЖ (Strain) была визуализирована у 30 пациентов (60%), которые были включены в окончательный анализ. У оставшейся части пациентов (40%) имеющиеся ограничения (избыточная масса тела/ожирение, узкие межреберные промежутки) не позволили выполнить методику.

Оценивая структурно-функциональные характеристики сердца в динамике, очевидно снижение усредненных значений ФВ ЛЖ на годовом этапе обследования относительно 12 сут. заболевания ($p=0,033$); показатели 7 (23,3%) пациентов снизились до диапазона промежуточных значений ФВ ЛЖ, средние значения которой составили 52% [46; 52]. Зафиксирована отрицательная динамика показателя e' ($p=0,046$). Значение отношения E/e' возросло с госпитального периода до годового этапа, свидетельствуя о прогрессировании ДД. Значение Em не продемонстрировало какой-либо значимой динамики. На грани статистической значимости оказалась разница между объемами левого предсердия 12 сут. и годового этапа наблюдения ($p=0,052$). Также отмечено увеличение объема левого предсердия в течение года наблюдения (табл. 3). В период госпитального лечения ИМ признаки ДД выявлены у 5 (16,6%) пациентов, через 1 год отмечено увеличение их числа на 7 человек (23,3%). Таким образом, на момент завершения исследования общее число пациентов с признаками ДД по данным ЭхоКГ составило 20 человек (67%). В то время как показатели ГД свидетельствовали о наличии ДД у 23 (77%) пациентов. Однако сравнение частоты выявления ДД по данным ЭхоКГ и с применением технологии Speckle-tracking не продемонстрировало значимых различий ($p=0,283$).

В аналогичные временные промежутки определялась концентрация галектина-3, P13P и P11NP (табл. 4). При анализе полученных результатов очевидным стала разнонаправленная их тенденция. Видно, что концентрация галектина-3 и P13P значительно снизилась спустя год после развития ИМ ($p=0,001$).

Таблица 4

Концентрация сывороточных МФ в динамике

| Показатель | Контрольная группа | 12 сут. | 1 год | p |
|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|--------|
| Галектин-3 | 7,98 | 9,29 [6,95; 10,88] | 6,68 [5,77; 7,39] | 0,001 |
| PIСР, нг/мл | 179,2 | 603,5 [598,0; 634,0] | 389,2 [315,0; 534,0] | <0,000 |
| PIIINP, нг/мл | 7,2 | 207,7 [195,3; 313,4] | 248,4 [187,9; 532,0] | 0,271 |

Сокращения: PИCР — терминальный пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-терминальный пропептид проколлагена III типа.

Таблица 5
Связи между МФ и показателями ГД ЛЖ (результаты корреляционного анализа)

| Показатели | r | p |
|-----------------------------------|-------|-------|
| GLPS LAX (%) / Галектин-3 12 сут. | -0,32 | 0,048 |
| GLPS LAX (%) / PИCР 12 сут. | -0,33 | 0,068 |
| GLPS LAX (%) / ИОЛП | -0,30 | 0,047 |
| GLPS A4c (%) / e' | 0,65 | 0,053 |
| GLPS A2c (%) / Em | 0,61 | 0,059 |
| GLPS Avq (%) / PIIINP 12 сут. | -0,34 | 0,058 |

Сокращения: ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, PИCР — терминальный пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-терминальный пропептид проколлагена III типа.

и $p < 0,001$, соответственно). Противоположная динамика наблюдается в отношении PIIINP. В результате отмечено увеличение концентрации данного маркера, однако без достижения статистической значимости. Важно, что концентрация PИCР и PIIINP была значительно выше показателей контрольной группы на 12 сут. и через 1 год после ИМпСТ.

Для выявления возможных связей между изучаемыми МФ и структурно-функциональными показателями сердца проведен корреляционный анализ. В результате были получены статистически значимые связи: PIIINP 12 сут. / E 1 год, $r=0,43$, $p=0,028$, PИCР 12 сут. / E/Em 1 год, $r=0,44$, $p=0,023$. Результаты корреляционного анализа между МФ и показателями ГД ЛЖ, определяемой по технологии Speckle-tracking, представлены в таблице 5.

Подавляющее большинство представленных взаимосвязей демонстрируют наличие статистической значимости. Очевидно, что показатели ГД ассоциированы с биохимическими МФ и показателями ДФ ЛЖ. Согласно полученным данным, можно предположить, что с увеличением концентрации МФ в подостром периоде ИМ снижаются значения ГД, оцененные через год. Показатели ДФ e' и Em не продемонстрировали значимых связей с GLPS A4c и GLPS A2c, что, вероятно, обусловлено малочисленностью анализируемой выборки.

Обсуждение

Изучение особенностей сокращения и расслабления миокарда ЛЖ является основополагающим

при постановке диагноза и определении прогноза для пациентов с той или иной сердечно-сосудистой патологией. Известно, что функция миокарда осуществляется за счет одномоментных деформаций в трех направлениях: радиальном, циркулярном и деформации скручивания. Волокна миокарда, расположенные субэндокардиально, обеспечивают продольную деформацию. Именно продольно расположенные волокна наиболее остро реагируют на ишемию и повреждение субэндокарда, что особенно важно учитывать при обследовании пациентов с ИМ [6, 7].

В настоящее время отсутствуют литературные данные, посвященные изучению взаимосвязей между сывороточными маркерами фиброобразования миокарда и параметрами ГД, оцененными с применением технологии Speckle-tracking. Можно предположить, что наличие подобных взаимосвязей позволит разработать алгоритм выявления ДД на самых ранних этапах ее формирования и своевременно выделять пациентов высокого риска развития ХСН с сохраненной сократительной способностью миокарда ЛЖ. Ранняя диагностика диастолической ХСН позволит своевременно провести коррекцию медикаментозной терапии и тем самым снизить летальность среди данной категории больных.

В ходе работы выявлены особенности динамики МФ: концентрация PИCР и галектина-3, демонстрируя повышенные значения на госпитальном этапе, снизилась к году наблюдения. Иная тенденция отмечена в отношении PIIINP. Исходно повышенное значение данного маркера еще больше возросло спустя 1 год после индексного события. Можно предположить, что преобладание выработки коллагена над его распадом ведет к переизбытку волокон и фиброзу миокарда с последующим нарушением ДФ [8]. В подтверждение данного факта следует отнести рост численности пациентов с ДД на годовом этапе наблюдения и ухудшение сократительной способности миокарда ЛЖ.

Одной из задач нашего исследования было выявление корреляционных связей между показателями ГД и МФ миокарда. Согласно полученным данным, можно предположить, что сывороточные маркеры PИCР, PIIINP и галектин-3 ассоциированы с фиброобразованием миокарда, нарушая процесс его релакса-

ции. О инициации фиброзирования миокарда в подостром периоде ИМпСТ свидетельствует значительное увеличение концентрации изучаемых маркеров относительно значений группы контроля.

Заключение

Выявлена экспрессия сывороточных МФ в подостром периоде ИМ, свидетельствующая об инициации фиброзирования и как следствие развития ДД через 1 год. Биохимические МФ (PCP, PIPNP, галектин-3), оцененные в подостром периоде ИМ с со-

храненной ФВ, коррелировали с показателями ГД миокарда, что свидетельствует о потенциальном значении их определения для прогнозирования и выявления ДД в постинфарктном периоде.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона” Сибири (Шифр темы: 0546-2015-0012).

Литература/References

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
2. Ferreira JP, Krausy S, Mitchell S, et al. World Heart Federation Roadmap for Heart Failure. *Global Heart*. 2019;14(3):197-214. doi:10.1016/j.ghheart.2019.07.004.
3. Tallquist MD. Cardiac Fibroblast Diversity. *Annu Rev Physiol*. 2020;82:63-78. doi:10.1146/annurev-physiol-021119-034527.
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015;28:1-39. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
5. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, et al. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *Eur. J. Heart Fail*. 2017;19(3):307-13. doi:10.1002/ejhf.694.
6. Stepanova AI, Alexin MN. Possibilities and limitations of speckle-tracking stress echocardiography. *Siberian Medical Journal*. 2019;34(1):10-7. (In Russ.) Степанова А. И., Алехин М. Н. Возможности и ограничения спекл-трекинг стресс-эхокардиографии. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(1):10-7. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-1-10-17.
7. Doucende G, Schuster I, Rupp T, et al. Kinetics of left ventricular strains and torsion during incremental exercise in healthy subjects. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2010;3:586-94. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.943522.
8. Putyatin AN, Kim LB. Extracellular matrix of the heart and postinfarction reparative fibrosis (part 1). *Vestnik SAFU. Series: Biomedical Sciences*. 2016;4:54-66. (In Russ.) Путятин А. Н., Ким Л. Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1). *Вестник САФУ. Серия: Медико-биологические науки*. 2016;4:54-66. doi:10.17238/issn2308-3174.2016.4.54.



Персонализированные подходы к назначению триметазидина в качестве цитопротектора у пациентов с ишемической болезнью сердца

Ромашенко О. В.

Цель. Разработать персонализированный подход к использованию триметазидина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на основании определения критериев прогнозирования цитопротекторного свойства данного препарата при его тестировании *in vitro*.

Материал и методы. Нами было проведено обследование 30 больных с ИБС: стабильной стенокардией напряжения I-III функционального класса с сопутствующей гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью. Пациентам выполняли эхокардиографию, общий и биохимический анализ крови с определением холестерина профиля, креатинфосфокиназы (КФК) общей и МВ-фракции КФК, почечного и печёночного комплекса. Для определения цитопротекторной активности триметазидина исследовали лейкоциты крови больных в условиях *in vitro* методом флуоресцентной микроскопии при помощи инвертированного флуоресцентного микроскопа Eclipse Ti-U (компания Nikon, Япония). Путём окрашивания лейкоцитов флуоресцентными красителями (Calcein AM, Ethidium bromide) определяли живые и мёртвые клетки, рассчитывали индекс жизнеспособности клеток (ИЖ). Материалы обрабатывали статистически, критерии прогнозирования цитопротекторного эффекта триметазидина определяли с помощью прогностического анализа Вальда.

Результаты. При введении триметазидина в пробу с лейкоцитарной взвесью наблюдалось два варианта изменения жизнеспособности клеток: у 60% больных ИЖ повысился, в среднем на 37% (с 23% до 60%, $p < 0,001$), и у 40% пациентов ИЖ снизился, в среднем на 30% (с 54% до 24%, $p < 0,05$).

Выявили ряд условий исходного состояния пациента с ИБС для проявления цитопротекторной активности триметазидина: первая степень сопутствующей артериальной гипертензии; конечный диастолический размер правого желудочка до 30 мм по данным эхокардиографии; нормальный (неатерогенный) холестерин профиль с уровнем общего холестерина в сыворотке крови $< 5,3$ ммоль/л, липопротеидов очень низкой плотности < 1 ммоль/л и коэффициентом атерогенности до 3 усл. ед., признаки разрушения миоцитов и кардиомиоцитов (увеличение уровня КФК общ. в крови > 100 Ед/л и МВ-фракции КФК > 15 Ед/л), нормальная функция печени (по уровню аланинаминотрансферазы < 25 Ед/л), признаки нарушения функции почек (относительно более низкий уровень общего белка в крови < 75 г/л, повышение уровня мочевины > 8 ммоль/л и креатинина крови > 100 мкмоль/л), нормальная тромبوэпителиальная функция крови (по уровню незрелых тромбоцитов $< 5\%$) и состояние резистентности функциональной адаптационной системы человека (по данным общего анализа крови — снижение уровня лимфоцитов крови $< 30\%$ и повышения уровня нейтрофилов крови $> 4Т/л$).

Заключение. По результатам нашего исследования, проведенного *in vitro*, препарат метаболического ряда триметазидин достоверно повышает жизнеспособность клеток (лейкоцитов крови) у 60% пациентов с ИБС, в среднем на

37%. При этом имеется ряд условий исходного соматического статуса больного, которые определяют наличие индивидуальной фармакодинамической мишени для цитопротекторного действия препарата.

Ключевые слова: триметазидин, лейкоциты, жизнеспособность, ишемическая болезнь сердца, пациенты, микроскопия, исследование *in vitro*, персонализированная фармакотерапия.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Автор выражает свою искреннюю благодарность директору НИИ Фармакологии живых систем НИУ “БелГУ” профессору, д.м.н. Покровскому М. В. и руководителю лаборатории клеточных технологий НИИ Фармакологии живых систем доценту, к.б.н. Надеждину С. В. за предоставленную возможность выполнения исследования на базе указанной лаборатории. Автор также выражает свою признательность доценту, к.т.н. Румбешту В. В. за помощь в статистической обработке данных и заведующему отделением кардиологии № 1 доценту, к.м.н. Алфёрову П. К. за оказанное содействие при наборе клинического материала для исследования.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия.

Ромашенко О. В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Медицинского института, ORCID: 0000-0003-2496-5870.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Romashenko@bsu.edu.ru

АГ — артериальная гипертензия, АТФ — аденозинтрифосфат, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЖ — индекс жизнеспособности, КФК — креатинфосфокиназа, ПЖ — правый желудочек, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 25.05.2021

Рецензия получена 11.06.2021

Принята к публикации 18.06.2021



Для цитирования: Ромашенко О. В. Персонализированные подходы к назначению триметазидина в качестве цитопротектора у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4532. doi:10.15829/1560-4071-2021-4532

Personalized trimetazidine prescription as a cytoprotective agent in patients with coronary artery disease

Romashchenko O. V.

Aim. To develop a personalized approach to the trimetazidine use in patients with coronary artery disease (CAD) based on the criteria for predicting the cytoprotective activity tested *in vitro*.

Material and methods. We examined 30 patients with class I-III stable effort angina with concomitant hypertension and heart failure. The patients underwent echocardiography, complete blood count, biochemical tests with determination of the lipid profile, creatine phosphokinase (CPK), CPK-MB, renal and hepatic parameters. To determine the cytoprotective activity of trimetazidine, white blood

cells (WBCs) of patients were examined *in vitro* using an Eclipse Ti-U inverted fluorescence microscope (Nikon, Japan). Living and dead cells were determined by staining WBCs with fluorescent dyes (Calcein AM, Ethidium bromide). Cell viability index (CVI) was calculated. The statistical processing was carried out. The criteria for predicting the trimetazidine cytoprotective effect were determined using Wald statistics.

Results. When trimetazidine was injected into a WBC suspension sample, two types of cell viability changes were observed: in 60% of patients, CVI increased,

on average, by 37% (from 23% to 60%, $p < 0,001$) and in 40% of patients, CVI decreased, on average, by 30% (from 54% to 24%, $p < 0,05$).

A number of conditions of the patient initial status were identified for the manifestation of trimetazidine cytoprotective activity: grade 1 hypertension; right ventricular end diastolic dimension up to 30 mm according to echocardiography; normal lipid profile with a total cholesterol $< 5,3$ mmol/L, very-low-density lipoproteins < 1 mmol/L and an atherogenic coefficient up to 3 CU, myocyte and cardiomyocyte destruction (total CPK > 100 U/L and CPK-MB > 15 U/L), normal liver function (alanine aminotransferase < 25 U/L), renal dysfunction (total protein < 75 g/L, urea > 8 mmol/L and blood creatinine > 100 μ mol/L), normal thrombopoiesis (immature platelet fraction $< 5\%$) and the state of functional adaptive system resistance (blood lymphocytes $< 30\%$ and neutrophils $> 4 \times 10^9$ /L).

Conclusion. According to this *in vitro* analysis, the trimetazidine significantly increases (by an average of 37%) the cell (WBC) viability in 60% of patients with CAD. There are conditions of patient initial status, which specifies an individual pharmacodynamic target for the cytoprotective action of the drug.

Keywords: trimetazidine, leukocytes, viability, coronary artery disease, patients, microscopy, *in vitro*, personalized pharmacotherapy.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The author is grateful to the director of the Research Institute of Pharmacology of Living Systems of the National Research University "Belgorod State University", Professor, Doctor of Medical Science, Pokrovsky M.V. and the head of the laboratory of cell technologies of the Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Candidate of Biological Sciences, associate professor Nadezhdin S.V. for the opportunity to perform research at above laboratory. The author is also grateful to Candidate of Technical Sciences, associate professor Rumbesht V.V. for help in statistical processing and the head of cardiology department № 1, Candidate of Medical Science, associate professor Alferov P.K. for assistance in material collection.

Belgorod National Research University, Belgorod, Russia.

Romashchenko O.V. ORCID: 0000-0003-2496-5870.

Corresponding author: Romashenko@bsu.edu.ru

Received: 25.05.2021 **Revision Received:** 11.06.2021 **Accepted:** 18.06.2021

For citation: Romashchenko O.V. Personalized trimetazidine prescription as a cytoprotective agent in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4532. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4532

Персонализированный подход к выбору лекарственных препаратов в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) обозначен экс-президентом Европейского общества кардиологов Roberto Ferrary как "бриллиантовый" [1]. Широкая распространённость и высокая смертность от ИБС нацеливают на поиск рациональных комбинаций лекарственных средств при лечении больных [2-4]. Принятые стандарты лечения стенокардии напряжения препаратами из групп антиагрегантов, антикоагулянтов, бета-адреноблокаторов, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, нитратов, антагонистов кальция имеют высокий уровень доказательности, однако не обеспечивают в полной мере эффективности лечения [5]. В настоящее время в стандарты лечения стабильной стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности (ХСН) вошел препарат метаболитического типа действия триметазидин, обеспечивающий кардиоцитопротекторный эффект [5, 6].

Направление цитопротекторной фармакотерапии традиционно рассматривается как второстепенное по своей значимости при лечении гипоксических состояний, в т.ч. стенокардии напряжения и ХСН [5, 6]. Вместе с тем, в многочисленных исследованиях было отмечено, что некоторые антиангинальные препараты второй линии обеспечивают такое же снижение частоты приступов стенокардии и улучшение показателей пробы с физической нагрузкой, как и препараты первой линии (бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов), при одинаковой или даже меньшей частоте нежелательных лекарственных реакций. Результаты этих исследований и повседневная клиническая практика свидетельствуют о том, что для достижения лучшего результата в лечении больных хронической ИБС антиан-

гинальные препараты второй линии целесообразно применять не только в случаях непереносимости и недостаточной эффективности препаратов первой линии, но и в сочетании с ними и на более ранних этапах подбора оптимальной схемы лекарственной терапии [7, 8].

Обозначенный экс-президентом Европейского общества кардиологов Roberto Ferrary "бриллиантовый" подход к персонализированному выбору лекарственной терапии хронической ИБС предусматривает необходимость учёта целого ряда индивидуальных особенностей пациента при выборе лекарств: частоты сердечных сокращений, артериального давления, характера сопутствующих заболеваний, наличия нарушений ритма и проводимости, выраженности дисфункции левого желудочка, наиболее вероятного механизма развития коронарной недостаточности [1]. И именно этими факторами, а не классом рекомендаций и уровнем доказательности эффекта того или иного препарата должен определяться выбор фармакотерапии для конкретного пациента [1, 7]. Согласно такому подходу, триметазидин наиболее целесообразно назначать пациентам с низкой частотой сердечных сокращений, дисфункцией левого желудочка, низким артериальным давлением, в дополнение к стандартной терапии [1, 5-7], при микрососудистой стенокардии, сопутствующих сахарному диабету и хронической болезни почек [9-11]. Персонализированный подход к назначению лекарств определяет высокую эффективность и безопасность фармакотерапии [12].

Настоящее исследование выполнено в рамках предложенной концепции персонализированного подхода к назначению триметазидина для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии стабильной стенокардии напряжения.

Поскольку понятие “цитопротекция” подразумевает защиту клеток от повреждения, мы решили изучить непосредственное влияние триметазидина на жизнеспособность клеток пациентов с ИБС в пробах *in vitro*. Подобных работ мы в литературе не встречали.

Экспериментальной моделью изучения жизнеспособности клеток явились лейкоциты крови больных, поскольку они могут отражать внутреннее состояние организма человека и являются легкодоступным материалом для исследования. Эти иммунокомпетентные клетки рассматриваются как своего рода “зеркало гомеостаза”, по которому можно определить характер процесса, лежащего в основе болезни, его тяжесть, прогноз и эффективность терапии [13]. Более того, Jin W, et al. на основании ряда собственных исследований утверждают, что характер повреждений митохондрий в кардиомиоцитах и лейкоцитах периферической крови идентичен: в лейкоцитах отражаются изменения, происходящие в кардиомиоцитах, как в зеркале [14].

Цель исследования: разработать персонализированный подход к использованию триметазидина у пациентов с ИБС на основании определения критериев прогнозирования цитопротекторного свойства данного препарата при его тестировании *in vitro*.

Материал и методы

Нами было проведено обследование 30 больных с ИБС: стабильной стенокардией напряжения I-III функционального класса (ФК) с сопутствующей гипертонической болезнью 1-3 стадии и ХСН I-III ФК (из исследования исключали острый коронарный синдром), поступивших в отделение кардиологии № 1 Белгородской областной клинической больницы Святого Иоасафа с января по июнь 2019г. В группе исследования оказались 20 женщин и 10 мужчин в возрасте от 49 до 81 года, средний возраст пациентов составил $66,0 \pm 2,0$ лет. Пациентам выполняли эхокардиографию, общий и биохимический анализ крови с определением холестерина профиля, креатинфосфокиназы (КФК) общей и МВ-фракции КФК, почечного и печёночного комплекса.

Взятие крови выполняли утром натощак в вакуумную пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Обязательным условием отбора пациентов для исследования было отсутствие рентгеновского излучения на протяжении как минимум 21 дня до забора крови ввиду известного разрушительного действия рентгеновских лучей на лейкоциты крови человека и способности белых клеток крови к полному обновлению состава на протяжении 21 дня при средней продолжительности жизни лейкоцитов 7-9 дней [15].

Для определения жизнеспособности клеток крови лейкоциты (0,5 мл) отбирали вручную микропипеткой в асептических условиях, смешивали с 2 мл питательной среды RPMI-1640 с глутамином (компания ПанЭко, Россия), затем помещали в лунки 24-

луночного планшета по 20 мкл лейкоцитарной суспензии в каждую лунку. Добавляли питательную среду и лекарственный препарат в количестве, необходимом для создания терапевтической концентрации препарата в лунке (0,00525 мг/мл), что соответствует приёму 35 мг триметазидина перорально с 75% биодоступностью. Затем пробы инкубировали в течение 3 ч (время, достаточное для взаимодействия лекарства с клетками) в инкубаторе с 5% содержанием CO₂ при температуре 37° С (условия внутренней среды человека). Через 3 ч инкубации из каждой лунки отбирали 500 мкл надосадочной жидкости и в оставшиеся 500 мкл вносили флуоресцентные красители в конечной концентрации 1 нмоль/мкл для Calcein AM (компания Invitrogen, США), который окрашивает только жизнеспособные клетки и в конечной концентрации 2 нмоль/мкл для Ethidium bromide (компания Sigma-Aldrich, США), который окрашивает только мёртвые клетки [16]. Пробы снова ставили в термостат при тех же условиях ещё на 30 мин (время, достаточное для окрашивания клеток). При разработке схемы эксперимента руководствовались учебным пособием Митрошиной Е. В. и др. (2015) [17].

Результаты оценивали методом флуоресцентной микроскопии при помощи инвертированного микроскопа Eclipse Ti-U (компания Nikon, Япония). Обработку полученных данных проводили с помощью специализированного программного обеспечения EZ-C1 FreeViewer Ver3.90 (компания Nikon).

Проводили подсчёт количества живых и мёртвых клеток, рассчитывали индекс жизнеспособности (ИЖ) клеток по формуле:

$$\text{ИЖ} = \frac{(Z_{\text{живых клеток}} - Z_{\text{мёртвых клеток}})}{Z_{\text{мёртвых клеток}}} * 100,$$

где ИЖ — индекс жизнеспособности (в %), $Z_{\text{живых клеток}}$ — количество живых клеток в 10 полях зрения, $Z_{\text{мёртвых клеток}}$ — количество мёртвых клеток в 10 полях зрения.

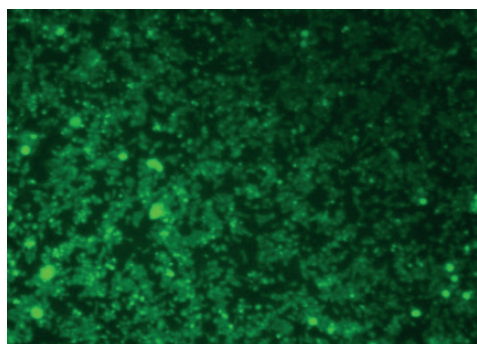
По характеру изменения ИЖ под влиянием препарата, вводимого *in vitro*, судили о наличии у него цитопротекторного свойства по разработанному нами способу (Покровский М. В., Ромащенко О. В., Надеждин С. В., Морозова А. В., Саввина Ю. А. Способ определения цитопротекторного свойства у лекарственного препарата. Свидетельство о ноу-хау № 336 от 9.11.2020. Белгород, НИУ “БелГУ”).

Всего было проанализировано 12 тыс. клеток. Материалы обрабатывали статистически с расчётом среднего арифметического значения, ошибки среднего, оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента. Проводили также прогностический анализ Вальда.

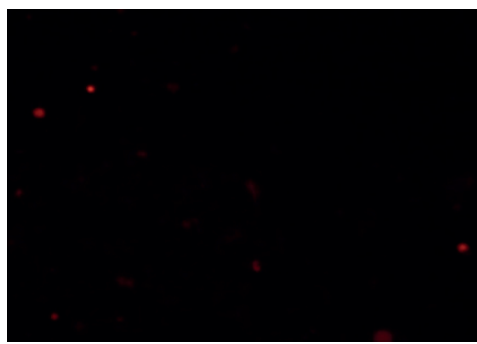
Исследование проводили на базе лаборатории точных технологий НИИ Фармакологии живых систем НИУ “БелГУ”.

Результаты

На рисунках 1А и 1Б показаны микрофотографии живых и мёртвых клеток в полях зрения до внесения

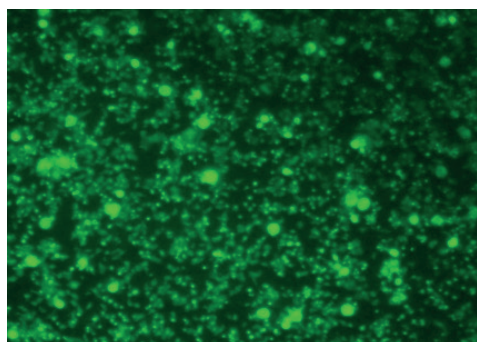


А

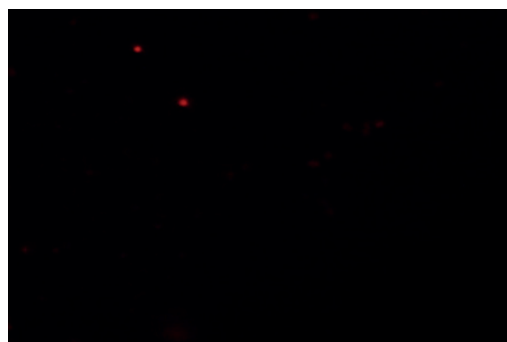


Б

Рис. 1. Свечение мембранных структур живых (А) и мертвых (Б) лейкоцитов в полях зрения без внесения триметазида (красители: Calcein AM и Ethidium bromide). Флуоресцентная микроскопия, ув.Х200.



А



Б

Рис. 2. Свечение мембранных структур живых (А) и мертвых (Б) лейкоцитов в полях зрения лунок, куда вносили триметазидин в терапевтической концентрации (красители: Calcein AM и Ethidium bromide). Флуоресцентная микроскопия, ув.Х200.

триметазида. ИЖ у пациентов с ИБС, в среднем по группе (до внесения триметазида), составил 42%. На рисунках 2А и 2Б показаны микрофотографии живых и мёртвых клеток в полях зрения лунок, куда вносили триметазидин в терапевтической концентрации. ИЖ лейкоцитов у пациентов с ИБС, в среднем по группе, после внесения триметазида существенно не изменился и составил 43%.

Более детальный анализ динамики показателя ИЖ показал два варианта изменения жизнеспособности клеток под влиянием триметазида: у 60% больных ИЖ повысился, в среднем, на 37% (с 23% до 60%, $p < 0,001$) и у 40% пациентов ИЖ снизился, в среднем, на 30% (с 54% до 24%, $p < 0,05$).

Для выяснения причин обнаруженного явления вариативности изменения жизнеспособности клеток после введения триметазида в пробы с лейкоцитарной суспензией пациентов с ИБС и определения прогностических критериев цитопротекторного эффекта данного препарата нами был проведен статистический прогностический анализ Вальда. Получили ряд наиболее значимых параметров исходного состояния больного, которые позволяют спрогнозировать реакцию клеток (лейкоцитов крови) пациента на введение триметазида (табл. 1).

По результатам нашего исследования цитопротекторная активность триметазида зависит от ряда параметров исходного состояния больного и про-

является при следующих условиях: первая степень сопутствующей артериальной гипертензии (АГ); конечный диастолический размер правого желудочка (ПЖ) до 30 мм по данным эхокардиографии; нормальный (неатерогенный) холестериновый профиль с уровнем общего холестерина в сыворотке крови $< 5,3$ ммоль/л, липопротеидов очень низкой плотности < 1 ммоль/л и коэффициентом атерогенности до 3 усл. ед., признаки разрушения миоцитов и кардиомиоцитов (увеличение уровня КФК общ. в крови > 100 Ед/л и МВ-фракции КФК > 15 Ед/л), нормальная функция печени (по уровню аланинаминотрансферазы < 25 Ед/л), признаки нарушения функции почек (относительно более низкий уровень общего белка в крови — < 75 г/л, повышение уровня мочевины — > 8 ммоль/л и креатинина крови — > 100 мкмоль/л), нормальная тромбопоэтическая функция крови (по уровню незрелых тромбоцитов — $< 5\%$) и состояние резистентности функциональной адаптационной системы человека (по данным общего анализа крови — снижения уровня лимфоцитов крови $< 30\%$ и повышения уровня нейтрофилов крови $> 4Т/л$).

Фенотипический профиль пациентов, у которых введение триметазида *in vitro* в терапевтической концентрации ассоциировалось со снижением жизнеспособности клеток, характеризуется: высокой степенью АГ, атерогенным липидным профилем,

Таблица 1

Прогностическая модель проявления цитопротекторной активности триметазида у пациентов с ИБС (по данным тестирования препарата *in vitro*)

| № | Признак | Диапазон | Прогностический коэффициент | Коэффициент информативности (частный) | Коэффициент информативности (общий) |
|----|---|----------|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 1 | КДР ПЖ, мм | <30 | +2 | 0,49 | 1,76 |
| | | от 30 | -7 | 1,27 | |
| 2 | Степень гипертонической болезни | 1 | +5 | 0,49 | 0,57 |
| | | 2 или 3 | -1 | 0,08 | |
| 3 | Общий белок в крови, г/л | <75 | +3 | 0,63 | 1,44 |
| | | от 75 | -4 | 0,81 | |
| 4 | Мочевина в крови, ммоль/л | <8 | -1 | 0,04 | 0,11 |
| | | от 8 | +1 | 0,07 | |
| 5 | Креатинин крови, мкмоль/л | <100 | -4 | 0,95 | 2,05 |
| | | от 100 | +5 | 1,10 | |
| 6 | Холестерин крови, ммоль/л | <5,3 | +5 | 1,48 | 3,92 |
| | | ≥5,3 | -8 | 2,44 | |
| 7 | Уровень липопротеидов очень низкой плотности в крови, ммоль/л | <1 | +2 | 0,19 | 0,57 |
| | | ≥1 | -3 | 0,38 | |
| 8 | Коэффициент атерогенности, усл. ед. | <3 | +4 | 0,92 | 2,79 |
| | | ≥3 | -7 | 1,87 | |
| 9 | Аланин-аминотрансфераза, Ед/л | <25 | +4 | 1,08 | 3,13 |
| | | ≥25 | -8 | 2,05 | |
| 10 | КФК общая, Ед/л | <100 | -4 | 0,79 | 1,80 |
| | | ≥100 | +5 | 1,00 | |
| 11 | МВ-фракция КФК, Ед/л | <15 | -3 | 0,50 | 1,01 |
| | | ≥15 | +3 | 0,50 | |
| 12 | Незрелые тромбоциты, % | <5 | +4 | 1,08 | 2,83 |
| | | ≥5 | -7 | 1,75 | |
| 13 | Лимфоциты крови, % | <30 | +3 | 0,52 | 1,09 |
| | | ≥30 | -3 | 0,58 | |
| 14 | Нейтрофилы крови, Т/л | <4 | -3 | 0,56 | 1,14 |
| | | ≥4 | +3 | 0,58 | |

Примечание: положительный прогностический коэффициент свидетельствует о прогнозировании проявления цитопротекторного свойства триметазида у пациента, отрицательный прогностический коэффициент свидетельствует о прогнозировании отсутствия проявления цитопротекторного эффекта триметазида.

Сокращения: КДР — конечно-диастолический размер, КФК — креатинфосфокиназа, ПЖ — правый желудочек.

расширением ПЖ, нарушением тромбопоэза, истощением функциональных резервов системы адаптации, нарушенной функцией печени при отсутствии признаков разрушения клеток сердца, скелетных мышц и почек.

Обсуждение

Согласно официальной инструкции по медицинскому применению и литературным данным, триметазидин относится к антиангинальным средствам, механизм действия которого обусловлен предотвращением снижения внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) в состоянии гипоксии [18, 19]. Данный лекарственный препарат блокирует 3-кетоацил-коэнзим А-тиолазу, один из ферментов бета-окисления жирных кислот, в результате чего увеличивается окисление глюкозы [19, 20].

Поскольку в условиях ишемии имеется дефицит кислорода, извлечение энергии из углеводов оказывается более экономным, нежели из жирных кислот. В метаболической цепи синтеза АТФ при окислении глюкозы на одну молекулу АТФ требуется на 35-40% меньше кислорода, чем при окислении жирных кислот. При этом экономия кислорода обеспечивается не только за счёт особенностей метаболического цикла окисления глюкозы (до 20%), но и за счёт отсутствия необходимости поступления жирных кислот в митохондрии (~15-20%), активный транспорт которых требует дополнительных затрат АТФ [10]. На наш взгляд, описанный механизм экономии внутриклеточной энергии при введении триметазида вполне объясняет обнаруженное нами явление повышения жизнеспособности клеток под влиянием данного препарата,

ПРЕДУКТАЛ® ОД

Триметазидин 80 мг

ДЕЙСТВУЕТ
В МИТОХонДРИЯХ
КАРДИОМИОЦИТОВ

// СПОСОБСТВУЕТ УМЕНЬШЕНИЮ
частоты приступов стенокардии^{1,2}

// УВЕЛИЧИВАЕТ
переносимость физической нагрузки^{1,2}

// СОХРАНЯЕТ
уровень АТФ в клетке¹

ЛЕЧИТ СТЕНОКАРДИЮ ТАМ, ГДЕ ОНА ВОЗНИКАЕТ

Предуктал ОД показан в качестве длительной терапии стабильной стенокардии.



СОСТАВ*. 1 капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***. Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***. Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с нарушением функции почек/пожилые пациенты: у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***. Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтазной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. Беременность и период грудного вскармливания. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует вновь оценить степень поражения коронарных артерий и при необходимости адаптировать лечение (лекарственную терапию или возможное проведение процедуры реваскуляризации). Триметазидин может вызывать или усугублять симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***. ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ*. Применение препарата Предуктал® ОД во время беременности противопоказано. При необходимости применения препарата Предуктал® ОД в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ***. Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Часто: головокружение, головная боль, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, астеня. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общим недомоганием, головокружением или падением, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. **Неустойчивой частоты:** симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), вертиго, запор, острый генерализованный экзантамоподобный пулстез, ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ПЕРЕДОЗИРОВКА***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА***. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА***. Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из фольги ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 9 капсул в блистер из фольги ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению. Регистрационное удостоверение: ЛП-003410.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Предуктал® ОД. 2. Glezer M., CHOICE-2 study investigators. The effectiveness of trimetazidine treatment in patients with stable angina pectoris of various durations: results from the CHOICE-2 study. Adv Ther. 2018;35:1103-1113. doi: 10.1007/s12325-018-0674-4.

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701



вводимого *in vitro* в кровь пациентов с ИБС. В наших предыдущих экспериментальных исследованиях было показано увеличение количества АТФ в гомогенате миокарда крыс с моделированной ишемией миокарда, получавших триметазидин [21]. Кроме того, есть ряд публикаций, в которых описана способность триметазидина подавлять апоптоз клеток [18, 20], что тоже согласуется с нашими результатами.

Полученные нами данные о цитопротекторной активности триметазидина преимущественно при мягкой АГ, при нормальных значениях размеров сердца, неатерогенном липидном профиле, нормальной тромбопоэтической функции крови и состоянии резистентности функциональной системы адаптации, на наш взгляд, могут свидетельствовать о необходимости наиболее раннего назначения данного лекарственного препарата, у пациентов с неотяжёлым течением заболевания. Данная позиция подтверждается мнением ведущих учёных нашей страны [7]. Важным результатом можно считать обнаруженную нами способность триметазидина повышать жизнеспособность клеток именно у тех пациентов, у которых исходно имеются признаки разрушения кардиомиоцитов, а также клеток скелетной мускулатуры. Другими словами, триметазидин восстанавливает, оживляет исходно повреждённые клетки сердца и скелетных мышц. В то время, как кардиоцитопротекторное действие триметазидина известно давно и является фармакодинамической мишенью данного препарата [18-20, 22], его положительное влияние на состояние скелетных мышц обсуждается мало. Есть мнение ряда авторов, что, помимо улучшения функции сердца, триметазидин способствует изменению общего метаболизма, что может вносить вклад в общий положительный эффект препарата [23, 24]. Доказанное положительное влияние триметазидина на показатели переносимости физических нагрузок у пациентов с ИБС и ХСН [7, 9, 18] может быть обусловлено не только улучшением функции сердца, но и укреплением скелетной мускулатуры. По всей видимости, триметазидин наиболее тропен к тем органам, которые характеризуются высокой скоростью метаболизма жирных кислот. К таким органам относят сердце, скелетные мышцы, печень и почки [25]. Обнаруженное нами свойство триметазидина повышать жизнеспособность клеток у пациентов с признаками нарушения функции почек подтверждает данное предположение. Другими авторами было доказано нефропротекторное действие триметазидина при включении его в терапию больных ИБС и ХСН в сочетании с хронической болезнью почек 3 стадии [26]. В нашем исследовании показана важность сохранения функции печени для проявления цитопротекторной активности триметазидина, что, вероятно, может быть связано с особенностями биотрансформации данного лекарственного препарата.

Безусловно, обращает на себя внимание обнаруженный факт снижения жизнеспособности клеток у части пациентов с ИБС под влиянием триметазидина, вводимого *in vitro* в терапевтической концентрации. Фенотипический профиль таких больных характеризуется высокой степенью АГ, проатерогенным липидным профилем, расширением ПЖ сердца, нарушением тромбопоэза, истощением функциональных резервов системы адаптации, нарушенной функцией печени при отсутствии признаков разрушения клеток сердца, скелетных мышц и почек. По всей видимости, к таким пациентам нужно разработать иной подход и провести дополнительные исследования с разными дозами триметазидина и разной длительностью экспозиции данного лекарственного препарата. Возможно, положительный эффект триметазидина может быть достигнут и у этих пациентов, однако не в стандартном терапевтическом режиме.

О важности подбора оптимального дозового режима и длительности применения энерготропных средств свидетельствует возможность ухудшения состояния больных с прогрессированием основного заболевания при длительном их применении [26]. Существенное нарушение окисления жирных кислот, подобно воспалению и ненормальному клеточному росту, способно вызывать повреждение и гибель кардиомиоцитов [25].

Несмотря на общность патогенетических механизмов развития ИБС, у каждого конкретного пациента есть свой индивидуальный фенотипический профиль заболевания, свой исходный метаболический статус, требующий грамотной медикаментозной коррекции. Поскольку точкой приложения действия триметазидина является фермент, регулирующий бета-окисление жирных кислот, вследствие чего изменяется энергетический обмен клетки, для проявления максимальной эффективности и безопасности действия данного лекарственного препарата необходимо наличие индивидуальной фармакодинамической мишени.

Заключение

По результатам нашего исследования, проведенного *in vitro*, препарат метаболического ряда триметазидин достоверно повышает жизнеспособность клеток (лейкоцитов крови) у 60% пациентов с ИБС, в среднем на 37%. При этом имеется ряд условий исходного соматического статуса больного, которые определяют наличие индивидуальной фармакодинамической мишени для цитопротекторного действия препарата.

1. При введении триметазидина в пробу с лейкоцитарной взвесью, выделенной из крови пациентов с ИБС, наблюдали два варианта изменения жизнеспособности клеток: у 60% больных ИЖ повысился,

в среднем на 37% (с 23% до 60%, $p < 0,001$), и у 40% пациентов ИЖ снизился, в среднем на 30% (с 54% до 24%, $p < 0,05$).

2. Определили ряд условий исходного состояния пациента с ИБС для проявления цитопротекторной активности триметазидина: первая степень сопутствующей АГ; конечный диастолический размер ПЖ до 30 мм по данным эхокардиографии; нормальный (неатерогенный) холестерин профиль с уровнем общего холестерина в сыворотке крови $< 5,3$ ммоль/л, липопротеидов очень низкой плотности < 1 ммоль/л и коэффициентом атерогенности до 3 усл. ед., признаки разрушения миоцитов и кардиомиоцитов (увеличение уровня КФК общ. в крови > 100 Ед/л и МВ-фракции КФК > 15 Ед/л), нормальная функция печени (по уровню аланинаминотрансферазы < 25 Ед/л), признаки нарушения функции почек (относительно более низкий уровень общего белка в крови — < 75 г/л, повышение уровня мочевины — > 8 ммоль/л и креатинина крови — > 100 мкмоль/л), нормальная тромбопоэтическая функция крови (по уровню незрелых тромбоцитов — $< 5\%$) и состояние резистентности функциональной адаптационной системы человека (по данным общего анализа крови — снижения уровня лимфоцитов крови $< 30\%$ и повышения уровня нейтрофилов крови $> 4Т/л$).

Литература/References

- Ferrary R, Camici P, Crea F, et al. Expert consensus document: a "diamond" approach to personalized treatment of angina. *Nature Reviews. Cardiology*. 2018;15(2):120-32. doi:10.1038/nrcardio.2017.131.
- Gruzdeva AA, Khokhlov AL, Ilyin MV. Risk management strategy for preventing the reduced treatment effectiveness from the position of drug interactions and polypharmacy in patients with coronary heart disease. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(4):85-92. doi:10.3897/rrpharmacology.6.60164.
- Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, et al. Critical aspects of the management of stable coronary artery disease in primary care practice or how to increase the efficacy of evidence-based pharmacological therapy? *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(3):15-20. doi:10.3897/rrpharmacology.6.53615.
- Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, et al. Medication adherence in patients with stable coronary artery disease in primary care. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(2):97-103. doi:10.3897/rrpharmacology.6.54130.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;1(1):7-81. (In Russ.) Пониковский П, Воорс А, Анкер С и др. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;1(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
- Glezer MG, Karpov YuA, Perepech NB, et al. Modern approaches to symptomatic therapy of chronic ischemic heart disease. *Atmosphere. Cardiology News*. 2019;4:21-6. (In Russ.) Глезер М. Г., Карпов Ю. А., Перепеч Н. Б. и др. Современные подходы к симптоматической терапии хронической ишемической болезни сердца. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2019;4:21-6. doi:10.24411/2076-4189-2019-12171.
- Peng S, Zhao M, Wan J, et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):780-5. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.149.
- Galin PYu, Gubanov TG. Clinical effectiveness of the modified release trimetazidine in microvascular angina. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;12(12):84-9. (In Russ.) Галин П. Ю., Губанов Т. Г. Клиническая эффективность триметазидина МВ при микрососудистой стенокардии. *Российский кардиологический журнал*. 2016;12(12):84-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-84-89.
- Kochetkova IV, Chernykh TM, Panyushkina GM. An experience of trimetazidine usage in comorbidity. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;3(3):37-42. (In Russ.) Кочеткова И. В., Черных Т. М., Панюшкина Г. М. Опыт применения триметазидина у пациентов с коморбидной патологией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;3(3):37-42. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-37-42.
- Koziova NA, Kolegova II, Surovtseva MV. Trimetazidine influence on filtration and tubulointerstitial function of kidneys in ischemic heart disease patients with chronic heart failure and renal dysfunction. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;1(1):57-62. (In Russ.) Козиолова Н. А., Колегова И. И., Суворцева М. В. Влияние триметазидина на показатели фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в сочетании с ренальной дисфункцией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;1(1):57-62. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-57-62.
- Petrov VI, Shishimorov IN, Magnitskaya OV, et al. Personalized medicine: evolution of methodology and problems of practical implementation. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2016;1(57):3-11. (In Russ.) Петров В. И., Шишиморов И. Н., Магницкая О. В. и др. Персонализированная медицина: эволюция методологии и проблемы проблемы практического внедрения. *Вестник ВолгГМУ*. 2016;1(57):3-11.
- Uzenbaeva LB, Kizhina AG, Ilyukha VA, et al. Morphology and composition of peripheral blood cells during hibernation in bats (chiroptera, vespertilionidae) of northwestern Russia. *Biology Bulletin*. 2019;46(4):398-406. doi:10.1134/S1062359019030130.
- Wei J, Gao D-F, Wang H, et al. Impairment of myocardial mitochondria in viral myocardial disease and its reflective window in peripheral cells. *PLOS ONE*. 2014;31:1-18. doi:10.1371/journal.pone.0116239.
- Brubaker LH, Essig LJ, Mengel CE. Neutrophil life span in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1977;50(4):657-62.
- Larionov PM, Malov AN, Mandrik MM, et al. Changes in the spectrum of laser-induced fluorescence of myocardial tissue as its viability decreases. *Journal of Applied Spectroscopy*. 2003;70(1):38-42. (In Russ.) Ларионов П. М., Малов А. Н., Мандрик М. М. и др. Изменение спектра лазерно-индуцированной флуоресценции ткани миокарда по мере снижения ее жизнеспособности. *Журнал прикладной спектроскопии*. 2003;70(1):38-42. doi:10.1023/A:1023212206592.
- Mitroshina EV, Mishchenko TA, Vedunova MV. Determination of the viability of cell cultures. Study guide. Nizhny Novgorod. 2015. 21 p. (In Russ.) Митрошина Е. В., Мищенко Т. А., Ведунова М. В. Определение жизнеспособности клеточных культур. Учебно-методическое пособие. Нижний Новгород. 2015. 21 с.

18. Lopatin YuM, Rosano G, Fragasso G, et al. Rationale for application, and benefits of trimetazidine in heart failure by its influence of myocardium metabolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):70-9. (In Russ.) Лопатин Ю. М., Розано Джузеппе М. К., Фрагассо Габриэль и др. Обоснование применения и преимущества триметазидина при сердечной недостаточности, обусловленные его влиянием на метаболизм миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):70-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-70-7.
19. Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk, G, et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *International Journal of Cardiology*. 2019;293:39-44. doi:10.1016/j.ijcard.2019.05.063.
20. Glezer MG, Astashkin EI, Novikova MV. The mechanism of action of the metabolic cytoprotector trimetazidine in acute ischemia-reperfusion injury. *Cardiosomatics*. 2014;5(2):24-30. (In Russ.) Глезер М. Г., Асташкин Е. И., Новикова М. В. Механизм действия метаболического цитопротектора триметазидина при остром ишемически-реперфузионном повреждении. *Кардиосоматика*. 2014;5(2):24-30.
21. Romashchenko OV. Clinical and experimental study of trimetazidine in myocardial ischemia. *Cardiosomatics*. 2013;4(2):11-5. (In Russ.) Ромащенко О. В. Клинико-экспериментальное исследование триметазидина при ишемии миокарда. *Кардиосоматика*. 2013;4(2):11-5.
22. Pavlovets VP, Khudoev ES, Mashchuk VN. The effect of trimetazidine on the concentration of biochemical markers of myocardial damage in the treatment of breast cancer. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;4(132) Suppl. 1:66. (In Russ.) Павловец В. П., Худоев Э. С., Машук В. Н. Влияние триметазидина на концентрацию биохимических маркеров повреждения миокарда при лечении рака молочной железы. *Российский кардиологический журнал*. 2016;4(132)приложение 1:66.
23. Gordeev IG, Luchinkina EE, Taratukhin EO. Cytoprotection with trimetazidine MB: recent data. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(5):123-6. (In Russ.) Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Таратухин Е. О. Цитопротекция триметазидином MB: современные данные. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(5):123-6. doi:10.15829/1560-4071-2015-5-123-126.
24. Fragasso G, Salemo A, Lattuada G, et al. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. *Heart*. 2011;97(18):1495-500. doi:10.1136/hrt.2011.226332.
25. Astashkin EI, Glezer MG. The influence of aging on some key stages of the energy metabolism of cardiomyocytes. *Clinical Gerontology*. 2008;11:3-10. (In Russ.) Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Влияние старения на некоторые ключевые этапы энергетического обмена кардиомиоцитов. *Клиническая геронтология*. 2008;11:3-10.
26. Novikov VE, Levchenkova OS, Ivantsova EN. Prospects for the use of antihypoxants in the treatment of mitochondrial dysfunctions. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(1):41-55. (In Russ.) Новиков В. Е., Левченкова О. С., Иванцова Е. Н. Перспективы применения антигипоксантов в лечении митохондриальных дисфункций. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020;19(1):41-55.



Подходы к лечению неконтролируемой артериальной гипертензии. Место препарата Физиотенз®

Терещенко С. Н.¹, Руксин В. В.², Гапонова Н. И.^{3,4}, Ткачева О. Н.⁵, Дупляков Д. В.⁶, Скибицкий В. В.⁷

В статье рассматриваются вопросы помощи пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией. Отмечается, что в Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) отсутствует диагноз “гипертонический криз”, что затрудняет учет эпидемиологических показателей. В новых клинических рекомендациях Российского кардиологического общества вместо термина “неосложненный гипертонический криз” был предложен термин “внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение артериального давления (АД)” для описания клинической ситуации, характеризующейся выраженным повышением АД без поражения органов-мишеней. Поскольку термин “неосложненный гипертонический криз” не рекомендован к применению, но данное клиническое состояние пациентов часто встречается в реальной клинической практике, целесообразно заменить данный термин на “резкое повышение АД, не сопровождающееся поражением органов-мишеней” или “внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение АД”. При этом данные о том, что у пациентов с неосложненным гипертоническим кризом более быстрое снижение АД имеет преимущество по сравнению с начальной тактикой подбора стандартной терапии медленно действующими антигипертензивными препаратами по влиянию на риск развития осложнений, отсутствуют. Препарат Физиотенз® снижает АД плавно, без резких падений, при этом обладая положительными фармакокинетическими особенностями. Рассматриваются вопросы пересмотра текущих подходов к антигипертензивной терапии пациентов с частыми подъемами АД, а также вопросы использования оригинальных препаратов и дженериков.

Ключевые слова: гипертонический криз, неконтролируемая артериальная гипертензия, Физиотенз, моксонидин, клинические рекомендации.

Отношения и деятельность. Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки со стороны фармацевтических компаний при создании данной статьи.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва; ⁴Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А. С. Пучкова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ⁵Российский геронтологический научно-клинический

центр ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ⁶ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер Минздрава России, Самара; ⁷ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Терещенко С. Н. — профессор, д.м.н., руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Руксин В. В. — д.м.н., профессор кафедры Скорой медицинской помощи, ORCID: нет, Гапонова Н. И.* — д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи, главный внештатный специалист по терапии, ORCID: 0000-0003-4274-6401, Ткачева О. Н. — профессор, д.м.н., Главный внештатный специалист-гериятр Минздрава России, директор обособленного структурного подразделения, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Скибицкий В. В. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4855-418X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nade-gaponova@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, ГК — гипертонический криз, ДАД — диастолическое артериальное давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, SR — модифицированное высвобождение.

Рукопись получена 18.05.2021

Рецензия получена 11.06.2021

Принята к публикации 18.06.2021



Для цитирования: Терещенко С. Н., Руксин В. В., Гапонова Н. И., Ткачева О. Н., Дупляков Д. В., Скибицкий В. В. Подходы к лечению неконтролируемой артериальной гипертензии. Место препарата Физиотенз®. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4535. doi:10.15829/1560-4071-2021-4535

Approaches to the treatment of uncontrolled hypertension. Place of the Physiotens®

Tereshchenko S. N.¹, Ruksin V. V.², Gaponova N. I.^{3,4}, Tkacheva O. N.⁵, Duplyakov D. V.⁶, Skibitsky V. V.⁷

The paper discusses the issues of managing uncontrolled hypertension. It is noted that in the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10), there is no diagnosis “hypertensive crisis”, which complicates the epidemiological estimates. In the new Russian Society of Cardiology guidelines, instead of using the term “uncomplicated hypertensive crisis”, the term “sudden pronounced individually relevant blood pressure (BP) increase” was proposed to describe pronounced BP increase without target organ damage. Since the term “uncomplicated hypertensive crisis” is not recommended for use, but this condition is often diagnosed in practice, it is advisable to replace this term with “sharp BP increase not accompanied by target organ damage” or “sudden pronounced individually relevant BP increase”. At the same time, there is no evidence that in patients with uncomplicated hypertensive crisis, a more rapid BP decrease is more effective over the standard antihypertensive therapy in relation to the risk of complications. The drug Physiotens® lowers BP smoothly and without sudden falls, while having favorable pharmacokinetics. The issues of revising the current approaches to antihypertensive therapy in patients with frequent BP increases, as well as the use of original drugs and generics are considered.

Keywords: hypertensive crisis, uncontrolled hypertension, Physiotens, moxonidine, clinical guidelines.

Relationships and Activities. The authors declared absence of any financial support from pharmaceutical companies when creating this article.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ³Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; ⁴A. S. Puchkov Moscow Emergency Medical Care Station, Moscow; ⁵Russian Gerontology Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁶Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ⁷Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Ruksin V. V. ORCID: none, Gaponova N. I.* ORCID: 0000-0003-4274-6401, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Skibitsky V. V. ORCID: 0000-0002-4855-418X.

*Corresponding author:
nade-gaponova@yandex.ru

Received: 18.05.2021 Revision Received: 11.06.2021 Accepted: 18.06.2021

For citation: Tereshchenko S. N., Ruksin V. V., Gaponova N. I., Tkacheva O. N., Duplyakov D. V., Skibitsky V. V. Approaches to the treatment of uncontrolled hypertension. Place of the Physiotens®. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4535. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4535

Артериальная гипертензия (АГ) — один из ведущих факторов риска сердечно-сосудистой, общей, а также преждевременной смертности [1]. Распространенность и бремя АГ растет во всем мире, особенно, в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. В 2005г прогнозировалось увеличение глобального бремени АГ с примерно 0,9 млрд в 2000г до 1,6 млрд в 2025г [2], при этом в 2010г глобальное бремя оценивалось уже в 1,4 млрд человек (31,1% взрослого населения мира), таким образом, к 2025г оно, вероятно, значительно превысит 1,6 млрд [3]. Распространенность гипертонии во всем мире растет из-за старения населения, а также увеличения воздействия факторов риска, связанных с образом жизни: высоким потреблением натрия, низким потреблением калия, недостатком физической активности и т.д. [3].

Распространенность АГ в российской популяции в 2014г, согласно данным исследования ЭССЕ-РФ, составила 44% среди взрослого населения 25-64 лет, при этом лишь 42,9% мужчин и 53,7% женщин с АГ, принимающих антигипертензивные препараты (АГП), контролируют артериальное давление (АД) [4, 5]. Однако при применении новых американских критериев [6] распространенность АГ во взрослой популяции увеличится до 71,2% [7]. Целевых значений АД в российской популяции пациентов с АГ достигает лишь каждый четвертый пациент. Среди основных проблем, препятствующих достижению целевых показателей, можно отметить низкую осведомленность пациентов о заболевании, низкую комплаентность, отсутствие повсеместной доступности квалифицированной медицинской помощи, качественного обследования и современных препаратов.

При недостаточном контроле АД течение АГ сопровождается высокой частотой гипертонических кризов (ГК), а также эпизодов выраженного повышения АД без поражения органов-мишеней. Так, самые частые неотложные состояния связаны именно с повышением АД: на их долю приходится ~20% обращений в службу скорой медицинской помощи [8]. Общее число вызовов скорой медицинской помощи в Москве в связи с АГ превышает 400 тыс., при этом >20% из них связаны с ГК [9]. Высокая частота обращений за медицинской помощью пациентов с выраженным повышением АД без поражения органов-мишеней связана с тем, что резкое повышение АД, как правило, сопровождается субъективными симптомами (головной болью, головокружением, тошнотой и вегетативными симптомами), которые

снижают качество жизни и работоспособность пациента [10]. При этом необходимо учитывать, что при оценке частоты повторных вызовов доля к пациентам с АГ составляет ~7%, однако при статистическом учете адресов, на которые осуществляются вызовы к таким пациентам, данный показатель увеличивается до 33%. В структуре повторных вызовов основную долю пациентов составляют больные в возрасте 61-80 лет. Чуть меньше трети вызовов приходится на пациентов старше 81 года. В связи с этим возрастает нагрузка на бригады скорой медицинской помощи.

В то же время необходимо отметить, что в Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) отсутствует диагноз “ГК”, что затрудняет учет эпидемиологических показателей данного симптомокомплекса. В недавно обновленных европейских и российских клинических рекомендациях по лечению АГ произошло уточнение понятия “ГК” [11, 12]. Согласно новому определению, ГК — это состояние, вызванное значительным повышением АД, ассоциирующееся с острым поражением органов-мишеней, нередко жизнеугрожающим, требующее немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД, обычно с помощью внутривенной терапии АГП и в условиях стационара. Ранее использовавшийся термин “неосложненный ГК”, описывавший пациентов со значительным повышением АД, но без признаков острых изменений в органах-мишенях, в настоящее время не рекомендован к использованию. Экспертами Российского кардиологического общества для описания клинической ситуации, характеризующейся выраженным повышением АД без поражения органов-мишеней, было предложено использовать термин “внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение АД” [10].

Изменения терминологии связаны с отсутствием доказательных данных о том, что у пациентов с неосложненным ГК эффективность начальной тактики более быстрого снижения АД имеет преимущества по сравнению с начальной тактикой подбора стандартной терапии медленно действующими АГП по влиянию на риск развития осложнений [13]. Кроме того, прогноз пациентов, у которых диагностирован “неосложненный” ГК, не отличается от прогноза пациентов при ранее неэффективно леченной АГ, у которых начато применение стандартной терапии [13]. В то же время изменение терминологии не опровергает необходимость лечить эпизодическое повышение АД. Сохраняют свою актуальность необходимость подбора/коррекции базовой антигипер-

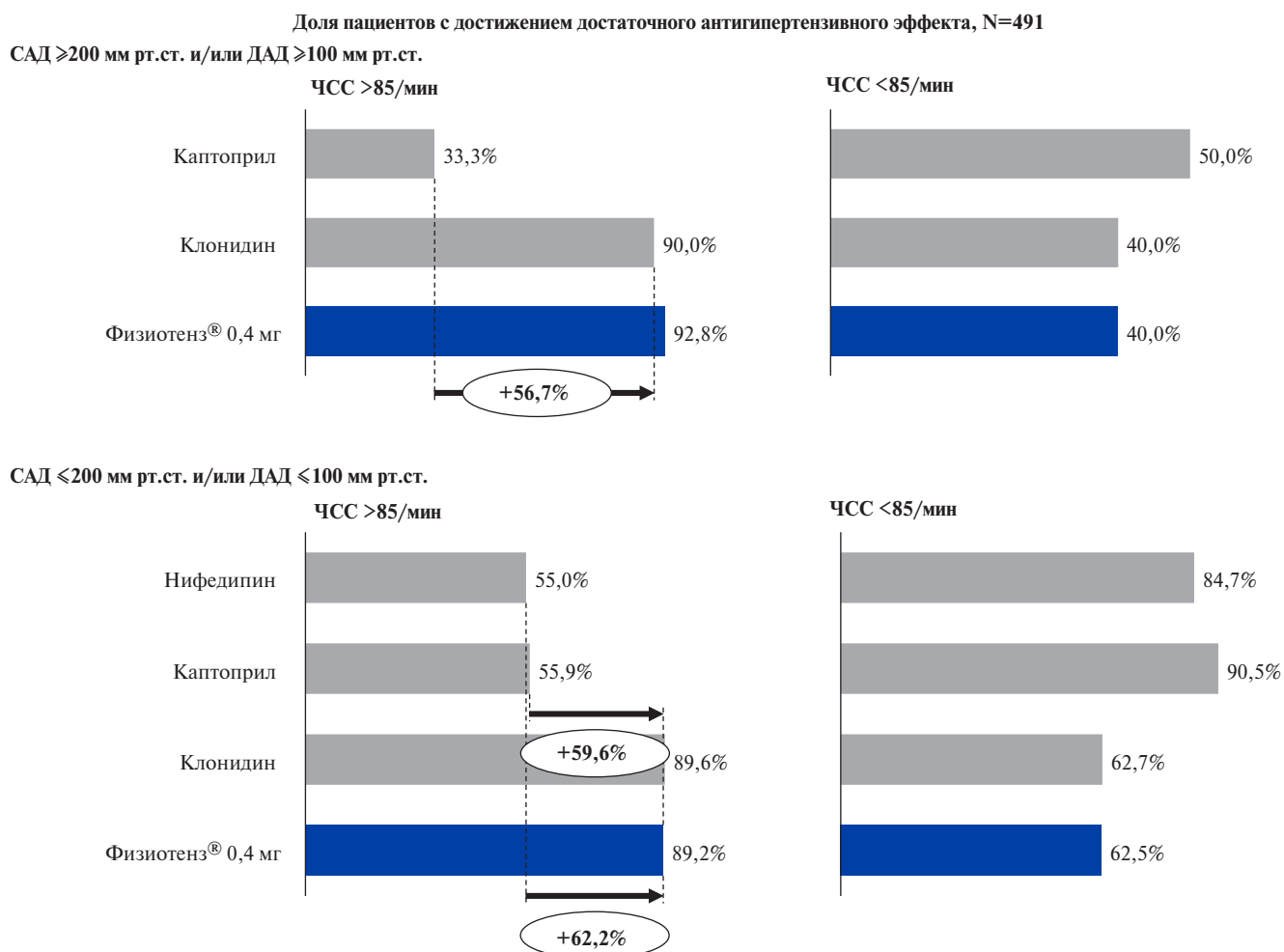


Рис. 1. Эффективность АГП при АГ, не угрожающей жизни, через 30 мин после назначения [16].

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

тензивной терапии, а также необходимость терапии больных с симптоматическим повышением АД.

Развитие ГК можно заподозрить при значительном повышении АД и появлении одного из следующих признаков: сильная головная боль, боли в грудной клетке, одышка, сонливость, растерянность, нарушения зрения, любой из признаков инсульта. Выбор медикаментозной терапии при неконтролируемой АГ должен проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями, сопровождаемая тщательным контролем АД до достижения целевых значений. Основой антигипертензивной терапии для снижения АД и уменьшения риска сердечно-сосудистых событий являются 5 классов АГП: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-II, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики. Кроме того, рациональным дополнением к терапии АГ являются препараты центрального действия, единственным представителем которых в России является моксонидин.

Механизм действия моксонидина связан со снижением активации симпатической нервной системы посредством селективной стимуляции имидазолинчувствительных рецепторов в стволовых структурах мозга. Основным эффектом препарата является снижение общего периферического сосудистого сопротивления и АД. Моксонидин разрабатывался как альтернатива клонидину, с которым сопоставим по выраженности антигипертензивного эффекта, но с меньшей вероятностью вызывает развитие сонливости и сухости во рту, что связано с более низким сродством к альфа-2-адренорецепторам [14]. Эта же селективность объясняет отсутствие “рикошетной” гипертонии, иногда развивающейся после отмены клонидина.

В ситуации внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД применение данной группы препаратов, в частности моксонидина, является обоснованным с точки зрения фармакологических характеристик (быстрое начало действия — максимальная концентрация в сыворотке дости-

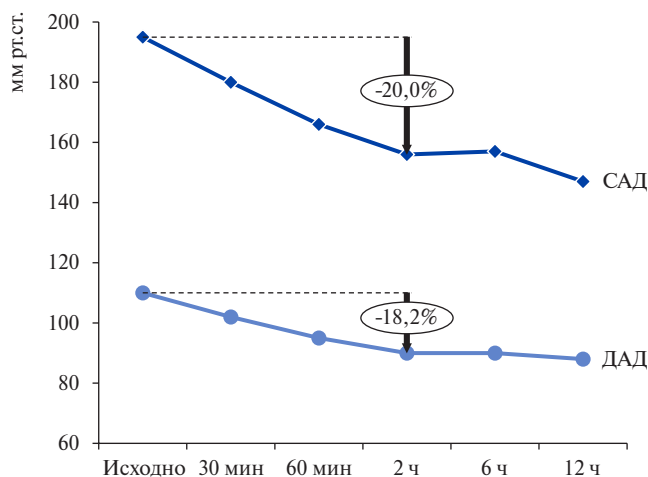


Рис. 2. Динамика САД и ДАД после приема препарата Физиотенз® 0,4 мг перорально [15].

Примечание: АД снижалось постепенно (не более 25% за первые 2 ч), эффект развивался в течение 30 мин, N=225.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

гается примерно через 1 ч, короткий период полувыведения — 2,5 ч и 5,0 ч для метаболита с низкой активностью, всасывается ~90% дозы препарата, принятой внутрь, высокая биодоступность (88%) за счет отсутствия метаболизма при первом прохождении через печень, отсутствие влияния приема пищи на фармакокинетику), доказанной эффективности снижения АД при его резком повышении и возможности комбинации с любым другим классом АГП [15, 30, 31]. Несомненным преимуществом моксонидина является возможность его применения при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении АД у пациентов, получающих другие блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), без увеличения риска ухудшения функции почек. Применение каптоприла в данной ситуации не рекомендовано [9].

Согласно данным исследования профессора Руксина В. В. (2011) [16], моксонидин (Физиотенз®) эффективно снижал АД при умеренном и выраженном повышении и высокой симпатической активности (рис. 1). По данным исследования AVES, после однократного приема внутрь моксонидина (Физиотенз®) в дозе 0,4 мг или каптоприла в дозе 25 мг антигипертензивный эффект в виде достоверного снижения систолического АД (САД) в обеих группах достигался через 30 мин, диастолического АД (ДАД) — через 60 мин от начала терапии, при этом степень снижения АД не превышала 25% от исходного уровня (рис. 2). Было выявлено преимущество моксонидина в отношении длительности антигипертензивного действия с устойчивым снижением уровня АД на протяжении всего периода наблюдения (до 24 ч),

а также улучшение клинического состояния пациентов в виде снижения интенсивности головной боли, боли в груди, психомоторного возбуждения и других симптомов. В группе моксонидина доля пациентов с эффективностью лечения выше удовлетворительной была больше на 26,9%, а с переносимостью терапии выше удовлетворительной — на 18,8%, по сравнению с пациентами, получавшими каптоприл [15].

Следует отметить, что осторожный и взвешенный подход к назначению АГП особенно актуален в случае с пациентами пожилого возраста, которые составляют основную массу пациентов, к которым совершаются выезды бригад скорой медицинской помощи. Необходимо учитывать, что ГК у пожилых пациентов имеет свои особенности: риск осложненного ГК выше, чем у пациентов молодого возраста, высокая частота поражения органов-мишеней, ГК сопровождается нарушениями памяти, отсутствием выраженных вегетативных симптомов. Кроме того, в пожилом возрасте необходимо учитывать полиморбидность и сопутствующую терапию. Таким образом, внезапное повышение АД у пациентов пожилого возраста представляет собой большую проблему. Среди подходов, применяемых при снижении АД при ГК у пожилых пациентов, можно отметить индивидуальный уровень целевого АД, контроль ортостатической гипотонии, а также медленное титрование доз препаратов, избегание агрессивного снижения АД. Для пациентов моложе 80 лет пороговым значением клинического АД для инициации лечения является АД равное или >140/90 мм рт.ст., тогда как для пациентов старше 80 лет — равное или >160/90 мм рт.ст. У пациентов со значительным постуральным снижением АД или симптомами гипотонии целевые уровни должны основываться на уровне АД в положении стоя.

Данные исследования COMPASS показывают, что на фоне терапии моксонидином в течение 12 мес. у пациенток с АГ и остеопенией в период постменопаузы эффективно контролировалось АД. Кроме этого, отмечалось усиление процессов костеобразования и повышение активности теломеразы, снижение веса тела по сравнению с бисопрололом [17]. Регистрировалось снижение артериальной жесткости, что выражалось в статистически значимом снижении скорости пульсовой волны. Данные результаты свидетельствуют о протективном эффекте моксонидина при возрастных изменениях в сосудистой стенке и на костный метаболизм. Таким образом, моксонидин имеет потенциал применения не только в кардиологической, но и в гериатрической/геронтологической практике.

Помимо когорты пожилых пациентов, необходимо учитывать особенности АГ у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Метаболические нарушения, сопутствующие предиабету и СД2, в значительной степени влияют на течение АГ, т.к. данные

Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями, Δ%

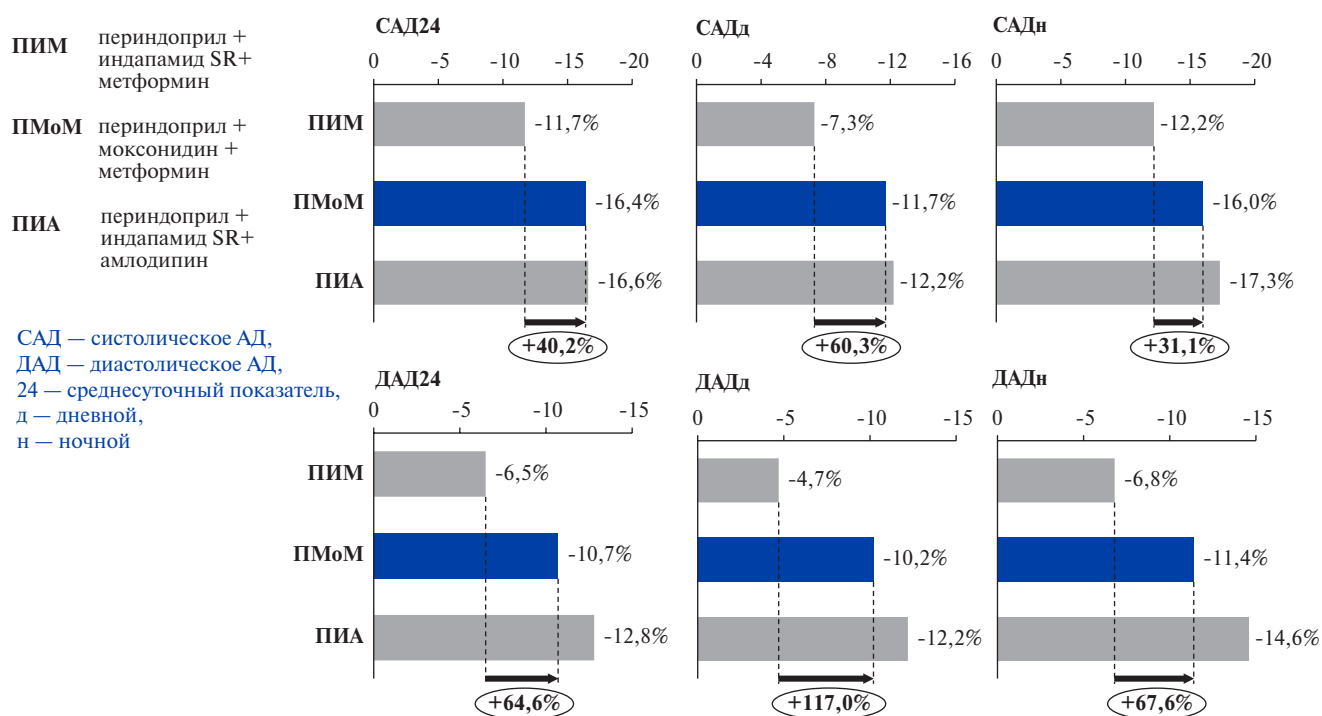


Рис. 3. Сравнительная эффективность влияния терапии на некоторые показатели суточного мониторинга АД [25].

патологии сопровождаются микро- и макрососудистыми осложнениями [18, 19]. Предиабет часто ассоциируется с такими сердечно-сосудистыми факторами риска, как избыточная масса тела, дислипидемия, АГ, метаболический синдром, системное воспаление, окислительный стресс [20]. Анализ 53 проспективных исследований с общим числом пациентов >1,6 млн показал, что риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с предиабетом увеличивается на 13%, риск ишемической болезни сердца — на 10%, риск острого нарушения мозгового кровообращения — на 6%, а риск смерти — на 13% по сравнению с пациентами без предиабета [21]. При этом, согласно последним данным [22], у пациентов с предиабетом частота сердечно-сосудистых событий сопоставима с данным показателем у пациентов с СД2 и/или АГ. При сочетании АГ и предиабета частота сердечно-сосудистых событий превышала таковую в группе пациентов только с СД2 [23].

Стратегия ведения пациентов как с предиабетом, так и с СД2 включает в себя немедикаментозные мероприятия, фармакотерапию, активный скрининг для выявления АГ и дислипидемии, при наличии АГ — комбинированную антигипертензивную терапию, обеспечивающую не только достижение целевых значений АД, но и регресс структурно-функциональных изменений сосудистой стенки и миокарда левого желудочка, снижение центрального аортального давления, а также коррекцию липидного спектра [24].

В исследовании с участием пациентов с АГ и предиабетом применение блокатора РААС с моксонидином и метформином позволило обеспечить клинически значимые антигипертензивный и вазопротективный эффекты, сопоставимые с таковыми на фоне стандартной тройной терапии [25]. Через 24 нед. терапии у пациентов всех групп отмечалось статистически значимое улучшение большинства параметров суточного мониторинга АД (рис. 3). Эффективность двойной антигипертензивной терапии Физиотенз® с периндоприлом и метформином была выше по сравнению с комбинированной терапией периндоприлом, индапамидом с модифицированным высвобождением (SR) и метформином, и была сравнима с эффективностью тройной антигипертензивной терапии периндоприлом, индапамидом SR и амлодипином у пациентов с предиабетом. Так, величина снижения среднего суточного САД на терапии Физиотенз® с периндоприлом и метформином составила 16,4 мм рт.ст., а на комбинированной терапии периндоприлом, индапамидом SR и метформином — 11,7 мм рт.ст. ($p < 0,05$); на терапии периндоприлом, индапамидом SR и амлодипином — 16,6 мм рт.ст. ($p > 0,05$ относительно группы, принимающей Физиотенз®). Величина снижения среднего суточного ДАД: 10,7 мм рт.ст., 6,5 мм рт.ст. и 12,8 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,05$ между группами принимающими периндоприл, индапамид SR, метформин и периндоприл, Физиотенз® и метформин;

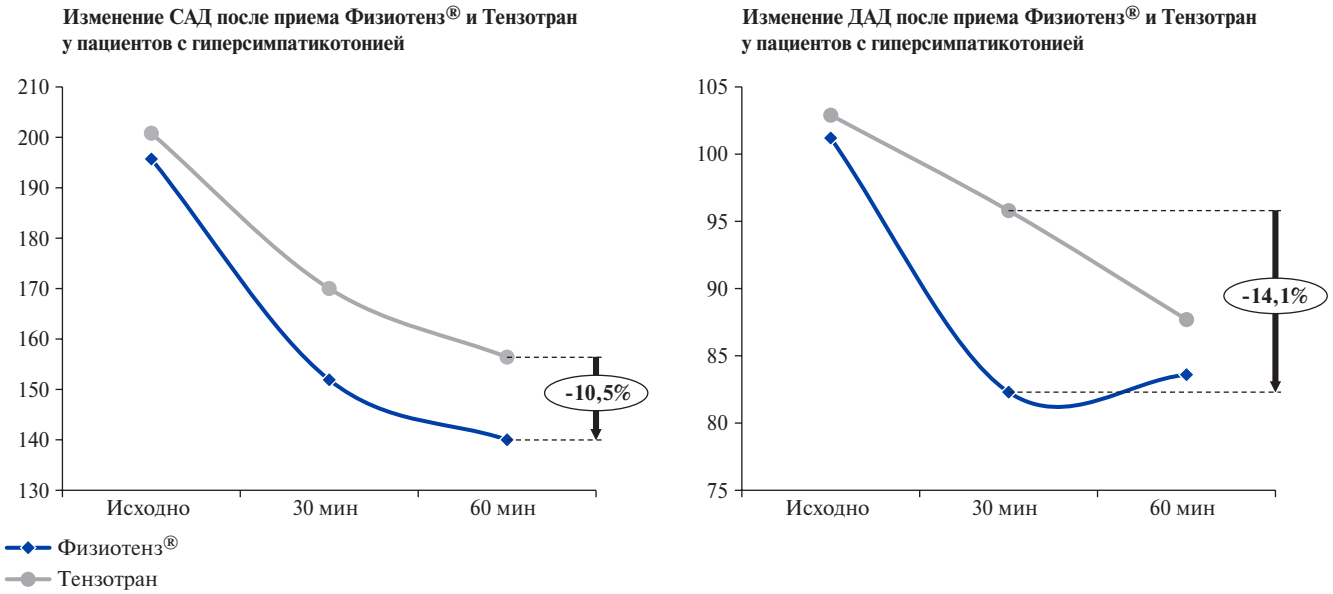


Рис. 4. Изменение АД после приема препарата Физиотенз® и препарата Тензотран [28].
Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

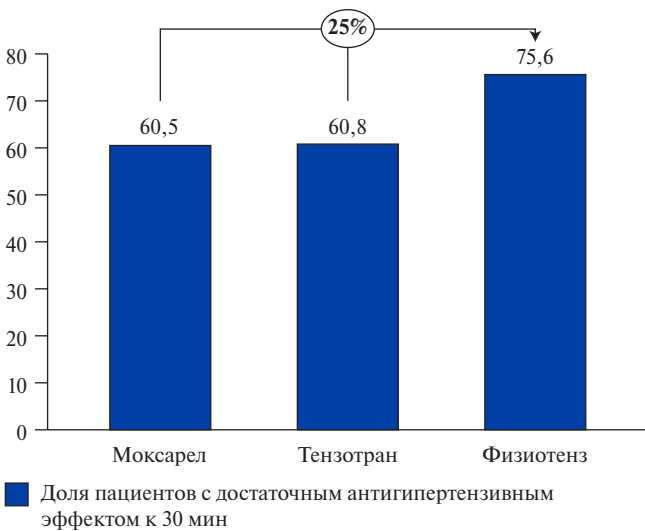


Рис. 5. Достижение достаточного антигипертензивного эффекта на фоне применения оригинального и воспроизведенных препаратов моксонидина [29].

$p > 0,05$ между группами периндоприл, Физиотенз®, метформин и периндоприл, индапамид SR и амлодипин). В течение периода наблюдения у пациентов всех групп отмечалось статистически значимое уменьшение параметров жесткости артериальной стенки, при этом показатели групп периндоприл, Физиотенз®, метформин и периндоприл, индапамид SR, амлодипин были статистически сопоставимы. Таким образом, применение периндоприла с препаратом Физиотенз® и метформином обеспечивало клинически значимые антигипертензивный и вазопротекторный эффекты. Необходимо отметить, что применение блокатора РААС с препаратом

Физиотенз® и метформином решает сразу несколько проблем: обеспечивает клинически значимый антигипертензивный эффект, корригирует имеющуюся инсулинорезистентность, сохраняет комплаентность пациентов. Таким образом, комбинация блокатора РААС, моксонидина и метформина может быть предпочтительна для лиц с АГ и предиабетом, благодаря положительным метаболическим эффектам. Эффективность такой комбинированной терапии можно объяснить направленным действием всех трех препаратов на ключевые механизмы повышения АД при нарушениях углеводного обмена.

При назначении терапии необходимо учитывать наличие на рынке воспроизведенных лекарственных препаратов (дженериков). Предполагается, что воспроизведенный лекарственный препарат терапевтически эквивалентен оригиналу. Для производства воспроизведенных препаратов не требуется проведения полной программы клинических исследований, а их регистрация проходит на основании данных по фармакокинетической эквивалентности, биоэквивалентности. Чаще всего испытания проводятся с участием небольшой группы здоровых добровольцев. Таким образом, производство препарата-копии требует значительно меньше материальных и временных затрат, чем создание оригинального препарата. Применение многих воспроизведенных препаратов может иметь скрытые проблемы, как то: низкое качество исходных материалов, иные методы синтеза субстанции, изменение в составе вспомогательных веществ, изменение упаковочных материалов, влекущее за собой изменения в стабильности лекарственного препарата [26]. Согласно опросам, 83% пациентов и 88% врачей полагают, что небольшие различия

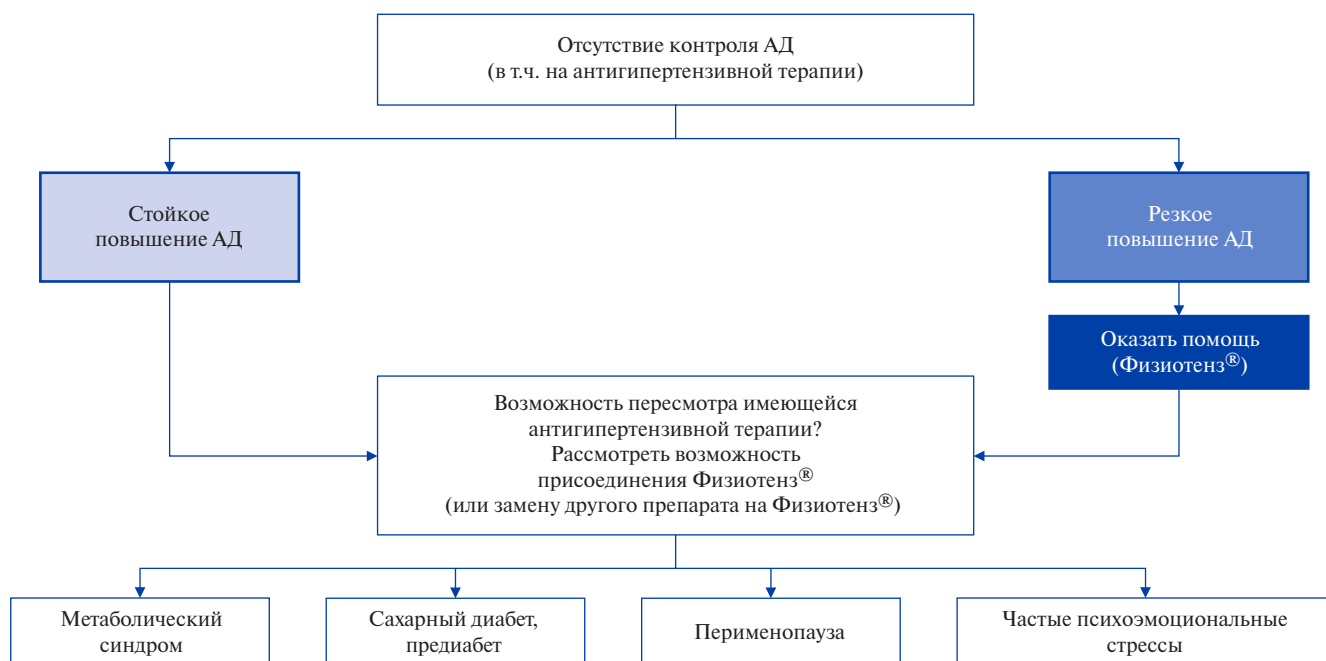


Рис. 6. Предлагаемый алгоритм использования Физиотенз® в клинической практике.

Сокращение: АД — артериальное давление.

между воспроизведенными и оригинальными препаратами скажутся на эффективности лечения [27].

Подобные проблемы необходимо учитывать и при назначении терапии моксонидином. В исследовании, проведенном с участием 163 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в связи с повышением АД, не угрожающим жизни, было показано, через 60 мин после применения оригинального препарата и воспроизведенного частота достижения положительного терапевтического эффекта в группах не отличалась. Однако при подробном рассмотрении динамики снижения АД отчетливо видно отставание терапевтического эффекта воспроизведенного препарата от эффектов оригинального моксонидина. При этом частота нежелательных явлений в обеих группах была сопоставимо низкой. Таким образом, оригинальный препарат (Физиотенз®) обеспечивает более быстрое и эффективное снижение АД по сравнению с воспроизведенным лекарственным препаратом (рис. 4), а препараты, имеющие одно и то же международное непатентованное название, могут значительно отличаться как по терапевтической активности, так и по времени, необходимому для получения ожидаемого эффекта [28]. В другом исследовании с участием 179 пациентов с повышением АД на догоспитальном этапе было показано [29], что оригинальный моксонидин и оба исследуемых воспроизведенных препарата были эффективны для оказания неотложной медицинской помощи. Однако оба дженерика снижали АД в меньшей степени, а что важнее — существенно позже, чем оригинальный препарат: к 30-й мин после приема препаратов АД

снижалось на 25% быстрее в группе пациентов, принимавших Физиотенз® (рис. 5).

На основании изученной эффективности моксонидина (Физиотенз®) у пациентов с внезапными подъемами АД при длительной плановой терапии предлагается рассмотреть следующий подход к терапии (рис. 6). Так, при частых эпизодах резкого повышения АД без поражения органов-мишеней, особенно сопровождающегося признаками высокой симпатической активности, следует оказать помощь моксонидином при отсутствии противопоказаний, а затем — решить вопрос о возможности пересмотра имеющейся у пациента антигипертензивной терапии: присоединение препарата Физиотенз® к схеме или замену другого препарата на Физиотенз®. При стойком повышении АД также рекомендуется пересмотреть имеющуюся антигипертензивную терапию. Согласно Российским рекомендациям по АГ [12], назначение моксонидина возможно при ведении пациентов с АГ, ожирением и инсулинорезистентностью. Моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину у пациентов с избыточной массой тела, АГ и инсулинорезистентностью и нарушением углеводного обмена. Также в рекомендациях отмечается возможность применения препарата в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина-II, антагонистами кальция и диуретиками при недостаточной эффективности классических комбинаций. Таким образом, наибольшую пользу от применения препарата Физиотенз® смогут получить пациенты, имеющие повышенную активность симпатической

нервной системы и метаболические нарушения, такие как с метаболическим синдромом, нарушениями углеводного обмена (сахарный диабет, предиабет), ожирением, пациентки в перименопаузе, а также больные, испытывающие частый психоэмоциональный стресс.

Заключение

1. Поскольку термин “неосложненный ГК” не рекомендован к применению, при этом клиническое состояние пациентов часто встречается в практике врача, целесообразно заменить данный термин на “резкое повышение АД, не сопровождающееся поражением органов-мишеней” или “внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение АД”, или любой другой, соответствующий характеристикам клинической картины.

2. Физиотенз® снижает АД плавно и без резких падений, при этом обладает положительными фармакокинетическими особенностями (быстрое начало действия максимальная концентрация в сыворотке примерно через 1 ч, короткий период полувыведения (2,5 ч и 5,0 ч для метаболита с низкой активностью), высокая биодоступность — 88%). Прием пищи не влияет на фармакокинетику.

3. Моксонидин совместим со всеми классами АГП, возможно его применение для пациентов, получающих блокаторы РААС для длительной терапии.

4. Физиотенз® по сравнению с воспроизведенными лекарственными препаратами быстрее и более выраженно снижает АД в течение первых 30 мин; более эффективен, чем каптоприл, при кризах с высокой симпатической активностью. Выявлено преимущество моксонидина прежде всего в отношении длительности антигипертензивного действия: после применения препарата Физиотенз® у пациентов отсутствует повышение АД через 4-12 ч после криза,

в отличие от каптоприла. Кроме того, применение моксонидина возможно для пациентов, получающих блокаторы РААС, в отличие от каптоприла, который не показан в таких клинических ситуациях.

5. При ГК (по старой классификации — осложненном ГК) необходима специализированная скорая медицинская помощь. Для случаев внезапно выраженного индивидуально-значимого повышения АД целесообразно обучить пациентов методам самопомощи купирования подъемов АД. Бригады скорой медицинской помощи должны иметь ресурсы для возможности помощи пациентам для случаев резкого индивидуально-значимого повышения АД, которые могут возникнуть при различных неотложных состояниях как сопутствующее явление.

6. При частых внезапно выраженных индивидуально-значимых повышениях АД необходимо оптимизировать текущие подходы к антигипертензивной терапии пациентов, учитывая возможность присоединения препарата моксонидин (Физиотенз®).

7. Согласно Российским рекомендациям по АГ, назначение моксонидина возможно при ведении пациентов с АГ, ожирением и инсулинорезистентностью. Моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину у пациентов с избыточной массой тела, АГ и инсулинорезистентностью, нарушениями углеводного обмена. Назначение моксонидина врачом возможно на любом этапе терапии АГ при наличии клинической целесообразности и обосновании терапии, особенно, у больных, которым назначение моксонидина принесет наибольшую пользу — пациентам с метаболическими нарушениями, в перименопаузе, частыми психоэмоциональными стрессами.

Отношения и деятельность. Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки со стороны фармацевтических компаний при создании данной статьи.

Литература/References

- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:223-37. doi:10.1038/s41581-019-0244-2.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217-23. doi:10.1016/s0140-6736(05)17741-1.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. *Circulation.* 2016;134:441-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
- 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. *Cardiovasc Ther Prev.* 2014;13:4-14. (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.
- Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSE-RF-2 study). *Ration Pharmacother Cardiol.* 2019;15:450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension.* 2018;71:1269-324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066.
- Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russian Federation — Importance of choice of criteria of diagnosis. *Kardiologija.* 2019;59:5-11. (In Russ.) Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. Кардиология. 2019;59(6):5-11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595.
- Plavunov NF, Gaponova NI, Kadyshchev VA, et al. Analysis of emergency ambulance recalls among patients with high blood pressure in Moscow. *Arch Intern Med.* 2017;7:358-63. (In Russ.) Плавунов Н.Ф., Гапонова Н.И., Кадышев В.А. и др. Анализ повторных вызовов бригад скорой медицинской помощи к пациентам с повышением артериального давления в городе Москва. Архив внутренней медицины. 2017;7(5):358-63. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-5-358-363.
- Tereshchenko SN, Arutyunov GP, Galyavich AS, et al. Emergency care in a sudden individually significant blood pressure increase without clinically overt target organ damage: Rationale for captopril use. Expert council opinion. *Russ J Cardiol.* 2020;25(2):3748. (In Russ.) Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Галевич А.С. и др. Неотложная помощь при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении артериального давления без клинически явного поражения органов-мишеней. Место каптоприла. Заключение Совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3748. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3748.

10. Gaponova NI, Abdrakhmanov VR. Patient management tactics during sudden high blood pressure. *RMJ*. 2020;3:22-6. (In Russ.) Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Тактика ведения пациентов с внезапным подъемом артериального давления. *PMЖ*. 2020;3:22-6.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
12. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
13. Van Den Born BJH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Hear J — Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5:37-46. doi:10.1093/ehjcvp/pvy032.
14. Rupp H, Maisch B, Brilla CG. Drug withdrawal and rebound hypertension: Differential action of the central antihypertensive drugs moxonidine and clonidine. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 1996;10:251-62. doi:10.1007/BF00120495.
15. Tereschenko SN, Gaponova NI, Abdrakhmanov VR. Randomized comparative study of the moxonidine effectiveness in patients with uncomplicated hypertensive crisis. (AVES). "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2011;17(4):316-324. (In Russ.) Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (ABEC, AVES). *Артериальная гипертензия*. 2011;17(4):316-324. doi:10.18705/1607-419x-2011-17-4-316-324.
16. Ruksin VV, Grishin OV. Emergency help in high blood pressure with no threat to life. *Kardiologija*. 2011;2:45-51. (In Russ.) Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. *Кардиология*. 2011;2:45-51.
17. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Bazaeva EV, et al. New possibilities of using moxonidin for blood pressure control in female patients with osteopenia. *Kardiologija*. 2018;58(7S):36-45. (In Russ.) Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Базаева Е.В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациентов с остеопенией. *Кардиология*. 2018;58(7S):36-45. doi:10.18087/cardio.2508.
18. Dudinskaya E, Tkacheva O, Bazaeva E, et al. Influence of moxonidine and bisoprolol on morphofunctional condition of arterial structure and telomerase activity in postmenopausal women with arterial hypertension and osteopenia. The results from Moscow randomized study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021. (in press).
19. Alijanvand MH, Aminorroaya A, Kazemi I, et al. Prevalence and predictors of prediabetes and its coexistence with high blood pressure in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes: A 9-year cohort study. *J Res Med Sci*. 2020;25:31. doi:10.4103/jrms.JRMS_472_18.
20. Sun D, Zhou T, Heianza Y, et al. Type 2 Diabetes and Hypertension: A Study on Bidirectional Causality. *Circ Res*. 2019;124(6):930-937. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.314487.
21. Bergman M. Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2013;43(3):504-13. doi:10.1007/s12020-012-9830-9.
22. Huang Y, Cai X, Mai W, et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355:i5953. doi:10.1136/bmj.i5953.
23. Liu HH, Cao YX, Li S, et al. Impacts of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on the coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertension*. 2018;71(6):1039-1046. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11063.
24. American Diabetes Association. *Diabetes Care. Clinical Guidelines*. Дата обращения: 26.04.2021. https://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1.
25. Skibitskiy VV, Gutova SR, Fendrikova AV, Skibitskiy AV. Antihypertensive and vasoprotective effects of combined pharmacotherapy in patients with arterial hypertension and prediabetes. *Kardiologija*. 2020;60:10-7. (In Russ.) Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. *Кардиология*. 2020;60:10-7. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1112.
26. Videau J, Fundafunda B. Generic drugs: hidden problems of quality and cost. *Farmateka*. 2001;2(44). (In Russ.) Воспроизведенные препараты: скрытые проблемы качества и стоимости. *Фарматека*. 2001;2(44). Дата обращения: 26.04.2021. <https://farmateka.ru/en/archive/article/5956>.
27. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;7:98-105. doi:10.1016/j.yebeh.2005.04.005.
28. Ruksin VV, Grishin OV, Onuchin MV. Comparison of the effectiveness of drugs containing moxonidine in emergency antihypertensive therapy. *Systemic hypertension*. 2015;12(2):8-12. (In Russ.) Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. *Системные Гипертензии*. 2015;12(2):8-12.
29. Ruksin VV, Grishin OV, Syamtomov AS. Hypertension Emergencies. *Brands or Generics? Emergency Medical Care*. 2015;16(3):16-20. (In Russ.) Руксин В.В., Гришин О.В., Сямтомов А.С. Скорая медицинская помощь при повышении артериального давления — оригинальный препарат или дженерик? *Скорая Медицинская Помощь*. 2015;16(3):16-20. doi:10.24884/2072-6716-2015-16-3-16-20.
30. Ruksin VV, Grishin OV, Chiritso MM, et al. The use of moxonidine and the combination of moxonidine with furosemide for emergency medical care with increased blood pressure. *Arterial hypertension*. 2014;20(1):53-9. (In Russ.) Руксин В.В., Гришин О.В., Чиритсо М.М. и др. Применение моксонидина и сочетания моксонидина с фуросемидом для оказания неотложной медицинской помощи при повышении артериального давления. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(1):53-9. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-1-53-59.
31. The prescribing information of Physiotez® from 09/28/2020. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.09.2020.



Системы поддержки принятия решений при нарушениях липидного обмена: актуальность, перспективы

Алиева А. С.¹, Павлюк Е. И.¹, Алборова Э. М.², Звартау Н. Э.¹, Конради А. О.¹, Катапано А. Л.³, Шляхто Е. В.¹

Действующие руководства по тактике ведения пациентов с дислипидемией хорошо известны и легко доступны. Несмотря на это, согласно данным исследований, основанных на реальной клинической практике, решение вопроса о выборе оптимальной тактики ведения пациентов с дислипидемией часто вызывает затруднения и приводит к недостижению целевых показателей липидного обмена. Такие инструменты, как компьютеризированные системы поддержки принятия решений (СППР), могут помочь клиницистам следовать действующим клиническим рекомендациям с учетом разнообразия фенотипических профилей, особенностей развития побочных эффектов. Данный обзор представляет собой освещение эффективности внедрения СППР в медицинскую практику как средства для принятия решения в тактике ведения пациентов с дислипидемией, с публикацией созданного алгоритма для СППР при нарушениях липидного обмена специалистами ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова» Минздрава России совместно с учеными из Миланского Университета.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, профилактика, дислипидемия, статины, цифровые технологии, системы поддержки принятия решений.

Отношения и деятельность. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177), а также при частичной поддержке компании Амджен.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; Россия; ³University of Milan, Милан, Италия.

Алиева А.С. — врач-кардиолог, к.м.н., зав. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», руководитель Центра Атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Павлюк Е.И.* — врач-кардиолог, м.н.с. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», специалист группы по продвижению инновационных технологий в регионах Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-

0108-5996, Алборова Э.М. — студентка 5 курса, ORCID: 0000-0003-3385-1816, Звартау Н.Э. — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Конради А.О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. НИО артериальной гипертензии, заведующий кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования Центра Алмазова, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Катапано А.Л. — professor of Pharmacology, Director Center of Epidemiology and Preventive Pharmacology, Director Laboratory of Lipoproteins, Immunity and Atherosclerosis, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Director Center for the Study of Atherosclerosis at Bassini Hospital, ORCID: 0000-0002-7593-2094, Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

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

ДИ — доверительный интервал, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, СППР — системы поддержки принятия решений, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, RR — относительный риск.

Рукопись получена 05.06.2021

Рецензия получена 16.06.2021

Принята к публикации 21.06.2021



Для цитирования: Алиева А.С., Павлюк Е.И., Алборова Э.М., Звартау Н.Э., Конради А.О., Катапано А.Л., Шляхто Е.В. Системы поддержки принятия решений при нарушениях липидного обмена: актуальность, перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4539. doi:10.15829/1560-4071-2021-4539

Clinical decision support system for lipid metabolism disorders: relevance and potential

Aliева A. S.¹, Pavlyuk E. I.¹, Alborova E. M.², Zvartau N. E.¹, Konradi A. O.¹, Katapano A. L.³, Shlyakhto E. V.¹

Current guidelines for the management of patients with dyslipidemia are well known and easily accessible. Despite this, according to research data based on actual clinical practice, selection of optimal tactics for managing patients with dyslipidemia often causes difficulties and leads to a failure to achieve the target levels. Tools such as clinical decision support system (CDSS) can help clinicians follow current clinical guidelines, taking into account the diversity of phenotypic profiles and side effects. This review highlights the effectiveness of CDSS implementation in medical practice as a means for making decisions in managing patients with dyslipidemia, as well as presents the algorithm for CDSS for lipid metabolism disorders created by specialists of the Almazov National Medical Research Center and the University of Milan.

Keywords: cardiovascular risk, prevention, dyslipidemia, statins, digital technologies, decision support systems.

Relationships and Activities. This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 17-15-01177), as well as with partial support from the Amgen company.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; Russia; ³University of Milan, Milan, Italy.

Aliева A.S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Pavlyuk E.I.* ORCID: 0000-0002-0108-5996, Alborova E.M. ORCID: 0000-0003-3385-1816, Zvartau N.E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Konradi A.O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Katapano A.L. ORCID: 0000-0002-7593-2094, Shlyakhto E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: pavlyuk_ei@almazovcentre.ru

Received: 05.06.2021 **Revision Received:** 16.06.2021 **Accepted:** 21.06.2021

For citation: Aliева A. S., Pavlyuk E. I., Alborova E. M., Zvartau N. E., Konradi A. O., Katapano A. L., Shlyakhto E. V. Clinical decision support system for lipid metabolism disorders: relevance and potential. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4539. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4539

Недостижение целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности — камень преткновения в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

В основе профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лежит контроль модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) и определение индивидуального подхода в тактике ведения пациентов. На сегодняшний день модификация факторов риска (ФР) активно применяется в группе лиц высокого и очень высокого ССР, которые находятся в зоне повышенного внимания со стороны медицинских специалистов. Однако на популяционном уровне большинство случаев сердечно-сосудистой смерти приходится на группы с низким и умеренным ССР, т.к. они гораздо более многочисленны (парадокс Роуза). Одним из ключевых модифицируемых ФР ССЗ является дислипидемия. Известно, что снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) на каждый 1 ммоль/л приводит к снижению риска смертности от всех причин на 10%, сердечно-сосудистой смертности на 20%, риска инсульта на 17% и риска развития коронарных событий на 23% [1]. Концепция контроля и пути достижения целевого уровня ЛНП для каждой категории пациентов соответствующего ССР отражены в Национальных и Европейских рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий [2, 3]. Однако реальная клиническая практика демонстрирует ряд трудностей на пути к контролю ФР и достижению целевого уровня ЛНП. В исследовании DA VINCI было показано, что в группе первичной профилактики лишь небольшое количество пациентов достигает целевых значений ЛНП согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению дислипидемий 2019г [3] и 2016г [4] (33% vs 54%), а в группе пациентов с зарегистрированными атеросклеротическими ССЗ только 39% достигают целевого уровня ЛНП по данным рекомендаций 2016г и всего 18% по рекомендациям 2019г [5]. Исходя из этого, очевидна потребность во внедрении эффективных инструментов, направленных на контроль и обеспечение персонализированного подхода в тактике ведения пациентов с ССЗ, в т.ч. на уровне первичного звена здравоохранения и во всех категориях ССР.

Внедрение цифровых технологий в реальную клиническую практику

Широкое внедрение цифровых технологий в медицину демонстрирует успешные результаты в диагностике и лечении целого ряда заболеваний [6, 7]. Компьютеризированные системы поддержки принятия решений (СППР), внедренные в медицинскую практику, могут быть рассмотрены как средства для принятия решения в тактике ведения пациентов [8]. СППР — это наукоемкие системы, которые предполагают необходимость определенных научно-практических векторов и методов интел-

лектуального анализа данных. Это одна из перспективных и стремительно развивающихся областей приложения современных информационных технологий. Запрограммированная в них информация, интегрирующая результаты проведенных крупных мировых рандомизированных клинических исследований и актуальных клинических рекомендаций, может служить инструментом для генерации научно-и практически-обоснованных решений при использовании пациентоориентированных подходов.

Одной из первых работ по внедрению СППР в клиническую практику, опубликованной в конце XXв, было проспективное контролируемое исследование для оценки использования и эффективности СППР в лечении гиперхолестеринемии. Исследование было проведено в 25 клиниках города Бирмингем, СППР “Primed” была установлена на автономном настольном компьютере каждому врачу. В этом исследовании оценивали использование модуля поддержки принятия решений при гиперхолестеринемии в общей клинической практике. Программное обеспечение включало в себя экран, предлагающий ввод социально-демографических данных и факторов ССР. В дальнейшем клиницисту предлагалось внести информацию из анамнеза жизни, анамнеза заболевания и уровень холестерина. Во время сбора данных на экране отображалась оценка ССР. Оценка выше 10 относилась к пациентам с высоким риском развития ССЗ в течение следующих пяти лет. После полного ввода данных программа предлагала рекомендации по тактике ведения пациента. Система предоставляла подробную информацию о рекомендуемой дозе препарата, рекомендации по питанию и физическим нагрузкам. Однако проведенное исследование наглядно продемонстрировало, что возможность широкого внедрения подобных программ в рутинную клиническую практику зависит от простоты и удобства системы. Позднее был выполнен систематический обзор исследований [9], оценивающих влияние СППР на работу врачей и результаты лечения пациентов — наблюдалось повышение эффективности работы практикующих врачей в 62 из 97 исследований (64%) при использовании СППР. В 52 исследованиях оценивались исходы, из которых в 7 исследованиях (13%) сообщалось об улучшении состояния и прогноза пациентов. Было отмечено, что исследования, в которых пользователям предлагалось автоматически использовать систему, указывали на лучшую производительность, чем исследования, в которых от пользователей требовалась самостоятельная активация системы. Тем не менее, полученные данные были основаны на сравнении результатов исследований, проведенных в разных условиях, с участием гетерогенных популяций и использованием разных методов.

Интересные данные были получены в кластерном рандомизированном исследовании, прове-

денном в Нидерландах [10]. Исследование было посвящено оценке эффективности электронных оповещений в сравнении с СППР по требованию в лечении пациентов с дислипидемией в течение 12 мес. Участие в исследовании приняли 38 клиник, 77 врачей и 87886 пациентов (39433 мужчины в возрасте от 18 до 70 лет и 48453 женщины в возрасте от 18 до 75 лет), которые использовали электронную медицинскую карту ELIAS. В каждой клинике было установлено автоматическое получение оповещений, существовала функция “по требованию” или вариант отсутствия оповещений. В группе оповещения 65% пациентов, которым был показан скрининг, выполнили его (относительный риск (RR) по сравнению с контролем =1,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,41-2,20) по сравнению с 35% пациентов в группе по требованию (RR по сравнению с контролем =1,28; 95% ДИ 0,98-1,68) и 25% пациентов контрольной группы. В группе автоматического предупреждения 66% пациентов, нуждающихся в лечении, получили соответствующую терапию (RR по сравнению с контролем =1,40; 95% ДИ 1,15-1,70) по сравнению с 40% пациентов (RR по сравнению с контролем =1,19; 95% ДИ 0,94-1,50) в группе по требованию и 36% пациентов в контрольной группе. Автоматическое получение предупреждений СППР значительно улучшило эффективность скрининга и лечения дислипидемии врачами общей практики.

В 2010г в Испании было проведено пилотное исследование [11], целью которого являлась оценка эффективности, безопасности и рентабельности внедрения СППР “НТЕ-DLP” в лечении дислипидемии у пациентов с высоким ССР. Наблюдение длилось в течение 12 нед. К исследованию было привлечено 10 врачей-экспертов в области управления ССР. Было отобрано 77 пациентов (43 и 34 с очень высоким и высоким риском ССЗ, соответственно) с уровнем ЛНП >2,5 ммоль/л. Критериями исключения были: индекс Чарлсона >3, ожидаемая продолжительность жизни пациента <1 год и уровень триглицеридов >4,5 ммоль/л. Первичной конечной точкой являлось достижение уровня ЛНП <1,8 ммоль/л. СППР “НТЕ-DLP” был написан на языке Java с использованием инструментов с открытым исходным кодом (OpenJDK, Netbeans, iText, POI). “НТЕ-DLP” обеспечивал последовательность принятия клинических решений, которые включали в себя выбор гиполипидемической терапии в зависимости от модели пациента и наличия противопоказаний к терапии. Большая часть пациентов достигла уровня ЛНП <1,8 ммоль/л (55,0% vs 12,5%, $p=0,003$; RR: 3,26; ДИ 1,16-9,15). Статины в высокоэффективной дозе и комбинированная гиполипидемическая терапия использовались чаще в группе пациентов с использованием СППР, чем в контрольной группе

($p=0,001$). Было зарегистрировано 7 побочных эффектов в группе вмешательства и 2 в контрольной группе. По мнению врачей-экспертов, участвующих в исследовании, данная система “НТЕ-DL” (86,1%) была полезна и считалась удобной в применении (85%). Использование СППР у пациентов с ССЗ высокого риска привело к значительному снижению уровня ЛНП.

Нельзя не осветить исследование [12], целью которого было изучение влияния СППР на реализацию мер по вторичной профилактике у пациентов с ишемической болезнью сердца. Стационары, принявшие участие в исследовании, были случайным образом распределены на 2 группы: вмешательства ($n=56$) и стандартной помощи ($n=56$), общая выборка составила 7448 пациентов. Программа проводила автоматический компьютерный мониторинг и предоставляла рекомендации по лечению. Напоминания отправлялись врачам первичного звена в группе вмешательства каждые 4 мес., обновляя текущие данные липидного спектра пациентов и рекомендации по дальнейшему лечению. У пациентов с исходным уровнем ЛНП >3,1 ммоль/л, значительное снижение уровней ЛНП наблюдалось в обеих группах, но было более выраженным в группе с вмешательством в терапию: $3,15 \pm 0,88$ ммоль/л vs $3,21 \pm 0,89$ ммоль/л ($P<0,02$). Значительно более низкий уровень повторных госпитализаций в связи с ССЗ был зарегистрирован у пациентов, которые получали адекватное лечение гиполипидемическими препаратами, 37% vs 40,9% ($p<0,001$). Данное исследование продемонстрировало, что автоматическая компьютеризированная система напоминаний существенно облегчает соблюдение рекомендаций и позволяет врачам целесообразно определять вариант гиполипидемической терапии в каждом клиническом случае.

Chen C, et al. (2010) [13] также продемонстрировали положительный эффект в интегрировании СППР в ведение пациентов с дислипидемией. Данная система позволила большей части пациентов достичь целевого уровня ЛНП за 1 год. 74% пациентов, у кого постоянно использовался СППР, достигли целевого уровня ЛНП. Из тех, кто перестал использовать СППР, лишь 57% достигли цели ЛНП (отношение шансов 2,1 (1,2, 3,8) ($p=0,022$)), что говорит об эффективности использования СППР в достижении целевого уровня ЛНП.

При разработке СППР необходимо учитывать большое количество факторов. В Нидерландах было проведено исследование, в котором были отражены основные характеристики работы СППР в контроле и лечении дислипидемий по мнению врачей общей практики [14]. В исследовании CholGate приняли участие 40 амбулаторных клиник, 76 врачей общей практики. Структурированная анкета была отправлена каждому врачу, участвующему в про-

екте. Анкета состояла из двух частей, первая из которых касалась требований пользователей к СППР, вторая часть анкеты была посвящена проверке уровня знаний врачей общей практики о принятых в Нидерландах рекомендациях по контролю дислипидемий. Доля ответов на предложенную анкету составила 71%. 38% респондентов заявили о необходимости внедрения СППР в клиническую практику. По данным первой части анкеты основными требованиями к СППР были: быстрая скорость при использовании, удобство и простота, красивый интерфейс, автоматическое обновление через систему интернет. Что касается второй части анкеты, только 58,8% (стандартное отклонение 13,9) дали верные ответы в отношении тактики ведения пациентов с дислипидемией. Тем самым, данное исследование продемонстрировало основные условия, которые необходимо учитывать при разработке и внедрении СППР в рабочий процесс, и недостаточное соответствие уровня знаний рекомендациям в лечении пациентов с дислипидемией.

Литература/References

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
2. Atherosclerosis and dyslipidemia. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3826. (In Russ.) Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3826 doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;5(5):7-77. (In Russ.) Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. 2017;5(5):7-77. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-7-77.
5. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;zwaa047. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
6. Gusev AV, Pliss MA, Levin MB, Novitsky RE. Trends and forecasts of the development of medical information systems in Russia. *Doctor and information technology*. 2019;(2):38-49. (In Russ.) Гусев А.В., Плисс М.А., Левин М.Б., Новицкий Р.Э. Тренды и прогнозы развития медицинских информационных систем в России. *Врач и информационные технологии*. 2019;(2):38-49.
7. Roshanov PS, Misra S, Gerstein HC, et al. Computerized clinical decision support systems for chronic disease management: a decision-maker-researcher partnership systematic review. *Implement Sci*. 2011;6:92. doi:10.1186/1748-5908-6-92.
8. Lyamina NP, Kotelnikova EV. Decision support system as a component of the patient-oriented model of cardiological rehabilitation. *Doctor.ru*. 2017;5(134):42-6. (In Russ.) Лямина Н.П., Котельникова Е.В. Система поддержки принятия решений как компонент пациенториентированной модели кардиологической реабилитации. *Доктор.Ру*. 2017;5(134):42-6.
9. Garg AX, Adhikari NKJ, McDonald H, et al. Effects of Computerized Clinical Decision Support Systems on Practitioner Performance and Patient Outcomes: A Systematic Review. *JAMA*. 2005;293(10):1223-38. doi:10.1001/jama.293.10.1223.
10. van Wyk JT, van Wijk MA, Sturkenboom MC, et al. Electronic alerts versus on-demand decision support to improve dyslipidemia treatment: a cluster randomized controlled trial. *Circulation*. 2008;117(3):371-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697201.
11. Zamora A, Fernandez de Bobadilla F, Carrion C, et al. VALIDA Study Group; Network of Lipid Units of Catalonia (XULA). Pilot study to validate a computer-based clinical decision support system for dyslipidemia treatment (HTE-DLP). *Atherosclerosis*. 2013;231(2):401-4. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.029.
12. Gilutz H, Novack L, Shvartzman P, et al. Computerized community cholesterol control (4C): meeting the challenge of secondary prevention. *Isr Med Assoc J*. 2009;11(1):23-9.
13. Chen C, Chen K, Hsu CY, et al. A guideline-based decision support for pharmacological treatment can improve the quality of hyperlipidemia management. *Comput Methods Programs Biomed*. 2010;97(3):280-5. doi:10.1016/j.cmpb.2009.12.004.
14. van Wyk JT, van Wijk MA, Moorman PW, et al. User requirements rating and knowledge-level of general practitioners at the start of CholGate — lipid management decision support project. *AMIA Annu Symp Proc*. 2005;2005:1146.
15. Lobach D, Sanders GD, Bright TJ, et al. Enabling health care decisionmaking through clinical decision support and knowledge management. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2012;(203):1-784.

Заключение

Таким образом, очевидно, что внедрение системы СППР в рутинную практику имеет клиническое обоснование [15] и может быть рассмотрено как эффективный инструмент для контроля ФР, борьбы с ССЗ и прогноза развития сердечно-сосудистых катастроф. В рамках подготовки платформы для создания программного продукта — СППР при нарушениях липидного обмена, специалистами ФГБУ “Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова” Минздрава России совместно с учеными из Миланского Университета создан алгоритм принятия решений при дислипидемиях у пациентов с различным уровнем сердечно-сосудистого риска (доступно по ссылке: https://app.diagrams.net/#G16692nhD8cE6Fu4IXNntEFdVGK_rsC_XZ).

Отношения и деятельность. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177), а также при частичной поддержке компании Амджен.



C-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень

Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н.

Известно, что ключевым медиатором острой фазы и маркером воспаления является С-реактивный белок (СРБ), изучение роли которого в развитии не только сердечно-сосудистых, но и инфекционных заболеваний приобрело особую актуальность в настоящее время. СРБ может быть вовлечен во все стадии атеросклеротического процесса, включая активацию системы комплемента и эндотелиальных клеток сосудов, тромбоз, накопление липидов и апоптоз.

Обзор посвящен анализу современных представлений о структуре, биологических и патофизиологических свойствах СРБ, его значимости как прогностического фактора риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, а также существующих методов снижения его уровня в крови.

Согласно результатам недавних исследований, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, достигших большего снижения уровней СРБ на фоне основной лекарственной терапии, наблюдали более благоприятные клинические прогнозы, что делает СРБ привлекательной терапевтической мишенью. В настоящее время ведется поиск подходов для коррекции уровней СРБ, связанных как с разработкой новых лекарственных препаратов, так и методов терапевтического афереза для удаления СРБ из плазмы крови человека.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, С-реактивный белок.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за ценные комментарии главному научному сотруднику, руководителю лаборатории клеточного гемостаза Института Экспериментальной Кардиологии ФГБУ "НИИЦ кардиологии" Минздрава РФ, д.б.н. Габбасову Зуфару Ахнафовичу.

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

Уткина Е. А.* — к.х.н., с.н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института Экспериментальной Кардиологии, Институт экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-6742-5976, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института Экспериментальной Кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Покровский С. Н. — профессор, д.б.н., и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза Института Экспериментальной Кардиологии, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкины, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, мСРБ — мономерная изоформа С-реактивного белка, нСРБ — нативная изоформа С-реактивного белка, окЛНП — окисленные липопротеиды низкой плотности, пСРБ — промежуточная изоформа С-реактивного белка, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФЛА2 — фосфолипаза А2, ФХ — фосфохолин, ХС — холестерин, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, С1q — компонент системы комплемента, LOX-1 — рецептор липопротеидов низкой плотности лектинового типа.

Рукопись получена 07.10.2020

Рецензия получена 31.10.2020

Принята к публикации 06.01.2021



Для цитирования: Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4138. doi:10.15829/1560-4071-2021-4138

C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target

Utkina E. A., Afanasyeva O. I., Pokrovsky S. N.

It is known that the key mediator of acute phase response and marker of inflammation is C-reactive protein (CRP), the study of the role of which in the development of not only cardiovascular, but also infectious diseases has acquired particular relevance at the present time. CRP can be involved in all stages of the atherosclerotic process, including activation of the complement system and vascular endothelial cells, thrombosis, lipid accumulation, and apoptosis.

The review describes modern concepts of the structure, biological and pathophysiological properties of CRP, its value as a cardiovascular risk predictor, as well as existing methods for reducing its blood level.

According to recent studies, cardiovascular patients who achieved lower CRP levels with drug therapy had better clinical prognosis, making CRP an attractive therapeutic target. Currently, a search is underway for approaches to correct CRP levels associated with both the development of novel drugs and therapeutic apheresis methods to remove CRP from blood plasma.

Keywords: atherosclerosis, inflammation, C-reactive protein.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful for the valuable comments to the chief researcher, head of the laboratory of cellular hemostasis of the National Medical Research Center of Cardiology, Doctor of Biological Sciences Gabbasov Zufar Akhnafovich.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Utkina E. A.* ORCID: 0000-0001-6742-5976, Afanasyeva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Corresponding author: utkelena@yandex.ru

Received: 07.10.2020 **Revision Received:** 31.10.2020 **Accepted:** 06.01.2021

For citation: Utkina E. A., Afanasyeva O. I., Pokrovsky S. N. C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4138. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4138

В основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеро- и тромбогенного происхождения лежат как нарушения липидного обмена, так и процес-

сы воспаления. Ключевым медиатором острой фазы и маркером воспаления является С-реактивный белок (СРБ), роль которого в развитии и прогрессировании

ССЗ интенсивно изучается в последние десятилетия. Повышение уровня СРБ связано с более высоким риском инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС); высокие концентрации СРБ коррелировали с ухудшением прогноза и клинических исходов при остром коронарном синдроме и были положительно связаны с заболеванием периферических артерий [1]. Недавно было продемонстрировано, что показатель риска Рейнольдса для мужчин, который включает уровень СРБ, способен прогнозировать общий сердечно-сосудистый риск значительно лучше, чем традиционные модели [2].

Доказательством атерогенных свойств СРБ может служить его обнаружение в атеросклеротических бляшках, при образовании которых происходит активация инфламмасом, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ)-1 β и ИЛ-18, — усилению воспаления и прогрессированию атеросклероза [3]. Кроме того, СРБ может быть вовлечен во все стадии атеросклеротического процесса: активацию комплемента и сосудистых клеток, тромбоз, накопление липидов и апоптоз [1]. Положительная связь концентрации СРБ с наличием и тяжестью СЗЗ, обнаружение его в атеросклеротических бляшках и в зоне некроза при ИМ [4] поставили перед исследователями вопрос: является ли СРБ только лишь маркером воспаления или, наряду с другими патогенетическими компонентами, вовлечен в процессы атеро- и тромбогенеза? В настоящее время ведутся активные исследования механизмов воспаления и участия СРБ в патогенезе СЗЗ, а также способов коррекции концентрации СРБ. В исследовании SANTOS был показан положительный эффект от снижения уровня СРБ с использованием терапевтических моноклональных антител к ИЛ-1 β на фоне приема статинов у пациентов с ИБС [5]. Методы терапевтического афереза являются в настоящее время единственным подходом, позволяющим воздействовать напрямую на концентрацию СРБ. Была продемонстрирована возможность экстракорпорального удаления до 50% СРБ за процедуру афереза СРБ у пациентов с острым ИМ, а также значительное уменьшение зоны некроза на животной модели ИМ [4]. Снижение уровня СРБ может быть целесообразным не только при СЗЗ, но и при других заболеваниях, сопровождающихся гиперовоспалением, таких как аутоиммунные и инфекционные заболевания, в частности, новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Это обстоятельство делает актуальным поиск терапевтических подходов для воздействия на уровни СРБ у различных категорий пациентов.

Цель данного обзора — проанализировать современные представления о структуре, биологических, патофизиологических свойствах СРБ при СЗЗ и существующих методах снижения его уровня в крови.

Строение и функции СРБ

Известно, что СРБ может быть представлен несколькими изоформами: нативной (нСРБ), мономерной (мСРБ) и промежуточной (пСРБ*) (* — активированная форма). Определяемый в кровотоке нСРБ вырабатывается и секретируется печенью в виде растворимого пентамера, состоящего из пяти идентичных мономерных субъединиц (мСРБ), не связанных ковалентно, каждая из которых имеет молекулярную массу ~23 кДа [6]. При определенных условиях нСРБ претерпевает конформационную перестройку с ослаблением связей, которая делает его существенно менее растворимым, и пентамер преобразуется сначала в промежуточную форму пСРБ*, доступную для связывания с различными молекулами, а затем распадается на мономеры мСРБ.

Благодаря наличию эффекторной и связывающей поверхностей, мономер СРБ может взаимодействовать с фактором системы комплемента (C1q) и рецепторов к Fc γ , обеспечивая механизм активации врожденной иммунной системы, а также с фосфохолином (ФХ), который присутствует на мембранах активированных тромбоцитов, апоптотических клеток и клеточных стенках бактерий [7].

Окисление поверхностных липидов под действием фосфолипазы A2 (ФЛА2) и последующая их структурная модификация — необходимое условие взаимодействия с центром связывания СРБ [8]. Диссоциация нСРБ, опосредованная связыванием с ФХ, играет важную роль в локальном накоплении СРБ в области воспаления. Так, в атеросклеротической бляшке образование мСРБ происходит за счет связывания нСРБ с ФХ, присутствующим на поверхности активированных тромбоцитов. Локальная диссоциация может также возникать в результате связывания нСРБ с остатками лизо-ФХ, экспонированными на поверхности окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) (окЛНП) при участии липопротеид-ассоциированной ФЛА2. Связывание нСРБ с клеточной поверхностью, помимо связывания с ФХ, сопровождается также взаимодействиями между гидрофобными областями пентамера и липидными рафтами [6].

После связывания с ФХ нСРБ претерпевает конформационные изменения в активированный пентамер пСРБ*. Будучи конформационно более рыхлым, пСРБ* становится доступным для связывания с группой глобулярных головок комплемента C1q, который встраивается в центральную полость пСРБ* и заставляет субъединицы пентамера еще дальше отделяться друг от друга, вызывая в конечном итоге диссоциацию пСРБ*, образование мСРБ и активацию системы комплемента по классическому пути, рисунок 1 [6, 9].

Формы СРБ играют различную биологическую роль. Изоформы пСРБ* и мСРБ считаются провоспалительными [7], тогда как функции пентамерной формы нСРБ могут зависеть от различных условий. Так,

нСРБ может вносить свой вклад в защитные иммунные механизмы сначала в виде опсонина для удаления повреждающих агентов, а затем в качестве регулятора стимулированного воспалительного ответа, подавляя воспаление, вызывая поляризацию макрофагов и Т-клеток в противовоспалительный фенотип M2/Th2 [8]. Однако взаимодействие нСРБ с окисленными фосфолипидами, экспрессия которых увеличена во время острых фаз защитного ответа, может способствовать его конформационным изменениям с образованием мСРБ [8]. Эти представления согласуются с данными, полученными недавно в экспериментах *in vitro*: было показано, что в бессывороточной среде в отсутствие липидных лигандов пентамер нСРБ не влиял на поляризацию Т-клеток и макрофагов; при связывании с неокисленным ФХ происходила поляризация макрофагов и Т-клеток в фенотип M2/Th2, и связывание его с окисленными липидами способствовало поляризации в провоспалительный фенотип M1/Th1 [8].

Помимо разницы в биологических функциях, структурные различия между изоформами СРБ влияют на возможность и способы их количественного определения в плазме крови человека. Было показано, что мСРБ обладает повышенной гидрофобностью, в плазме находится в виде комплекса с липидсодержащими микрочастицами и может быть обнаружен только с использованием специализированных реагентов и методов. Таким образом, широко используемый в клинике высокочувствительный метод измерения концентрации СРБ в сыворотке крови, так называемый “высокочувствительный СРБ”, позволяет определять концентрацию растворимой пентамерной формы СРБ, но не весь пул СРБ в плазме [8].

СРБ как прогностический и патогенетический фактор

Благодаря тому, что повышенные концентрации СРБ могут обнаруживаться в плазме крови уже через 12-48 ч от начала воспаления, длительному периоду циркуляции в кровотоке, а также наличию удобного воспроизводимого лабораторного метода измерения, этот белок широко используется в клинической практике как маркер воспаления. Однако в последние десятилетия СРБ стал объектом пристального изучения не только как маркер, но и как возможный участник патогенетических событий при ССЗ, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях.

Связь между воспалением и ССЗ была подтверждена в нескольких крупных эпидемиологических исследованиях. Первые данные о связи уровня СРБ в плазме крови и частоты ССЗ, не зависящей от традиционных факторов риска, были получены из рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Physicians’ Health Study, в котором было показано, что у мужчин с уровнем

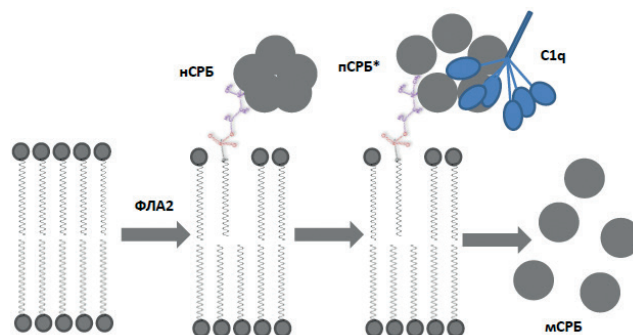


Рис. 1. Диссоциация пентамерной формы СРБ до мСРБ. Адаптировано из [7].
Сокращения: мСРБ — мономер С-реактивного белка, нСРБ — пентамер С-реактивного белка, nCRP* — активированный пентамер С-реактивного белка, ФЛА2 — фосфолипаза А2, C1q — компонент системы комплемента.

СРБ в верхнем квинтиле ($\geq 2,11$ мг/л) по сравнению с мужчинами из нижнего квинтиля распределения СРБ ($\leq 0,55$ мг/л) риск ИМ был в 2,9 раза выше, а риск инсульта — в 1,9 раз [10, 11]. В дальнейшем было показано, что повышенная концентрация СРБ была связана с отрицательным прогнозом у пациентов с атеросклерозом, застойной сердечной недостаточностью, мерцательной аритмией, миокардитом, поражением аортального клапана и трансплантацией сердца, что позволяет предположить его активную роль в патофизиологии возникновения и развития ССЗ [9]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании JUPITER с участием 11001 мужчины и 6801 женщины без ССЗ с нормальными уровнями холестерина ЛНП (холестерина (ХС)-ЛНП < 130 мг/дл) и повышенными уровнями СРБ (> 2 мг/л, медиана 4,2 мг/л) проспективное наблюдение на фоне приема статинов или плацебо велось до первичной конечной точки: ИМ, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, операции ревааскуляризации или сердечно-сосудистой смерти. В результате было продемонстрировано, что одновременное снижение уровней ХС-ЛНП и СРБ у пациентов, принимавших статины, позволило значительно снизить риски: на 44% первичной конечной точки всех сосудистых событий; ИМ — на 54%, уменьшение инсульта на 48%, снижение ревааскуляризации артерий на 46% и снижение смертности от всех причин на 20% [12]. Результаты метаанализа, включившего 54 проспективных исследования и 160 тыс. пациентов, продемонстрировали, что более высокий уровень СРБ был связан с риском развития ИБС, ишемического инсульта, сосудистой смерти, смерти от нескольких видов рака и заболеваний легких. В рамках этого анализа риск, связанный с повышенными концентрациями СРБ, был сопоставим с такими факторами риска, как повышенное систолическое артериальное давление и содержание общего холестерина или ХС-ЛНП [13].

Полученные в результате этих исследований данные закономерно привели к необходимости изучения

взаимосвязи воспаления с развитием ССЗ. Как уже упоминалось выше, провоспалительную активность связывают с изоформой мСРБ, которая принимает участие в патологическом локальном воспалительном процессе в стенке сосуда [14]. Так, мСРБ обнаруживали в некротическом ядре солюкализированным с макрофагами в атеросклеротических бляшках, полученных при проведении каротидной эндалтерэктомии, окрашенных специфичными к нСРБ, мСРБ и CD68 антителами [15]. Также было показано, что СРБ способен солюкализироваться в атеросклеротической бляшке с окЛНП [16, 17]. При исследовании атеросклеротических бляшек коронарных артерий человека методом флюоресцентной микроскопии в фибролипидных бляшках пораженных сосудов были выявлены отложения мСРБ, причем преобладала локализация в нестабильных бляшках [14]. Окрашивание антителами, специфичными для мСРБ и нСРБ срезов инфарктной и неинфарктной ткани миокарда пациентов, перенесших ИМ за 2-4 дня до смерти, выявило обширное отложение мСРБ в инфарктных областях, с очень ограниченным отложением в неинфарктных областях [15].

В свою очередь, концентрация растворимого нСРБ в плазме крови может рассматриваться как показатель системного воспаления и биомаркер повышенного сердечно-сосудистого риска [14].

Воспаление играет одну из ключевых ролей во всех фазах развития атеросклероза, от первоначально привлечения циркулирующих моноцитов в стенку артерии до разрыва нестабильной атеросклеротической бляшки, причем в этот процесс задействованы системы как специфического, так и неспецифического иммунного ответа [8, 18]. СРБ участвует в атеросклеротическом процессе практически на всех этапах, взаимодействуя посредством сложных механизмов со многими вовлеченными в атерогенез клетками. На критической ранней стадии образования бляшки мСРБ может способствовать адгезии моноцитов и миграции их в сосуд [15]. Поляризация макрофагов в фенотип М1, вызываемая СРБ, является провоспалительным триггером при отложении бляшек, приводя к инфильтрации макрофагов в атеросклеротические поражения [19].

Описана способность мСРБ активировать тромбоциты, что подтверждается активацией гликопротеинового рецептора GPIIb/IIIa и экзоцитоза содержимого альфа-гранул, с вовлечением сигнального пути p38 MAP киназы и c-Jun N-концевой киназы. Рецептор, ответственный за протромботические эффекты мСРБ, не был четко выяснен, однако показано, что рецептор CD36 играет важную роль, поскольку ингибирование CD36 блокирует некоторые эффекты мСРБ [7].

СРБ является одним из лигандов для сквенджер рецептора ЛНП лектинового типа (LOX-1) и способствует трансмиграции модифицированных ЛНП через эндотелий, инициируя эндотелиальную дис-

функцию [6, 17]. Рецептор LOX-1 способен связывать широкий спектр лигандов, включая модифицированные липопротеиды, фосфолипиды и полианионы. Взаимодействие СРБ с рецептором LOX-1 является Ca^{2+} -зависимым процессом и осуществляется с участием ФХ-связывающих участков мономерных субъединиц СРБ на связывающей поверхности пентамера. Согласно недавно полученным данным, при взаимодействии с LOX-1 СРБ способен увеличивать проницаемость сосудов, индуцировать адгезию моноцитов и нарушать эндотелий-зависимую вазодилаторную функцию. Также было показано, что LOX-1 участвует в СРБ-индуцированной активации компонента, в результате чего этот рецептор может играть роль в присоединении СРБ к клеточной мембране. Так же, как и другие лиганды LOX-1, в частности, модифицированные ЛНП, СРБ увеличивает его экспрессию в эндотелиальных клетках, что, в свою очередь, приводит к усилению эндотелиальной дисфункции и прогрессированию атеросклеротического поражения [17]. Основываясь на описанных фактах, Stancel N, et al. (2016) предположили, что LOX-1 может быть ключевым игроком в развитии патогенной воспалительной реакции и предложили гипотезу участия СРБ, модифицированных ЛНП и рецептора LOX-1 в атерогенезе. Предполагаемый механизм цикличен — повышенные уровни окЛНП или других модифицированных липопротеидов индуцируют эндотелиальную дисфункцию и экспрессию СРБ эндотелиальными клетками, что, в свою очередь, может способствовать увеличению экспрессии LOX-1, усиленному захвату атерогенных ЛНП и еще большей экспрессии СРБ [17].

Существенно выражена и имеет прогностическую значимость положительная связь между концентрациями циркулирующего в кровотоке СРБ и острым ИМ. Было показано, что увеличение пиковых и постинфарктных концентраций СРБ достоверно и, по-видимому, независимо от других предикторов, связано с увеличением частоты сердечных осложнений, включая сердечную недостаточность и сердечную смерть. Кроме того, острый ИМ всегда сопровождается воспалением вокруг зоны поражения: во всех очагах обнаруживается СРБ, компоненты компонента C4b, C4bi, C4c и комплекс СРБ-C4d, совместно депонированные в зоне инфаркта и вокруг нее [20]. Эти наблюдения позволили рассматривать СРБ как возможную терапевтическую мишень при остром ИМ.

Представляют интерес результаты исследования ACCELERATE, в котором было установлено, что у пациентов, как получавших статины, так и в группе плацебо, и имевших уровень СРБ ≥ 2 мг/л, увеличение концентрации липопротеида(а) в плазме крови было достоверно положительно связано с более высокими показателями смертности, ИМ и инсульта. Также наблюдалась значимая взаимосвязь между увеличением концентрации липопротеида(а), распределенной по

Таблица 1

Разрабатываемые низкомолекулярные соединения для снижения уровня СРБ

| Процесс, на который направлено воздействие | Мишень | Наиболее успешные соединения | Степень реализации |
|---|----------------------------------|---------------------------------------|--|
| Взаимодействие между нСРБ и фосфохолином | нСРБ | - | Компьютерное моделирование структур |
| | липопротеид-ассоциированная ФЛА2 | пиримидин-4-оны дарапладиба класса 1 | Дарапладиб — не прошел III стадию клинических испытаний из-за недостаточной эффективности |
| | секреторная ФЛА2 | молекулы на основе индол-3-ацетамид | Вареспладиб 4 — не прошел III стадию клинических испытаний из-за недостаточной эффективности |
| | цитозольная ФЛА2 | имитация структуры арахидоилфосфоната | Гирипладиб — переведен в фазу II испытаний, но завершен на этом этапе |
| Диссоциация нСРБ | нСРБ, пСРБ* | 1,6-бисфосфохолин (bisPC) | Исследования не продолжены в связи с низкой биодоступностью bisPC. Продолжается поиск низкомолекулярных соединений |
| Каскад событий, запускаемых мСРБ (активация комплемента, лейкоцитов, тромбоцитов) | мСРБ | - | Компьютерное моделирование структур |

Сокращения: мСРБ — мономерная форма С-реактивного белка, нСРБ — нативная форма С-реактивного белка, пСРБ* — активированная изоформа нСРБ, ФЛА2 — фосфолипаза А2.

квинтилям, и временем до первой смерти от ССЗ, ИМ или инсульта только у пациентов, имеющих уровень СРБ ≥ 2 мг/л [21]. Помимо ССЗ, повышение уровня СРБ регистрируют при инфекционных, аутоиммунных заболеваниях и состояниях, связанных с гипервоспалением; СРБ откладывается в местах воспаления и повреждения тканей как в естественных, так и в экспериментальных условиях [9, 22]. Согласно недавно полученным данным, уровень СРБ значительно повышается уже на ранних стадиях COVID-19 и влияет на прогноз исхода заболевания [23, 24].

Таким образом, появляется все больше доказательств того, что СРБ является не только биомаркером воспаления, но и играет функциональную роль в развитии атеросклероза и других заболеваний.

Современные терапевтические методы воздействия на уровень СРБ

Мощные провоспалительные свойства пСРБ* и мСРБ при широком спектре патологий сделали актуальным вопрос о таргетном воздействии на СРБ как мишени для терапии. По мере накопления знаний о механизмах участия СРБ в процессе атерогенеза предлагаются различные подходы к воздействию на его уровень в крови, как медикаментозные, так и посредством прямого удаления из кровотока с помощью методов терапевтического афереза.

Подавляющее количество СРБ синтезируется в печени, индукция его экспрессии и секреции регулируются в основном ИЛ-6 и в меньшей степени ИЛ-1 β [7]. В настоящее время в практической медицине доступными для медикаментозного воздействия на уровни СРБ являются препараты-ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-1 β , а также статины. К группе ингибиторов ИЛ-1 β относят препараты канакинумаб — терапевтические моноклональные антитела (МкАт) против ИЛ-1 β , анакинра — антагонист рецептора ИЛ-1

и рилонасепт — препарат, основанный на технологии “trap” к рецептору ИЛ-1. Препарат тоцилизумаб представляет собой терапевтические МкАт против ИЛ-6 [18]. В исследовании CANTOS был реализован путь снижения синтеза СРБ в печени с использованием препарата канакинумаб, что позволило достичь у пациентов, достигших уровня СРБ ≤ 2 мг/л, снижения частоты сердечно-сосудистых событий на 25% и сердечно-сосудистой смертности на 31% [5]. Исследование VCUART Pilot Study было посвящено оценке влияния препарата анакинра на предотвращение патологического ремоделирования сердца после острого ИМ. В результате было показано, что блокада рецептора ИЛ-1 с помощью анакинры может благоприятно влиять на ремоделирование сердца, не влияя на размер или заживление зоны инфаркта, а эффекты от терапии были сопоставимы с эффектами, отмеченными при других методах лечения, такими как реперфузия, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и β -блокаторов. Однако авторы отмечают необходимость дальнейших исследований [25]. Препараты рилонасепт и тоцилизумаб применяются для лечения ревматоидных артритов, эффективность их использования для терапии ССЗ в настоящее время не доказана [18].

Влияние статинов на уровень СРБ изучалось в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях — AFCAPS/ТехCAPS, PROVE-IT TIMI-22, JUPITER и др. Согласно данным этих исследований, применение статинов способствовало снижению концентраций СРБ на 13-50%, которое коррелировало с уменьшением сердечно-сосудистых событий [26]. В модели *in vivo* у крыс, экспрессирующих человеческий СРБ, было показано уменьшение воспаления при введении розувастатина, однако уровни циркулирующего СРБ при этом не снижались, что предполагает ингибирование СРБ-опосредованных путей воспаления [27].

Помимо описанных выше препаратов, в настоящее время ведутся исследования по поиску низкомолекулярных соединений, способных воздействовать на уровни СРБ, таблица 1 [6, 7].

Нужно отметить, что в настоящее время не существует удачных моделей для изучения СРБ *in vivo*, поскольку в мышинных моделях экспрессируются очень низкие его уровни, а СРБ, синтезируемый у крыс, не активирует комплемент C1q [7].

Отсутствие лекарств, способных напрямую влиять на уровни СРБ, а также адекватных биологических моделей для экспериментов *in vivo* послужило стимулом для изучения возможности прямой коррекции концентраций СРБ с помощью экстракорпоральной терапии.

Методы терапевтического афереза успешно применяются в клинической практике почти 40 лет в случаях, когда лекарственная терапия отсутствует, не эффективна или не может быть использована по разным причинам [28]. Первая попытка разработки животной модели для проверки гипотезы о клинической эффективности удаления СРБ из кровотока при остром ИМ была предпринята в 2011г [29]. Исследователями была поставлена задача создания эффективной модели для изучения возможности проведения процедур афереза СРБ после острого ИМ. Для пилотного эксперимента использовали адсорбер с активным ингредиентом в виде ковалентно пришитого на агарозную матрицу фосфорилхолина; острый ИМ инициировали окклюзией коронарной артерии у самок свиней. Об успешности эксперимента можно заключить по достоверно более низким концентрациям СРБ у постинфарктных животных, получавших аферез относительно контрольной группы без афереза, и наличие СРБ в элюатах с сорбента, подтвержденному с помощью электрофореза [29]. После доработки модели этой же группой был проведен полноценный эксперимент по применению афереза СРБ после острого ИМ у свиней с использованием адсорбера, описанного в первом исследовании. Было продемонстрировано снижение уровня СРБ в кровотоке до 50% и значительное уменьшение зоны некроза миокарда [4]. По итогам этой работы было сделано заключение о возможности применения процедур терапевтического афереза у человека, и в 2018г были опубликованы результаты пилотного исследования в рамках проекта САМІ-1 “First in Man”: Case Report” о проведении афереза СРБ пациенту с острым ИМ. В исследовании использовали колонки “PentraSorb®CRP” (Pentacor, Германия), процедуры проводили на фоне основной терапии дважды (через 34 и 58 ч после появления болей в груди). Уровни СРБ снижались с 28,77 мг/л до 12,58 мг/л после первой процедуры и с 24,17 мг/л до 11,55 мг/л после второй, при этом пациент переносил аферез без клинически значимых симптомов и побочных эффектов [30]. На основании этих успешных результатов в исследование САМІ-1 был включен 21 пациент с острым ИМ, тринадца-

ти из которых проводились процедуры афереза СРБ с использованием колонок “PentraSorb®CRP” [31]. Основываясь на предположении, что максимальный повреждающий эффект СРБ развивается на ранней стадии заболевания посредством связывания с сублетально поврежденными клетками миокарда с их последующим удалением, авторы исследования отмечают, что аферез СРБ при остром ИМ необходимо начинать как можно раньше. В данном исследовании первая процедура проводилась спустя 24 ± 12 ч после начала симптомов, вторая — через $47,9 \pm 5,4$ ч. У всех пациентов мониторировали жизненно важные параметры, артериальное давление и частоту сердечных сокращений; учитывали заявления пациентов об их состоянии во время лечения. Контроль уровня СРБ осуществляли при поступлении и дважды в сутки до 100 ч с момента появления симптомов, а также до и после процедур. Было показано, что уровень СРБ снижался в среднем на $53,4 \pm 11,9\%$ за процедуру. Концентрации СРБ после 40-60 ч от начала симптомов в контрольной группе, не получавшей лечение, и после второй процедуры в группе афереза составляли в среднем ~ 55 мг/л и $13,9 \pm 10,9$ мг/л, соответственно. Концентрация мажорных белков плазмы крови за время процедур снижалась незначительно. На основании полученных данных авторы исследования сделали заключение об эффективности и безопасности данного метода удаления СРБ из плазмы крови человека [31].

Удаление СРБ методом терапевтического афереза может быть применимо не только в случае острого ИМ. Учитывая роль воспаления и непосредственного участия СРБ в атерогенезе, перспективным направлением представляется использование терапевтического афереза СРБ как компонента комплексного лечения у пациентов с рефрактерными формами дислипидемий. В данном случае целесообразным представляется сочетанное удаление СРБ и атерогенных липопротеидов, для чего нами недавно был разработан сорбент нового поколения с синтетическим лигандом. Данный сорбент также может применяться для снижения концентраций СРБ в плазме крови при аутоиммунных заболеваниях в случае неэффективности или непереносимости медикаментозной терапии. Кроме того, как отмечалось ранее, уровень СРБ значительно увеличивается при инфекционных заболеваниях, в частности, при COVID-19 [23], и недавно впервые были проведены процедуры афереза СРБ пациентке с тяжелым течением COVID-19. Снижение уровня СРБ достигало 75%. Авторы исследования отмечают, что результаты запланированного рандомизированного пилотного исследования с использованием афереза СРБ у пациентов с SARS-CoV-2 дадут ответ на вопрос о необходимости крупного рандомизированного многоцентрового исследования [32].

Таким образом, все больше данных свидетельствует о том, что СРБ из общепризнанного маркера воспаления начинает рассматриваться как патогенетический

фактор [33], а также проводятся активные исследования возможности коррекции уровней СРБ и влияния его снижения на течение сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Заключение

Появляющиеся новые данные о том, что СРБ является не только удобным, хорошо воспроизводимым в клинической практике биомаркером воспаления, но и играет важную роль в патогенезе ССЗ и ряда других заболеваний, позволили исследователям рассматривать его как возможную мишень для терапевтического воздействия. Так, коррекция его уровня является актуальной задачей и может оказаться перспективным

подходом для снижения частоты и тяжести ССЗ, а также терапии тяжелых инфекционных и аутоиммунных заболеваний.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за ценные комментарии главному научному сотруднику, руководителю лаборатории клеточного гемостаза Института Экспериментальной Кардиологии ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава РФ, д.б.н. Габбасову Зуфару Ахнафовичу.

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

Литература/References

- Avan A, Tavakoly Sany SB, Ghayour-Mobarhan M, et al. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *J Cell Physiol.* 2018;233(11):8508-25. doi:10.1002/jcp.26791.
- Kamath DY, Xavier D, Sigamani A, et al. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *Indian J Med Res.* 2015;142(3):261-8. doi:10.4103/0971-5916.166582.
- Shah PK. Inflammation, infection and atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(8):468-72. doi:10.1016/j.tcm.2019.01.004.
- Sheriff A, Schindler R, Vogt B, et al. Selective apheresis of C-reactive protein: a new therapeutic option in myocardial infarction?. *J Clin Apher.* 2015;30(1):15-21. doi:10.1002/jca.21344.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10118):319-28. doi:10.1016/S0140-6736(17)32814-3.
- Caprio V, Badimon L, Di Napoli M, et al. pCRP-mCRP Dissociation Mechanisms as Potential Targets for the Development of Small-Molecule Anti-Inflammatory Chemotherapeutics. *Front Immunol.* 2018;9:1089. doi:10.3389/fimmu.2018.01089.
- McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, et al. Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation: Evidence for a Direct Biological Role of C-Reactive Protein and Its Conformational Changes. *Front Immunol.* 2018;9:1351. doi:10.3389/fimmu.2018.01351.
- Trial J, Potempa LA, Entman ML. The role of C-reactive protein in innate and acquired inflammation: new perspectives. *Inflamm Cell Signal.* 2016;3(2):e1409.
- Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. doi:10.3389/fimmu.2018.00754.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-9. doi:10.1056/NEJM199704033361401.
- Aday AW, Ridker PM. Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:16. doi:10.3389/fcvm.2019.00016.
- Ridker PM. The JUPITER trial: results, controversies, and implications for prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2(3):279-85. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.868299.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132-40. doi:10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
- Melnikov IS, Kozlov SG, Chumachenko PV, et al. Monomeric C-reactive protein and local inflammatory reaction in the wall of the coronary arteries in patients with stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(5):56-61. (In Russ.) Мельников И.С., Козлов С.Г., Чумаченко П. В. и др. Мономерный С-реактивный белок и локальная воспалительная реакция в стенке коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(5):56-61. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-56-61.
- Thiele JR, Habersberger J, Braig D, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy. *Circulation.* 2014;130(1):35-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007124.
- Singh U, Dasu MR, Yancey PG, et al. Human C-reactive protein promotes oxidized low density lipoprotein uptake and matrix metalloproteinase-9 release in Wistar rats. *J Lipid Res.* 2008;49(5):1015-23. doi:10.1194/jlr.M700535-JLR200.
- Stancel N, Chen CC, Ke LY, et al. Interplay between CRP, Atherogenic LDL, and LOX-1 and Its Potential Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Clin Chem.* 2016;62(2):320-7. doi:10.1373/clinchem.2015.243923.
- Li B, Li W, Li X, et al. Inflammation: A Novel Therapeutic Target/Direction in Atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2017;23(8):1216-27. doi:10.2174/1381612822666161230142931.
- Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link?. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):397-408. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.016.
- Nijmeijer R, Lagrand WK, Lubbers YT, et al. C-reactive protein activates complement in infarcted human myocardium. *Am J Pathol.* 2003;163(1):269-75. doi:10.1016/S0002-9440(10)63650-4.
- Puri R, Nissen SE, Arsenault BJ, et al. Effect of C-Reactive Protein on Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Risk in Optimally Treated Patients With High-Risk Vascular Disease: A Prespecified Secondary Analysis of the ACCELERATE Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(10):1-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.2413.
- Braig D, Nero TL, Koch HG, et al. Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites. *Nat Commun.* 2017;8:14188. doi:10.1038/ncomms14188.
- Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):332-4. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.007.
- Hou W, Zhang W, Jin R, et al. Risk factors for disease progression in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Infect Dis (Lond).* 2020;52(7):498-505. doi:10.1080/23744235.2020.1759817.
- Abbate A, Van Tassel BW, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. *Am J Cardiol.* 2013;111(10):1394-400. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.287.
- Kruglyj LB, Karpov YuA. Improving the prognosis of patients with cardiovascular disease in the presence of an increased level of C-reactive protein: new data on the effects of atorvastatin and rosuvastatin. *Atmosphere.* 2016;2:33-40. (In Russ.) Круглый Л.Б., Карпов Ю.А. Улучшение прогноза больных с сердечно-сосудистой патологией на фоне повышенного уровня С-реактивного белка: новые данные об эффектах atorvastatina и розувастатина. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2016;2:33-40.
- Šilhavý J, Zidek V, Landa V, et al. Rosuvastatin can block pro-inflammatory actions of transgenic human C-reactive protein without reducing its circulating levels. *Cardiovasc Ther.* 2014;32(2):59-65. doi:10.1111/1755-5922.12061.
- Afanasyeva OI, Adamova IYu, Pokrovsky SN. Experience and perspectives of using immunosorbents for therapeutic apheresis procedures. *Efferentnaya terapiya.* 2013;19(1):22-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Опыт и перспективы применения иммуносорбентов для процедур терапевтического афереза. *Эфферентная терапия.* 2013;19(1):22-8.
- Slagman AC, Bock C, Abdel-Aty H, et al. Specific removal of C-reactive protein by apheresis in a porcine cardiac infarction model. *Blood Purif.* 2011;31(1-3):9-17. doi:10.1159/000320763.
- Ries W, Sheriff A, Heigl F, et al. "First in Man": Case Report of Selective C-Reactive Protein Apheresis in a Patient with Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Case Rep Cardiol.* 2018;2018:4767105. doi:10.1155/2018/4767105.
- Ries W, Heigl F, Garlachs C, et al. Selective C-Reactive Protein-Apheresis in Patients. *Ther Apher Dial.* 2019;23(6):570-4. doi:10.1111/1744-9987.12804.
- Torzewski J, Heigl F, Zimmermann O, et al. First-in-Man: Case Report of Selective C-Reactive Protein Apheresis in a Patient with SARS-CoV-2 Infection. *Am J Case Rep.* 2020;21:e925020. doi:10.12659/AJCR.925020.
- Kunze R. C-Reactive Protein: From Biomarker to Trigger of Cell Death? *Ther Apher Dial.* 2019;23(6):494-6. doi:10.1111/1744-9987.12802.



ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Председатель редакционного
совета

Шлякто
Евгений Владимирович



Главный
редактор

Дупляков
Дмитрий Викторович



ПОСЕЩАЕМОСТЬ SCARDIO.RU: ПРОСМОТРЫ





Российское
кардиологическое
общество

www.scardio.ru

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО

24–25 ИЮНЯ 2021 ГОДА | ПЯТИГОРСК

24–25 СЕНТЯБРЯ 2021 ГОДА | КРАСНОЯРСК

